

Victor BOTNARU



---

# **TUBERCULOZA**

## ÎN CAZURI CLINICE COMENTATE

Chișinău 2018

**Victor BOTNARU**

---

**TUBERCULOZA**  
**ÎN CAZURI CLINICE COMENTATE**

**Chişinău 2018**

CZU 616.24-002.5  
T90

*Apărută cu suportul Asociației de Respirologie "VIAREMO"*

Oenograme de Vasile BOTNARU

ISBN

V.Botnaru, 2018 ©





## AUTORII

- Victor BOTNARU** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu;  
Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova,  
Om emerit
- Dumitru CHESOV** doctor în științe medicale, asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
- Oxana MUNTEANU** doctor în științe medicale, conferențiar universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
- Doina RUSU** doctor în științe medicale, conferențiar universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu; șef secție Institutul de fiziopneumologie C.Draganiuc
- Eugenia SCUTARU** asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
- Ilie ARAPAN** asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu

AU CONTRIBUIT LA ICONOGRAFIE

Sofia ALEXANDRU Mircea BEȚIU	- ftiziopneumolog, director Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, șef catedră dermatovenerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Vitalie BOLOGA	- doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Claudia BRADIȘTEANU Victoria BROCOVȘCHI	- ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Elena BURDUH Diana CALARAȘ	- ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Olga CARAIANI	- doctor în științe medicale, ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Oleg CAZACU Lucia CEAPA-CATANA Diana CONDRAȚCHI Alexandru CORLĂTEANU	- morfopatolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - specialist radiolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Victor COZLOVȘCHI Galina CRIVENCO	- specialist bronhoscopie, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, șef secție, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Valeriu CRUDU	- doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Veaceslav CUNIȚCHI Aliona DAVID Ana DONICA Alexandru GAVRILIUC	- specialist chirurgie generală, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Gheorghe GROZA	- doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Ion HAIDARLÎ	- doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Zinaida LUCHIAN Leonid ONEA Nadejda PISARENCO	- ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - specialist imagistică, centrul de diagnostic german, Chișinău - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, catedra radiologie și imagistică, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Serghei PISARENCO	- doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Timofei POPESCU Ruslan PRETULA	- medic de laborator, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, asistent universitar, catedra morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Sergiu RUSU Svetlana ȘCIUCA	- specialist chirurgie toracică, spitalul clinic republican T.Moșneaga - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu
Liubov SEMICEVA Iurie SIMIONICA	- specialist citolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc - doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, specialist bronhoscopie, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc
Veronica SOCHIRCA	- ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc

Mihai TALMACIOV  
Cristina TOMA

Alexandru TOMA  
Nadejda ȚURCAN  
Vladimir VATAMAN

Irina VOLOȘCIUC

- ftiziopneumolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc  
- asistent universitar, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu  
- specialist chirurgie toracică, spitalul clinic republican T.Moșneaga  
- medic microbiolog, Institutul de ftiziopneumologie C.Draganiuc  
- doctor în științe medicale, profesor universitar, catedra morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu  
- medic rezident, disciplina pneumologie/alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu

*Sincere mulțumiri actualilor și foștilor rezidenți, care în procesul de formare în Clinica pneumologie/alergologie au adus în atenția autorilor cazuri interesante:*

Nicoleta BABALICI, Ilie CERNENCO, Diana CHETRARU, Angela ERHAN, Marina GALATONOVA, Zinaida GÎNCU, Victoria JOCOT, Victoria NICOLAEV, Anna PÔSTICA, Oxana PLAMADEALA, Inga RÎBAC, Ana ZÛBCU.

ABREVIERI .....	9
Cazul 1	Etiologia tuberculozei.....13
Cazul 2	Biologia moleculară a răspunsului imun în tuberculoză.....17
Cazul 3	Granulomul tuberculos.....19
Cazul 4	Evoluție naturală a tuberculozei.....21
Cazul 5	Evoluție naturală din necomplianță ("plămân distrus").....23
Cazul 6	Recidiva tuberculozei.....25
Cazul 7	Tuberculoză cu rezistență primară.....27
Cazul 8	Factori de risc asociați tuberculozei.....29
Cazul 9	Factor de risc pentru tuberculoză - coinfecția HIV.....31
Cazul 10	Transmiterea tuberculozei.....33
Cazul 11	Transmiterea tuberculozei ("soacra sau nora?").....36
Cazul 12	Confirmarea tuberculozei prin microscopie și prin cultură.....39
Cazul 13	Confirmare microbiologică doar în spălăturile alveolobronșice.....41
Cazul 14	Arborele înmugurit vestește nu doar primăvara.....43
Cazul 15	Adenozin deaminaza în pleurezia tuberculoasă.....45
Cazul 16	Diagnostic întârziat.....48
Cazul 17	Tomosinteză.....51
Cazul 18	Diagnostic confirmat histopatologic .....54
Cazul 19	Testul cutanat la tuberculină.....57
Cazul 20	Testele IGRA / diagnosticul infecției tuberculoase latente.....59
Cazul 21	Diagnostic molecular genetic LPA.....61
Cazul 22	Rezistență prin Xpert vs pansensibilitate în cultură - indicație pentru secvențiere.....63
Cazul 23	Manifestări clinice în tuberculoză.....65
Cazul 24	Hemoptizia - manifestare inaugurală a tuberculozei.....67
Cazul 25	Calcificările multiple - un martor taciturn al bolii de altă dată.....69
Cazul 26	Activă sau sechelară? .....72
Cazul 27	Meningită tuberculoasă și tuberculoame cerebrale .....74
Cazul 28	Tuberculoză intestinală .....77
Cazul 29	Tuberculoză osteoarticulară.....79
Cazul 30	Tuberculoză fibrocavitară și de articulație a cotului.....81
Cazul 31	Tuberculom pulmonar asimptomatic.....84
Cazul 32	Tuberculoză nodulară.....87
Cazul 33	Pleurezie.....89
Cazul 34	Pneumonie cazeoasă.....91
Cazul 35	Leziuni cavitare .....93
Cazul 36	Tuberculoza laringelui.....95
Cazul 37	Tuberculoză miliară.....97
Cazul 38	Tuberculoză bronșică.....99
Cazul 39	Empiem tuberculos.....101
Cazul 40	Noduli subpleurali - manifestare precoce a tuberculozei?.....104
Cazul 41	Leziuni osoase.....107
Cazul 42	Adenopatia la pacientul imunocompromis.....109
Cazul 43	Tuberculoză diseminată/generalizată.....112
Cazul 44	Tuberculoza suprarenalelor.....115
Cazul 45	Tuberculoză cerebrală.....118
Cazul 46	Meningoencefalită tuberculoasă la un pacient imunocompetent.....121
Cazul 47	Salpingită tuberculoasă.....123
Cazul 48	Tuberculoză renală.....125
Cazul 49	Tuberculoză cutanată.....129
Cazul 50	Tuberculoză de glandă mamară.....131
Cazul 51	Nodul pulmonar solitar.....133
Cazul 52	Boala Pott.....135

Cazul 53	Plămân distrus.....	137
Cazul 54	Bronșiectazii posttuberculoase.....	139
Cazul 55	Tuberculoză complicată cu hemoptizie.....	142
Cazul 56	Colecție închistată și calcificări pleurale - dileme diagnostice.....	144
Cazul 57	Urgență din sechelă tuberculoasă.....	146
Cazul 58	Pericardită calcară.....	148
Cazul 59	Fistula bronhopleurală cu emfizem subcutanat într-un caz nou de TB.....	151
Cazul 60	Pneumoperitoneu în cadrul tuberculozei generalizate, caz nou.....	153
Cazul 61	Micetom în tuberculoza fibrocavitară.....	156
Cazul 62	Bronholitiază.....	158
Cazul 63	Tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili.....	161
Cazul 64	Tratamentul tuberculozei în lipsa confirmării microbiologice.....	163
Cazul 65	Angioedem la medicație antituberculoasă.....	166
Cazul 66	Complicație rară asociată tuberculozei - tromboză venoasă profundă.....	168
Cazul 67	Bedaquilina.....	171
Cazul 68	Hemoragie pulmonară .....	173
Cazul 69	Hepatopatie medicamentoasă (la PASER).....	176
Cazul 70	Oleotorace sau empiem pleural vechi?.....	178
Cazul 71	Aspergiloză pleurală grefată în spațiul pleural rezidual postrejecțional.....	180
Cazul 72	Fistule bronho-pleuro-cutanate.....	184
Cazul 73	Toracoplastie în tuberculoza XDR.....	187
Cazul 74	Rezistență la rifampicină.....	189
Cazul 75	Tuberculoză XDR primară.....	191
Cazul 76	Anularea tratamentului antituberculos.....	193
Cazul 77	Mecanismele rezistenței la antituberculoase.....	195
Cazul 78	Tuberculoză la vârstnic.....	199
Cazul 79	Pneumonie cazeoasă la un tânăr, MDR primară.....	201
Cazul 80	Infecții multiple primar depistate la o persoană tânără.....	205
Cazul 81	Tuberculoză generalizată în coinfecția HIV .....	207
Cazul 82	Tuberculoză la o gavidă.....	209
Cazul 83	Tuberculoză la o pacientă cu diabet zaharat.....	211
Cazul 84	Tuberculoza la bolnav cu ciroză hepatică.....	213
Cazul 85	Tuberculoză în boala cronică renală avansată.....	215
Cazul 86	Tuberculoză la un recipient de transplant renal.....	218
Cazul 87	Tuberculoză pe fondal de tratament biologic.....	221
Cazul 88	Tuberculoză la o pacientă cu artrită reumatoidă.....	223
Cazul 89	Tuberculoză la un bolnav cu BCR din diabet zaharat.....	225
Cazul 90	Pneumonie pe fondal de tuberculoză la un etilic.....	227
Cazul 91	Tuberculoză generalizată la non-HIV.....	230
Cazul 92	Criptococoză.....	233
Cazul 93	Empiem pleural în tuberculoză .....	235
Cazul 94	Tuberculoză și toxoplasmoză cerebrală în SIDA.....	237
Cazul 95	Sindromul lobului mediu în tuberculoză.....	241
Cazul 96	Ictus ischemic la un pacient cu tuberculoză pulmonară.....	243
Cazul 97	Sarcoidoză pulmonară cu aspect nodular și limfangitic .....	245
Cazul 98	Tuberculoză pulmonară la un pacient cu cancer orofaringian .....	247
Cazul 99	Atingere pulmonară în sarcomul Kaposi .....	249
Cazul 100	Pneumonii repetate pe același teritoriu.....	252
Cazul 101	Hemoptizie în perioada postpartum .....	256
Cazul 102	Aspergiloză pulmonară cronică.....	259
Cazul 103	Silicoză.....	265
Cazul 104	Mezoteliom.....	270
Cazul 105	Bronșiolita - un semn al discordiei.....	273
Cazul 106	Leziuni apicale.....	276
Cazul 107	Manifestări respiratorii și simptome generale cu istoric de TB.....	279
Cazul 108	Nodulii pulmonari reumatoizi sau din TB.....	282
Cazul 109	Nodulații pulmonare.....	284
Cazul 110	Biopsia pulmonară în diagnosticul diferențial.....	287
Cazul 111	Proces periscizural cu destrucții.....	290
Cazul 112	Eritemul nodos și eritemul indurativ: diagnostic diferențial.....	292
Cazul 113	Micobacterioză prin M.kansasii.....	297
Cazul 114	Micobacterioză prin M.chelonae.....	300
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....		303

## ABREVIERI

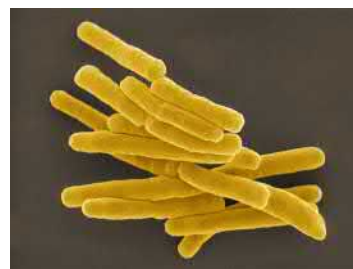
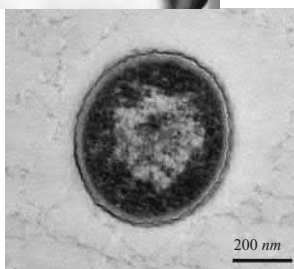
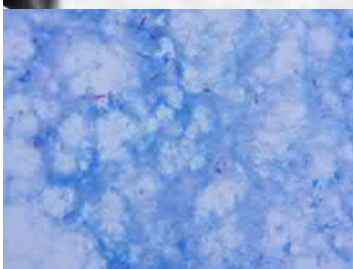
a.	- artera
Ac	- anticorpi
ABPA	- aspergiloza bronhopulmonară alergică
AD	- atriul drept
ADA	- adenoindezaminaza
ADN	- acidul dezoxiribonucleic
ADNdc	- acidul dezoxiribonucleic dublucatenar
AG	- aminoglicozide
APC	- aspergiloză pulmonară cronică
AR	- artrita reumatoidă
ARN	- acidul ribonucleic
ATP	- adenzintrifosfat
BAAR	- bacili acido-alcoolo-rezistenți
BCR	- boala cronică renală
Bdq	- bedaquilina
BK	- bacilul Koch
BLM	- bronhia lobului mediu
BLSD	- bronhia lobului superior drept
BLSS	- bronhia lobului superior stâng
BPOC	- bronhopatia obstructivă cronică
Cm	- capreomicina
CMV	- citomegalovirus
CR 3	- receptorul macrofagelor pentru componenta C <sub>3</sub> a complementului
Cs	- cicloserina
CS III	- cefalosporine de generația a treia
CT	- tomografie computerizată
CVF	- capacitatea vitală forțată
DLCO	- capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon
DOTS	- tratament antituberculos strict supravegheat ( <i>Directly Observed Treatment Short-course chemotherapy</i> )
E	- etambutol
EBUS	- biopsia ganglionară transbronșică ghidată ultrasonografic ( <i>endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration</i> )
Er	- eritrocite
Eto	- etionamida
FBS	- fibrobronhoscopia
Fc	- fragmentul cristalizabil al moleculei de Ig
Fe	- fierul
FCC	- frecvența contracțiilor cardiace
FE	- fracția de ejeție
FQ	- fluorochinolone
FR	- frecvența respirațiilor
GCS	- glucocorticosteroizi
GL	- ganglioni limfatici

GOLD	- strategia globală pentru bronhopneumopatie cronică obstructivă ( <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> )
H	- izoniazida
HAART	- <i>highly active antiretroviral therapy</i>
Hb	- hemoglobina
HbA1c	- hemoglobina glicată
HCG	- gonadotropina corionică umană ( <i>human chorionic gonadotropin</i> )
HRCT	- tomografie computerizată de înaltă rezoluție (în cupe fine)
IF	- indicele fumătorului
IFN-G	- interferonul gama
IgA	- imunoglobuline A
IgE	- imunoglobuline E
IgG	- imunoglobuline G
IgM	- imunoglobuline M
IGRA	- <i>Interferon-γ Release Assay</i>
IL	- interleukine
Imp/Cln	- imipenem/cilastatin
IRA	- infecție respiratorie acută
IT	- indicele Tiffeneau
ITL	- infecție tuberculoasă latentă
L	- leucocite
LAM	- lipoarabinomananul
LBA	- lavajul bronhoalveolar
LCR	- lichidul cefalorahidian
LDH	- lactatdehidrogenaza
LES	- lupus eritematos sistemic
Lfx	- levofloxacină
LID	- lobul inferior drept
LIS	- lobul inferior stâng
LJ	- Löwenstein-Jensen
LMD	- lobul mediu drept
LSD	- lobul superior drept
LSS	- lobul superior stâng
Lzd	- linezolid
MAC	- <i>M. avium complex</i>
MALT	- țesuturile limfoide asociate mucoaselor
MAPK	- proteinkinaza activată de mitogen
MBT	- micobacteria tuberculozei
MDR	- multidrog rezistentă
MGIT	- tuburi utilizate în sistem automat de cultivare a micobacteriilor pe medii lichide ( <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i> )
MHC II	- moleculele complexului de histocompatibilitate tip II
mincle	- <i>macrophage inducible Ca<sup>2+</sup>-dependent lectin</i>
MIP	- reconstrucții la CT tip proiecții de intensitate maximă ( <i>maximum intensity projection</i> )
mMRC	- scală a dispneei ( <i>modified Medical Research Council</i> )
MODS	- sindromul insuficienței multiple de organe
MRF	- microradiografii
NSIP	- pneumonita interstițială nespecifică
NTM	- micobacterii non-tuberculoase
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
OMS	- organizația mondială a sănătății
PA	- incidența postero-anterioară la radiografia toracelui
P/A	- pachet/an
PCR	- reacție de polimerizare în lanț

PET CT	- tomografie computerizată și prin emisie de pozitroni
PID	- pneumopatie interstițială difuză
PH	- pneumonie prin hipersensibilitate
PHS	- pneumonie prin hipersensibilitate
PPC	- plasmă proaspăt congelată
PPVS	- peretele posterior al ventriculului stâng
PRR	- <i>Pattern Recognition Receptor</i>
PsAP	- presiunea sistolică în artera pulmonară
R	- rifampicina
RFG	- rata filtrării glomerulare
RFLP	- analiza polimorfismului fragmentelor de restricție ( <i>restriction fragment length polymorphism</i> )
Rif	- rifampicina
RIF	- rifampicina
RIPE	- medicament, conținând într-o singură pastilă rifampicină, izoniazidă, pirazinamidă, etambutol
RMN	- rezonanță magnetică nucleară
RTO	- recipient al transplantului de organe
S	- streptomicina
SAB	- spălături alveolobronșice
SaO <sub>2</sub>	- saturația cu oxigen a sângelui arterial sistemic
SIDA	- sindromul imunodeficienței achiziționate
SM	- scleroza multiplă
SNC	- sistemul nervos central
TA	- tensiunea arterială
TARV	- tratament antiretroviral
TB	- tuberculoza
TBC	- tuberculoza
TBM	- meningita tuberculoasă
TCT	- testul cutanat la tuberculină
TDM	- dimicolații de trehaloză
TGF-β	- transforming growth factor beta
TGI	- tractul gastrointestinal
Th	- limfocite T helper
TLC	- capacitatea pulmonară totală
TLR	- receptorul <i>Toll-like</i>
TNF- α	- factorul necrozei tumorale alfa
Treg	- limfocitele T reglatoare
TSM	- testul sensibilității la medicamente
TVP	- tromboza venoasă profundă
UE	- Uniunea Europeană
UFC	- unități formatoare de colonii
UH	- unități Hounsfield
UIP	- pneumonita interstițială comună
Vao	- valva aortică
VATS	- <i>video-assisted thoracoscopic surgery</i>
VD	- ventriculul drept
VEMS	- volumul expirator maxim în prima secundă
VHB	- virusul hepatitic B
VHC	- virusul hepatitic C
VM	- valva mitrală
VR	- volumul rezidual
VS	- ventriculul stâng
VTr	- valva tricuspida
Z	- pirazinamida
ZN	- Ziehl-Neelsen







1. Descrieți modificările patologice de pe radiograma unui pacient de 22 ani.
2. Care este etiologia probabilă a leziunilor?
3. Care este agentul cauzal al tuberculozei?
4. Care este componența moleculară a peretelui micobacteriei tuberculozei?

1. Bilateral în lobii superiori multiple opacități inelare de diametru divers; în câmpul superior dreapta, câmpul mediu și superior stânga - multiple opacități nodulare de dimensiuni variate (3 - 15 mm), cu conturul șters, accentuarea desenului pulmonar din opacități peribronhovasculare, bilateral tracționarea cefalică a hilurilor.

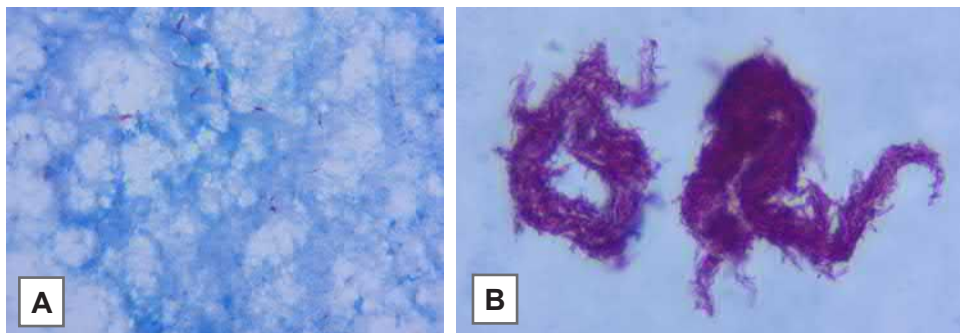
2. Tuberculoza.

3. Micobacteriile grupate în așa zisul complex *Mycobacterium tuberculosis*, format din speciile *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.caprae*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.mungi*.

4. Membrana celulară cu două straturi de fosfolipide, apoi peretele celular cu peptidoglican, arabinogalactan, stratul acizilor micolici, "cord factorul" (dimecolați de trehaloză), sulfolipide, lipoarabinomanan, micozide.

### Comentarii

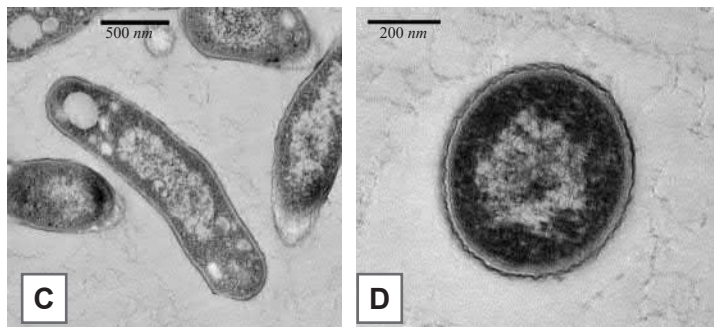
Agenții etiologici ai tuberculozei umane sunt grupați în complexul *Mycobacterium tuberculosis*, format din speciile *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.caprae*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.mungi*. Similitudinea mare (se deosebesc doar prin 0,1% din genom) ar permite atribuirea la o singură specie. Păstrarea denumirii de specii se datorează aspectului istoric, deosebirilor în arealul de răspândire, gazde afectate și semnificație epidemiologică. *Mycobacterium tuberculosis* cauzează de departe cele mai multe cazuri de tuberculoză.



A - *Mycobacterium tuberculosis* în spută. Colorație Ziehl-Neelsen. B - Microscopie optică în colorație Ziehl-Neelsen, demonstrând aranjamentul caracteristic al "cordonului serpentin" al celulelor de *M.tuberculosis* în microcolonii, denumit cord factor. (Laboratorul național de referință în microbiologia tuberculozei)

Genul *Mycobacterium* în afară de patogenii obligați responsabili de tuberculoza umană și a mamiferelor, cât și de lepră (*M.leprae*), mai include și peste 180 de specii aflate liber în mediul ambiant, în special, cel acvatic (mlaștini, râuri, ape ducte etc.), unele capabile să producă infecții oportuniste la oameni, în special în condițiile de imunosupresie (*M.avium* complex, *M.kansassii*).

Cea mai distinctivă caracteristică a genului *Mycobacterium*, cea responsabilă de acido-alcool rezistență și de multe alte proprietăți unice, este conținutul bogat în lipide și structura extrem de complexă a peretelui celular (cea mai complexă în toată natura), cu un număr neobișnuit de mare de căi de biosinteză.



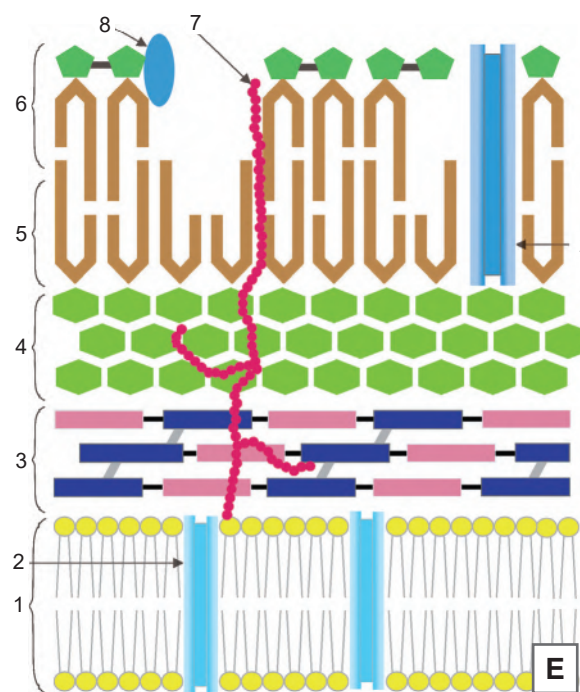
*Mycobacterium tuberculosis* în microscopie electronică; secțiune longitudinală (C) și secțiune transversală (D). (Robert Koch Institute)

**Membrana celulară**, similar altor bacterii, constă din două straturi de fosfolipide, încorporând diferite enzime implicate în producerea de energie.

**Peretele celular.** Cel mai intern strat al peretelui celular este compus din **peptidoglican** (murein) format din lanțuri polizaharide lungi reticulate prin peptide scurte constând din patru aminoacizi. Această macromoleculă asemănătoare unei rețele este similară cu cea a altor bacterii, contribuind la forma și rigiditatea celulelor bacteriene.

Externă la peptidoglican este o altă macromoleculă reticulară, o polizaharidă ramificată, constând din arabinoză și galactoză, denumită **arabinogalactan**.

La exterior de arabinogalactan se află una dintre componentele principale ale peretelui celular micobacterian - o palisadă densă de **acizi micolici**, care asigură peretelui celular proprietățile sale de grosime și de AAR. Acizii micolici sunt acizi grași alifatici cu două lanțuri - unul scurt (conținând 22-26 atomi de carbon) și unul lung (50-56 atomi de carbon). Pereții celulari la genuri conexe, cum ar fi *Nocardia* și *Corynebacterium*, conțin structuri similare, dar cu lanțuri mai scurte. Lanțurile alifactice de bază ale acizilor micolici pot conține lanțuri laterale metil, grupări (metoxi) care conțin oxigen, legături nesaturate și inele ciclopropan. Acestea din urmă contribuie la integritatea structurală a peretelui celular și joacă un rol în virulență prin protejarea micobacte-



E - Structura peretelui celular al MBT.

1 - membrana citoplasmatică; 2 - proteine transmembranare; 3 - peptidoglican; 4 - arabinogalactan; 5 - acizi micolici; 6 - dimecolați de trehaloză; 7 - lipoarabinomanan; 8 - proteină membranară;

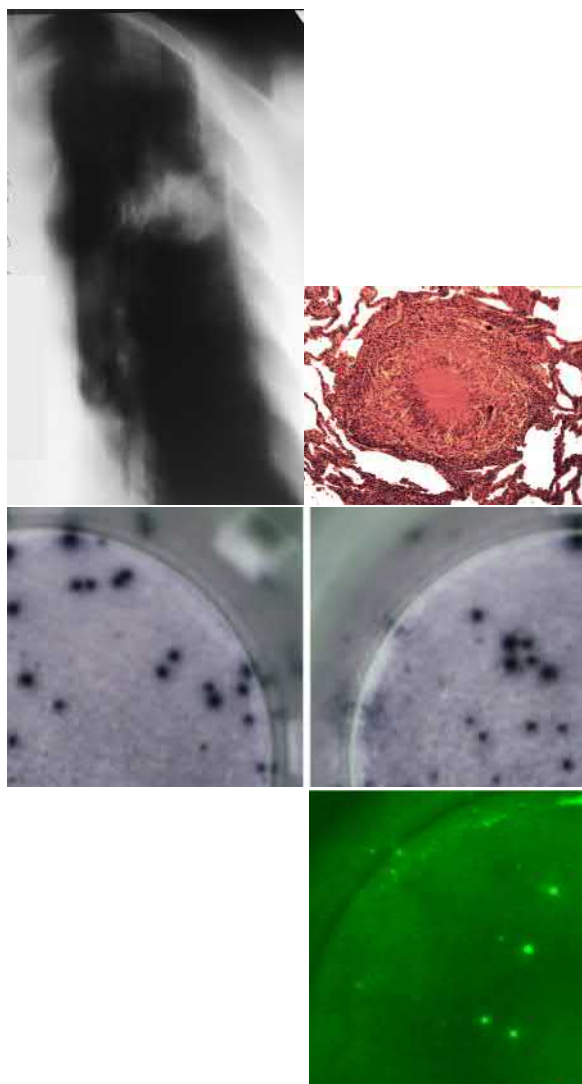
riilor de radicalii de oxigen toxici. Sinteza și asamblarea peretelui celular reprezintă ținte importante pentru medicamentele antituberculoase actuale și potențiale.

La exterior de palisada acizilor micolici este un strat compus din **dimecolați de trehaloză** (dizaharida trehaloza esterificată de doi radicali de acizi micolici) și din sulfolipide. Dimecolații de trehaloză sunt denumiți și "cord factor" deoarece se consideră responsabili de aranjamentul caracteristic al "cordonului serpentin" al celulelor de *M.tuberculosis* în microcolonii. Se mai consideră factori determinanți ai virulenței *M.tuberculosis* prin inducerea diferitelor citokine și prin influențarea adversă a interacțiunilor timpurii ale organismului infectant cu sistemul imun înăscut (de exemplu, împiedică fuziunea fagozomilor care conțin celulele *M.tuberculosis* cu lizozomii care le-ar distruge).

**Lipoarabinomananul** (LAM), compus din arabinoză și manan, este o altă polizaharidă ramificată în peretele celular micobacterian (ancorat de o fosfolipidă la membrana celulară, se întinde până la suprafața peretelui celular), acționând ca o ancoră pentru alte structuri moleculare ale peretelui celular. Au fost descrise două tipuri de LAM - AraLAM și ManLAM - ramificațiile lor fiind acoperite, respectiv, cu arabinoză și manan. Varianta ManLAM și alte molecule purtătoare de manoză, găsite în complexul *M.tuberculosis*, sunt determinanți importanți ai virulenței, deoarece sporesc intrarea bacililor în macrofage și supraviețuirea lor în aceste celule.

Stratul cel mai extern al peretelui celular micobacterian este format din molecule complexe (peptidoglicolipide) numite **micozide**. Deși micozidele provoacă diverse răspunsuri imune, lipsesc dovezile concrete ale implicării lor în virulență.

Peretele celular micobacterian este de 100-1000 ori mai puțin permeabil pentru moleculele hidrofile decât la majoritatea altor bacterii. Permeabilitatea este facilitată de structuri proteice care formează canalul, denumite *porine*. Unele forme de rezistență la pirazinamidă se datorează modificărilor mutaționale în structura porinelor.



1. Care molecule ale micobacteriei tuberculozei declanșează imunitatea înăscută?
2. Pentru care componente ale imunității înăscute există dovezi certe de implicare în protecția antituberculoasă?
3. Pe ce cale a răspunsului adaptiv la tuberculoză are loc activarea mai puternică a macrofagelor?



1. Dimicolații de trehaloză (lipide din componența peretelui celular) sunt recunoscuți de către sistemul imun înăscut.

2. Neutrofile, macrofage, receptorul TLR 2, receptorul Mincle, CR 3 - receptorul macrofagelor pentru componența C3 a complementului.

3. Cele mai multe macrofage sunt activate de răspunsul imun adaptiv de tip Th1. Macrofagele activate pe calea Th2 produc factori antiinflamatori, care mediază toleranța, remodelarea tisulară pentru a preveni leziunea semnificativă a țesuturilor adiacente.

### Comentarii

Bacilii tuberculoși pătrunși în plămâni persoanei încă neinfectate sunt supuși fagocitozei de către macrofagele alveolare. Fragmente din peptidele micobacteriene procesate (epitopii) sunt legate de moleculele complexului de histocompatibilitate tip II (MHC II) de pe suprafața macrofagelor și sunt prezentate limfocitelor Th naive. Are loc activarea limfocitelor T cu producerea de IFN- $\gamma$  și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), care activează macrofagele (pe lângă fragmentele peptidice, limfocitelor T $\gamma\delta$  le sunt prezentate și lipidele micobacteriilor). Doar macrofagele activate sunt capabile să omoare micobacteriile prin producerea radicalilor de oxigen și radicalilor de azot.

Dimicolații de trehaloză (TDM), lipide din componența peretelui celular al MBT, sunt recunoscuți de către sistemul imun înăscut. Receptorul macrofagal cu structură colagenică al (MARCO) formează un complex de semnalizare cu receptorul *Toll-like* tip 2 (TLR 2), care este un PRR (*Pattern Recognition Receptor*) și declanșează un răspuns inflamator cu sporirea producției de TNF și de IL-1. Liganzii TLR mai produc activarea macrofagelor și maturarea fagozomului prin intermediul unui factor de diferențiere mieloidă (MyD88) și a proteinkinazei activate de mitogen (MAPK). Calea TLR este legată de sporirea numărului de receptori de vitamină D, cu inducerea catelicidinei, care blochează proliferarea micobacteriană. Mincle (*macrophage inducible Ca<sup>2+</sup>-dependent lectin*) este un alt receptor celular pentru TDM, dar care folosește calea lectinei de activare a macrofagelor. După activarea de către TDM, Mincle leagă receptorul fragmentului constant al anticorpului FcR $\gamma$ .

Structura complexă a peretelui bogat în lipide al micobacteriei este motivul pentru care la el se pot atașa diverse molecule cu funcție de receptor. Atașarea la diverse molecule receptoare determină dacă micobacteriile sunt distruse sau nu.

Atunci când receptorii Fc se atașează la peretele celular micobacterian, are loc o creștere explozivă a capacității oxidative, asociată cu un răspuns inflamator în macrofag, rezultând distrugerea micobacteriilor în fagozomul fuzionat cu lizozomul; conținutul este degradat inofensiv pentru gazdă.

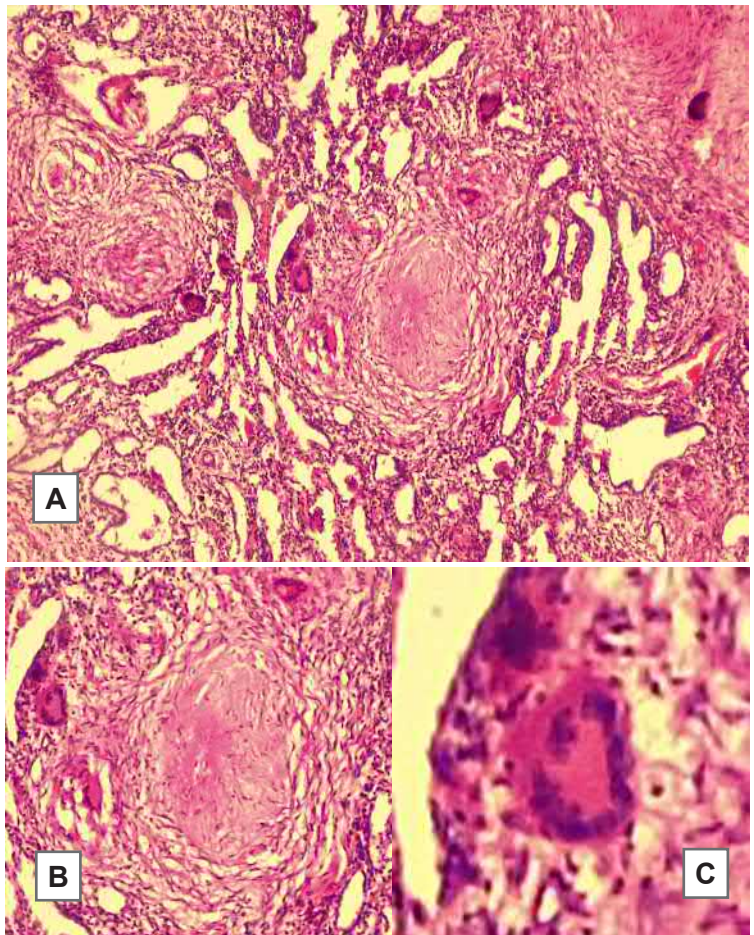
Cu toate acestea, atunci când se utilizează receptorul CR3, colesterolul pe membrana plasmatică este necesar pentru fuziunea fagozomului cu lizozomul. Micobacteriile utilizează colesterolul pentru a supraviețui și pentru a preveni fuziunea fagozom-lizozom. Aceasta este doar una dintre numeroasele strategii, pe care micobacteriile le-au dezvoltat pentru a preveni activarea macrofagelor și a-și asigura supraviețuirea.

Cele mai multe macrofage sunt activate de răspunsul imun adaptiv Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18), denumit și "activare clasică", ce mediază inflamația și activitatea antimicrobiană.

Metoda alternativă de activare a macrofagelor este răspunsul Th2, în care se produc IL-4 și IL-13, diminuează inflamația și răspunsul înclină spre imunitatea umorală. Macrofagele activate în acest mod produc factori antiinflamatori, care mediază toleranța, remodelarea tisulară și angiogeneza.

Echilibrul dintre cele două tipuri de activare a macrofagelor determină patologia răspunsului local. Răspunsul puternic Th1 cu IFN- $\gamma$  este esențial pentru stoparea micobacteriilor. Nivelurile locale de IFN- $\gamma$  sunt mult mai ridicate față de cele din sângele periferic. Dovezi în susținerea semnificației IFN- $\gamma$  sunt furnizate și de faptul că defectele de o singură genă care afectează axa IFN- $\gamma$ /IL-12 predispun la infecții tuberculoase.

Limfocitele T reglatoare (T<sub>reg</sub>) sunt un subtip de limfocite CD<sub>4</sub>. Principala lor funcție este de a preveni autoimunitatea și de a menține autotoleranța. Limfocitele T<sub>reg</sub> sunt recrutate spre locul infecției. Ca parte a răspunsului imun la infecțiile care provoacă un răspuns inflamator cronic la viruși și micobacterii, T<sub>reg</sub> minimizează distrugerea excesivă a țesuturilor de la răspunsurile imune adaptive prin contactul direct cu alte celule și prin secreția de citokine, precum TGF- $\beta$ . În acest fel, ele contribuie la persistența și stabilirea infecției cronice.



Din colecția profesor Vladimir Vataman

1. Descrieți leziunile histologice în prelevatul prin biopsie pulmonară transbronșică la un pacient simptomatic cu istoric de tuberculoză pulmonară.
2. În ce afecțiuni pot fi detectate modificări asemănătoare?

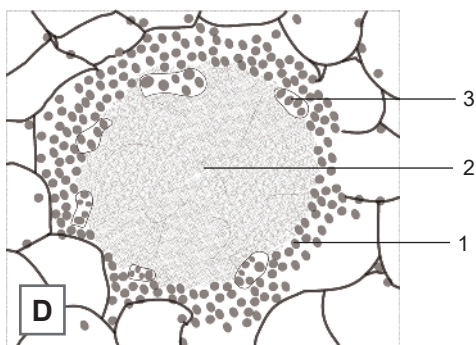


1. În *figura A* - multiple granuloame cu necroză centrală situate în parenchimul pulmonar (adiacent alveole pulmonare cu septurile îngroșate). *Figura B* - în centrul imaginii se află materialul amorf de culoare roz, compus din elementele necrotice ale granulomului. Masa necrotică este mărginită de componenta inflamatorie cu celulele epiteliale, limfocite și fibroblaste. La o amplificare mai mare celula gigantă Langhans (*figura C*) cu nucleeele aliniate de-a lungul unei margini a celulei.

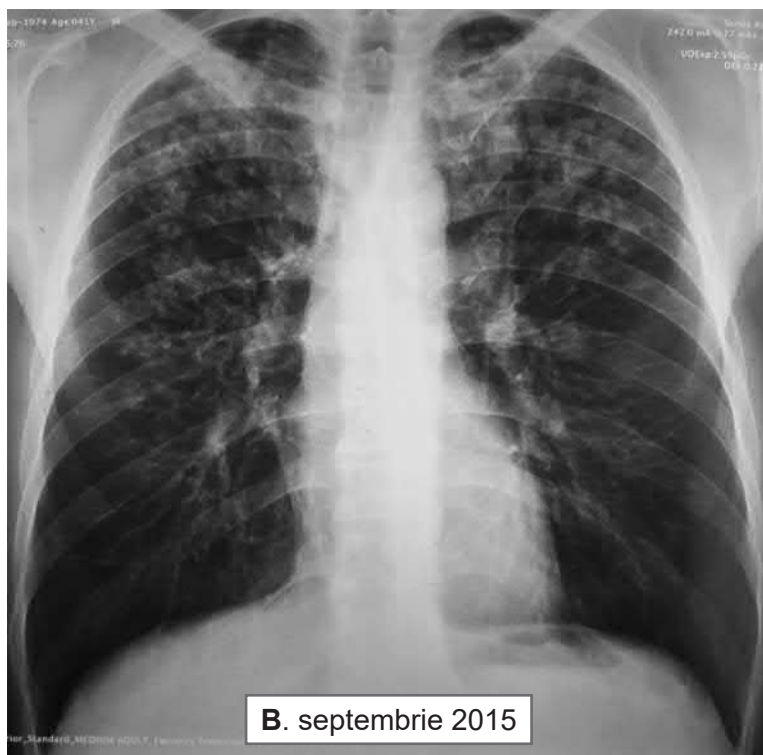
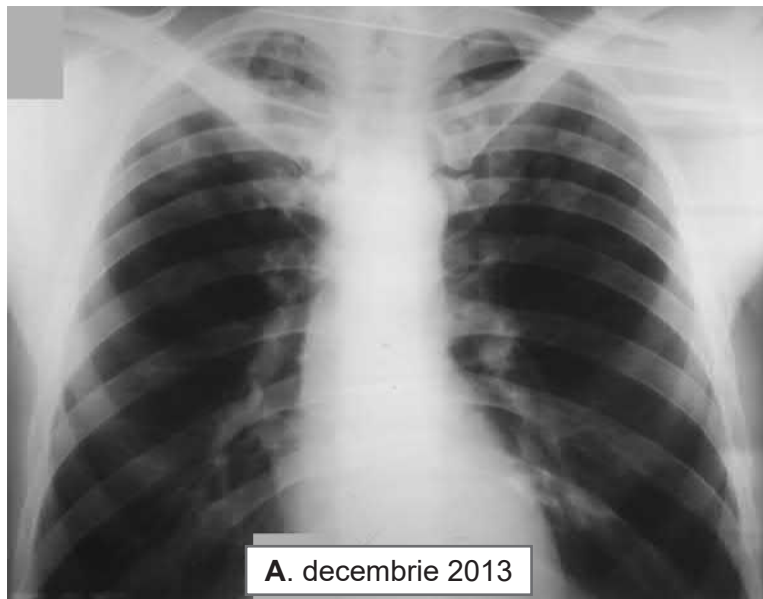
2. Infecțiile cu *Mycobacterium tuberculosis* sau micoacterii nontuberculoase (MNT), lepră, granulomatoza cu poliangeită, sifilis secundar tardiv, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza bronhocentrică, granulomatoza limfomatoidă *etc.* Deosebit de important este diagnosticul diferențial între tuberculoză și sarcoidoză. Diferența o stabilește detectarea ADN-ului micobacterian în granulom.

### Comentarii

Pătrunderea inițială a *M.tuberculosis* în organismul neinfestat determină exudație și infiltrație cu neutrofile. În scurt timp acestea sunt înlocuite cu macrofage ce fagocitează bacilii și-i transportă în ganglionii limfatici regionali. Înglobat în macrofage, *M.tuberculosis* continuă multiplicarea. Macrofagele prezintă informația antigenică limfocitelor T cu dezvoltarea (în decurs de 3-8 săptămâni) răspunsului imun celular al macroorganismului. Limfocitele competente imunologic pătrund în focarul inflamator cu eliberarea factorilor chemotactici, interleukine și limfokine. În rezultat, monocitele ajung în zonă cu transformarea lor ulterioară în macrofage și celule histiocitare specializate. Creșterea activității enzimatică a lizozomilor duce la stoparea multiplicării și distrugerea bacililor fagocitați.



Prin urmare, granulomul tuberculos reprezintă asocierea histiocitelor (celule multinucleate de tip Langhans și celulele epitelioide), limfocitelor și zonei de necroză centrală. Necroza de cazeificare (de tip imun) este localizată în centrul granulomului (*figura D*, 2) și rezultă din degradarea sub acțiunea enzimelor lizozomale ale celulelor Langhans și celulelor epitelioide. Se prezintă ca o zonă pronunțat eozinofilă, granulară, omogenă, astructurată (în granuloamele recente pot fi vizualizate fragmente de nucleu). Prin colorația Ziehl-Neelsen se pot vizualiza bacilii Koch, preferențial în această zonă. Celula gigantă multinucleată de tip Langhans (*figura D*, 3) este formată prin confluarea câtorva macrofage; are dimensiuni de 50-100 *microni*; nucleii multipli aranjați la periferia celulei pe fondalul citoplasmei intens eozinofile. Celula epitelioidă derivă din macrofag și are configurație alungită cu marginile imprecise, nucleul fusiform și citoplasma eozinofilă. La periferia granulomului (*figura D*, 1) se proiectează coroana de limfocite T sensibilizate la *M.tuberculosis*.



1. Descrieți imaginea radiografică din *figura A*. Evaluați dinamica radiologică la circa doi ani (*figura B*).
2. Care este probabilitatea de autovindecare a TB la o persoană imunocompetentă?
3. Care sunt alternativele tratamentului medicamentos la un pacient ce refuză terapia antibacteriană?

1. În *figura A* radiografia toracelui în incidență postero-anterioară cu opacități nodulare, confluențe cu localizare apicală bilateral, indurarea hililor pulmonari. La radiografia din *figura B* se observă progresarea modificărilor radiologice cu diseminare bronhogenă bilateral, cavitate în S<sub>1</sub> pe stânga.

2. Conform datelor de până la implementarea tratamentului antibacterian al TB rata de autovindecare a tuberculozei variază între 30-40%.

3. Unica componentă indispensabilă în tratamentul tuberculozei este medicația antibacteriană ajustată la profilul de rezistență a micobacteriei tuberculoase. Tratamentul medicamentos antibacterian nu poate fi substituit prin alte intervenții (chirurgie, tratament simptomatic, balnear *etc.*). Acestea pot doar complementa, la unii bolnavi, antibioterapia.

#### *Caz clinic*

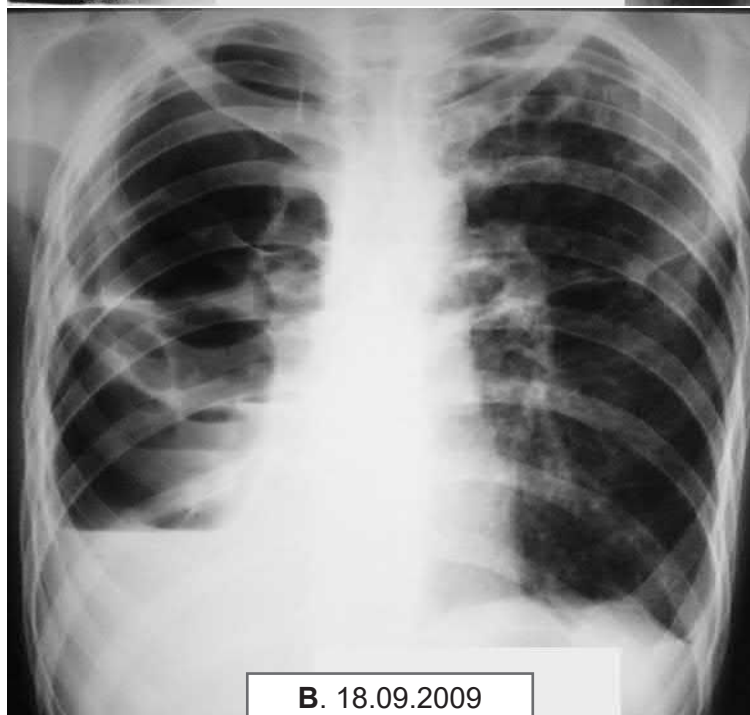
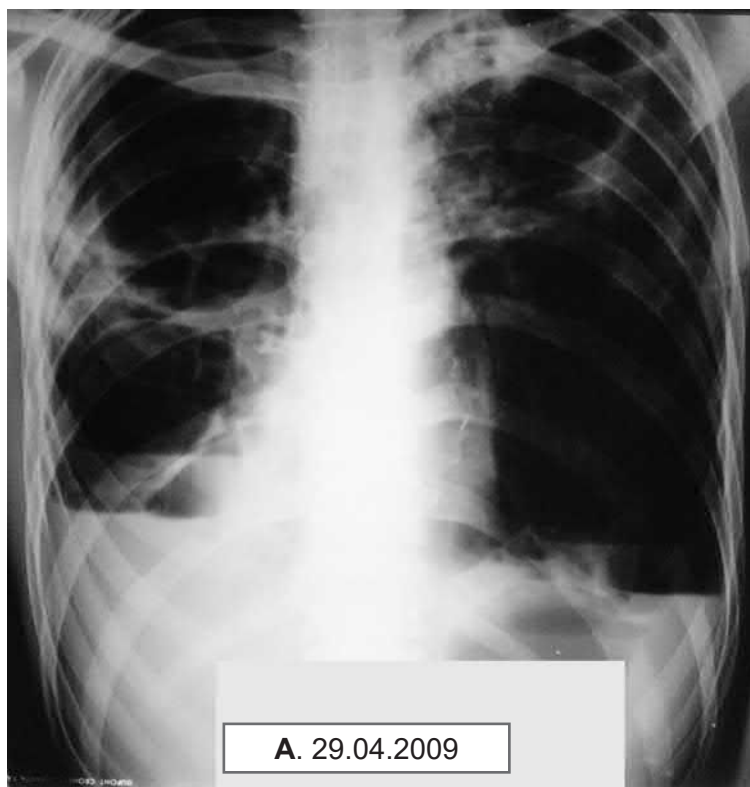
Bărbat 41 ani, migrant de muncă în Federația Rusă, fumător 50 P/A. Se adresează primar pentru tuse mucopurulentă cu durată de peste 3 luni și astenie pronunțată. Radiografia cutiei toracice (*figura A*) cu modificări sugestive pentru tuberculoză, dar examenul sputei prin microscopie și culturi nu a depistat bacilul tuberculos. Pacientul refuză tratamentul antituberculos și urmează la domiciliu tratament homeopatic, apoi pleacă la lucru în afara țării. Peste 1,5 ani revine în legătură cu starea sănătății precară. Se prezintă la pneumolog pentru tuse persistentă cu expectorații minime mucoase, astenie marcată, subfebrilitate, scădere ponderală (10 kg timp de 2 luni), fatigabilitate, inapetență. Radiologic s-a constatat progresarea modificărilor pulmonare bilaterale, inclusiv destrucții (*figura B*). Biologic leucocitoză ( $14 \times 10^9 / l$ ) și accelerarea VSH (33 mm/h). Microscopia sputei la BAAR pozitivă (3+). Metodele culturale au stabilit sensibilitatea micobacteriei la toate preparatele antituberculoase de linia I. La 2 luni obținută conversia sputei, la 6 luni calificat ca și vindecat, rămânând bacteriologic negativ la 12 luni de la inițierea tratamentului.

#### *Comentarii*

Datele privitor la evoluția naturală a tuberculozei pulmonare provin în mare parte din perioada de până la introducerea tratamentului antibacterian. Astfel, acestea nu pot fi necondiționat transferate la realitățile de astăzi, în special, considerând epidemia HIV și diferențele în structura demografică a populației în multe regiuni ale lumii. Analiza datelor existente sugerează că durata bolii în tuberculoza netratată, de la debutul acesteia până la vindecare sau deces, este de aproximativ 3 ani, aparent fiind similară în cazurile cu microscopie pozitivă și cele cu microscopie negativă. Rata decesului în tuberculoza pulmonară microscopic pozitivă atinge valoarea de circa 70% și este similară la ambele genuri. Aparent, mortalitatea nu este influențată de vârstă la bolnavii sub 50 ani, doar după această vârstă ea este în creștere. În același timp, în cazurile de TB confirmate prin cultură, dar cu microscopie negativă, rata decesului este mult mai joasă, și, conform unor estimări, ușor depășește 20%.

Introducerea tratamentului antibacterian a modificat dramatic evoluția tuberculozei. Cu un tratament adecvat, pacienții au șanse mari de vindecare. Totuși, utilizarea improprie a medicamentelor antituberculoase, poate determina apariția de cazuri cronice contagioase, frecvent cu bacili rezistenți la medicamente.

În cazul refuzului bolnavului de a iniția medicația antituberculoasă trebuie depuse toate eforturile pentru a nu pierde bolnavul din supraveghere și a-l convinge să urmeze tratamentul.



1. Ce modificări patologice se observă pe radiografia toracelui din 29.04.2009?
2. Care este evoluția modificărilor pe radiograma din 18.09.2009?
3. Ce diagnostic sugerați?

1. "Plămân distrus" pe dreapta: multiple cavități gigante, supradiafragmal cu multiple nivele (conținut hidroaeric), îngroșări pleurale. Pe stânga în lobul superior policavernoză cu infiltrații peribronhovasculare și pericavitare; în hemitoracele stâng supradiafragmal conținut hidroaeric cu nivele multiple - hidropneumotorace limitat; LIS colabat parțial.

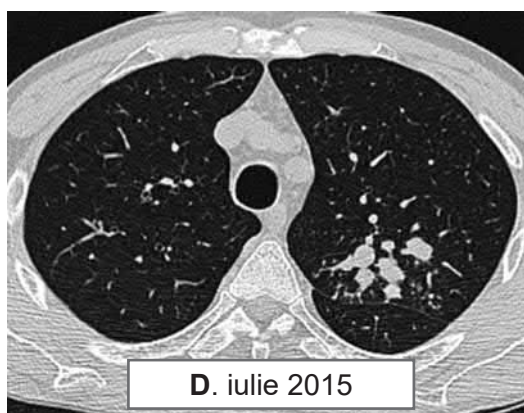
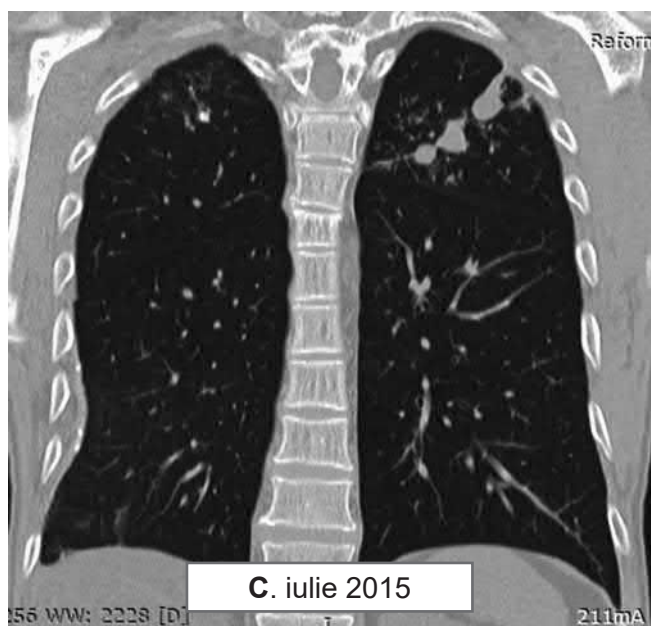
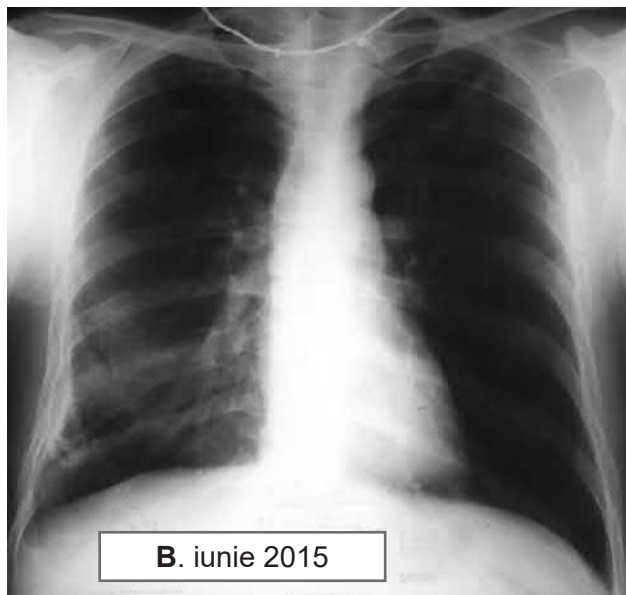
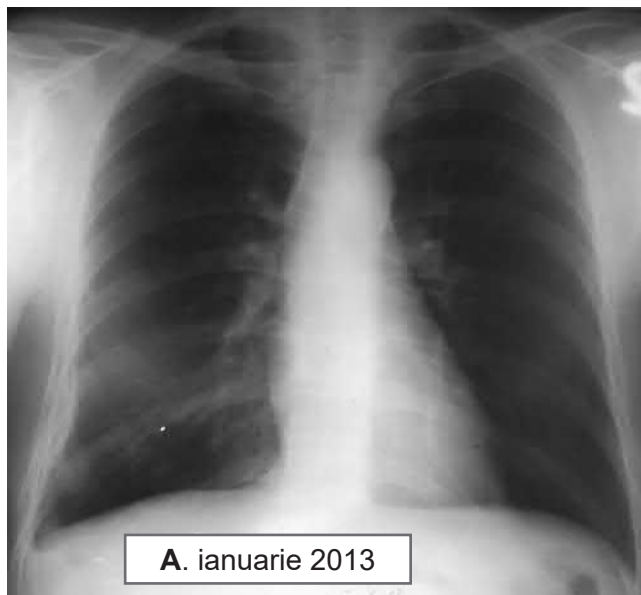
2. Pe dreapta fără dinamică - "plămân distrus". Pe stânga - resorbție parțială a elementelor infiltrative, reducerea în volum a cavității în  $S_{1+2}$ , dispariția formațiunilor hidroaerice din câmpul inferior (rezolvarea hidropneumotoracelui).

3. Tuberculoză pulmonară fibrocavitară - plămânul drept distrus (eventual, infecție cu micobacterii non-tuberculoase sau aspergiloză pulmonară cronică), complicată cu pleurezie bilaterală, fistule bronhopleurale, insuficiență respiratorie III.

#### *Cazul clinic*

Pacientă vârsta 23 ani, se prezintă în stare extrem de gravă cu dispnee de repaus, tuse cu spută mucopurulentă, dureri în torace, astenie, inapetență, edeme gambiene, cașexie. Cu 4 ani anterior fusese suspectată tuberculoza infiltrativă de lob superior drept, însă pacienta a negat diagnosticul și a dispărut din observație (fratele decedase 4 ani anterior de tuberculoză pulmonară).

Microscopia sputei la BAAR +++, prin metode rapide confirmată multidrogrezistența. Administrat tratamentul cu medicamente antituberculoase de linia a II-a în schemă individuală conform toleranței. După 5 luni externată la insistența pacientei cu o ameliorare nesemnificativă (radiograma din 18.09.2009).



1. Numiți modificările la radiografia (*figura A*) efectuată după un an de la încheierea tratamentului pentru tuberculoză pulmonară cu pleurezie pe dreapta.
2. Apreciați dinamica radiografică (*figura B*) și leziunile tomografice corespunzătoare (*figura C, D*) obținute la același bolnav la 3,5 ani de la finalizarea tratamentului antituberculos.
3. Ce semne imagistice pot argumenta reactivarea infecției tuberculoase?



1. Cutie toracică de aspect emfizematos. Obliterarea sinusului costodiafragmatic drept, depuneri pleurale.
2. Radiografia și CT din 2015 prezintă apariția multiplelor opacități ovalare localizate în S<sub>1-2</sub> stânga cu bronșiolită adiacentă (noduli centrolobulari moi). Sector de fibroză și calcinat în câmpul superior drept. Modificări sechelare - obliterarea sinusului costodiafragmatic drept și aderențe pleurale pe dreapta cu calcificări pleurale.
3. Leziunile imagistice sugestive pentru TB pulmonară activă sunt considerate: grupuri de opacități nodulare (noduli centrolobulari la CT), în special, în zonele pulmonare medii și superioare, consolidări pulmonare în zona medie și superioară cu limfadenopatie ipsilaterală, noduli miliari, cavități cu pereții groși, cavități înconjurate de consolidări, limfadenopatie unilaterală hilară/paratraheală (semnul inelului - la examenul CT cu contrast), colecție pleurală lichidiană, empiem (semnul pleurei despicate la CT cu contrast).

#### *Caz clinic*

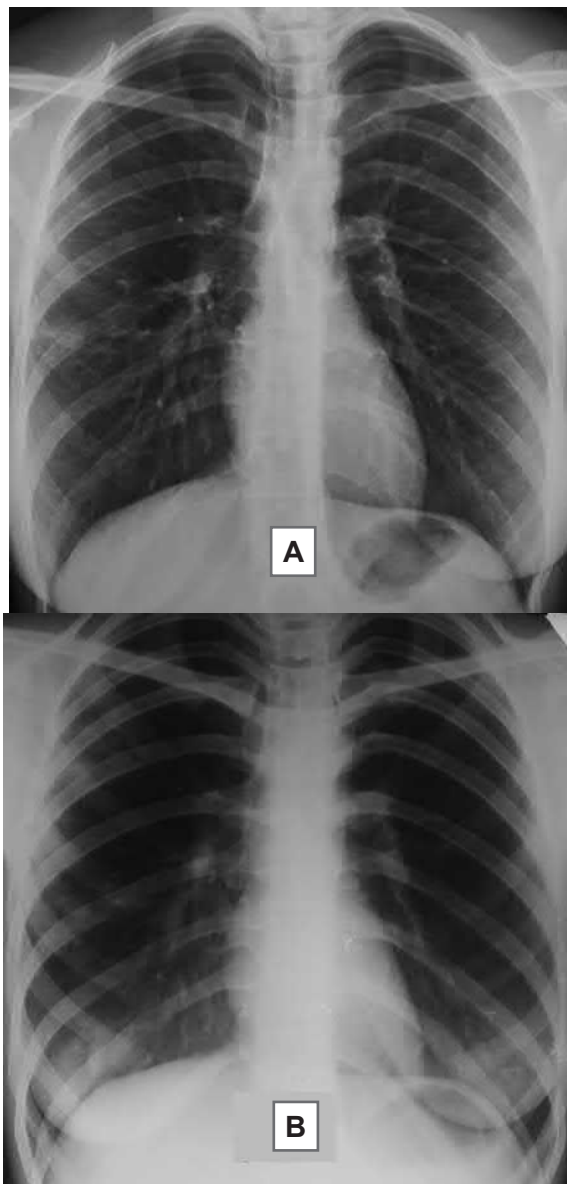
Pacient 37 ani, fumător, HIV negativ, consultat pentru tuse cu expectorații mucopurulente, subfebrilitate pe parcursul a 2 luni, pierdere ponderală (7 kg pe parcursul a 6 luni), înapetență, astenie marcată. Cu 3,5 ani anterior a urmat tratament antituberculos finalizat cu vindecare. Examenul radiologic de control la 1 an de la vindecare prezentat în *figura A*. Evaluările imagistice efectuate la adresarea curentă prezentate în *figurile B-D*. Biologic leucocitoză și accelerarea VSH (32 mm/h). Examenele microbiologice (microscopie, Xpert MTB/Rif, culturi MGIT și LJ) pentru *M.tuberculosis* ale sputei și spălăturilor alveolobronșice au dat rezultat negativ. Tabloul imagistic computer tomografic, de comun cu lipsa ameliorării clinice pe fondal de tratament antibacterian cu cefalosporine, a determinat diagnosticarea tuberculozei pulmonare cu inițierea tratamentului specific.

#### *Comentarii*

Recidiva definește cazul bolnavului tratat anterior de TB, declarat vindecat sau caz de tratament încheiat în ultimul episod de boală, la moment diagnosticat cu un episod recurent de tuberculoză. Recăderea poate fi cauzată de reactivarea tulpinii de *M.tuberculosis*, care a determinat episodul precedent de boală sau de reinfectarea cu o altă tulpină. Diferențierea celor două mecanisme implică genotiparea tulpinilor din ambele episoade de boală. Rata cazurilor de boală cauzate de reinfectare variază considerabil (6-90%) în diferite regiuni geografice, considerată a fi deosebit de mare în regiunile cu povară înaltă a tuberculozei. Riscul de recădere a bolii este cel mai mare în primii ani de la finalizarea tratamentului antituberculos și scade progresiv în timp. Deși nu există date certe privitor la factorii de risc sporit pentru recidiva tuberculozei, printre aceștia se consideră statutul HIV pozitiv, aflarea în detenție, domiciliul în mediul urban, transplantul de organe, hemodializa cronică, tratamentul cu inhibitori de TNF- $\alpha$ , diabetul zaharat.

Cazurile de recidivă a tuberculozei adeseori pot determina adevărate provocări diagnostice, date de prezența semnelor clinice și imagistice de activitate a bolii, asociate rezultatelor negative ale examenelor microbiologice din speciamentele relevante. În asemenea situații trebuie menținută vigilența diagnostică sporită pentru TB până la rezolvarea finală a cazului.





1. Descrieți imaginea radiografică din *figura A* și comentați dinamica radiologică la 3 ani (*figura B*), obținută la o persoană cu tuberculoză multidrog rezistentă și istoric de contact domiciliu cu bolnav de tuberculoză.
2. Ce este tuberculoza cu rezistență primară?
3. Care este mecanismul de apariție a cazurilor de TB cu rezistență primară?



1. Radiografia toracelui (*figura A*) prezintă opacitate de intensitate supracostală, contur șters, neomogenă localizată în spațiul intercostal IV pe dreapta. Calcinat în hilul drept. În *figura B* se constată progresare radiologică manifestată prin apariția opacităților în S<sub>2</sub>, S<sub>6</sub>, S<sub>8</sub> dreapta de intensitate costală cu un contur imprecis.

2. Tuberculoza cu rezistență primară (tuberculoza primar rezistentă) implică cazurile de TB cauzate de tulpini drog rezistente la persoanele fără istoric de tratament antituberculos.

3. Mecanismul de apariție a cazurilor de TB cu rezistență primară este transmiterea tulpinii rezistente de *Mycobacterium tuberculosis* de la o persoană bolnavă la una sănătoasă.

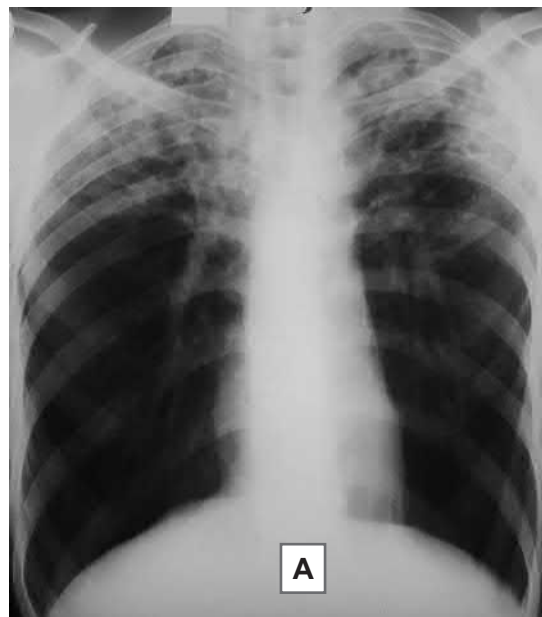
#### *Caz clinic*

Pacientă 28 ani, nefumătoare, muncitoare în câmp, fără istoric de TB, investigată radiologic la vârsta de 25 ani în legătură cu statutul de contact - tatăl bolnav de tuberculoză multidrog rezistentă (HRSEto), caz încheiat cu eșec terapeutic. Radiografia toracică inițială (*figura A*) fusese catalogată ca și normală, modificările fiind atribuite unui traumatism toracic în copilărie. Ulterior *nu a fost investigată ca și contact din motive incerte*.

La vârsta de 28 ani se prezintă la medic, acuzând pierdere ponderală (8 kg timp de 6 luni), fără particularități ale examenului fizic și parametrilor biologici (inclusiv testul HIV negativ), dar cu modificări imagistice prezentate în *figura B*. Examenul sputei a detectat *Mycobacterium tuberculosis* prin metoda microscopică (BAAR pozitiv 1+), molecular-genetică (Xpert MTB pozitiv, Rif rezistent) și culturi pozitive pe mediile LJ și MGIT. Testele de sensibilitate la medicamente au pus în evidență un spectru de rezistență similar cu cel al tatălui (HRSEto rezistent), sugerând achiziționarea infecției în urma contactului familial. Tratamentul antituberculos administrat 6 luni cu CmCsLfxZ și E în doze ajustate masei corporale, cu o toleranță bună, și continuat următoarele 18 luni fără Cm. Cazul calificat ca și vindecat la 22 luni de tratament.

#### *Comentarii*

Cazurile de tuberculoză primar rezistentă sunt un indicator fidel al eșecului măsurilor de prevenire a transmiterii infecției tuberculoase în comunitate. Deși, tradițional, se consideră că răspândirea tulpinilor drog-rezistente de *Mycobacterium tuberculosis* se asociază cu tratamentul antituberculos defectuos, studiile epidemiologice recente arată că transmiterea germenilor rezistenți joacă un rol major în persistența și răspândirea infecției tuberculoase. Astfel, în regiunile cu povară înaltă a tuberculozei bolnavii cu rezistență primară constituie majoritatea cazurilor depistate de TB MDR/XDR. Printre factorii asociați cu riscul sporit pentru tuberculoza primar rezistentă au fost descriși domiciliul cu suprafață restrânsă, nivelul scăzut de educație, statutul HIV pozitiv.

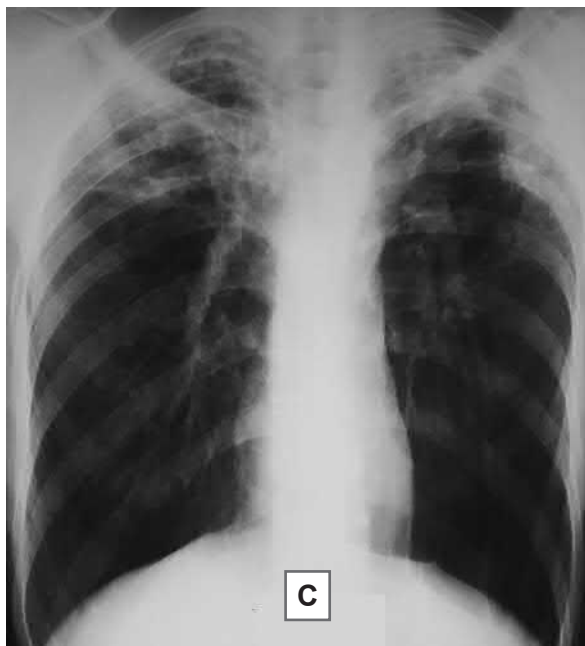


1. Descrieți modificările radiografice din *figura A* la un bolnav cu tuberculoză multidrog rezistentă.
2. Ce factori de risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză observați la pacientul din *figura B*?
3. Ce alți factori de risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză cunoașteți?

1. Opacități multiple, polimorfe, confluențe, de intensitate variată, cu sectoare hipertransparente, localizate în S<sub>1,2</sub> bilateral. Indurarea și tracțiunea cranială a hilurilor.
2. Masa corporală redusă mult.
3. Factorii de risc de îmbolnăvire sunt infecția HIV, DZ, fumatul, consumul abuziv de alcool, insuficiența renală cronică, masa corporală subponderală de rând cu malnutriția, persoanele recipiente de transplant, cancerul regiunii capului și gâtului, tratamentul cu corticosteroizi sistemici sau citostatice, tratamentul cu inhibitori de TNF- $\alpha$ .

#### Caz clinic

Pacient 39 ani, fumător 20 P/A, cu istoric de detenție, consum abuziv de alcool și migrație de muncă în Rusia, cu antecedente de tuberculoză pulmonară (3 episoade cu 13, 10 și 7 ani anterior adresării curente) neconfirmată bacteriologic. De fiecare dată a urmat cura completă de tratament standard. La moment se prezintă pentru tuse cu expectorații mucopurulente (circa 15 ml/24h) și sindrom astenic pronunțat. La internare cu IMC 14 kg/m<sup>2</sup>, tegumente palide și raluri crepitante bilateral în câmpurile superioare. Documentată anemia fierodeficientă (hemoglobina 103 mg/dl, Fe seric 3,5  $\mu$ mol/l). Modificările radiografice la adresarea curentă sunt prezentate în figura A. Recidiva tuberculozei a fost confirmată prin microscopie și cultura LJ pozitive. Testul de sensibilitate la medicamente a decelat rezistența la HRESEto. A fost inițiat tratamentul cu CmLfxCsEtoZLzd, la termenul de 6 luni înregistrându-se dinamică radiografică minimă (figura C) pe fondal de persistență a culturii pozitive a sputei. Cazul calificat ca și eșec terapeutic.

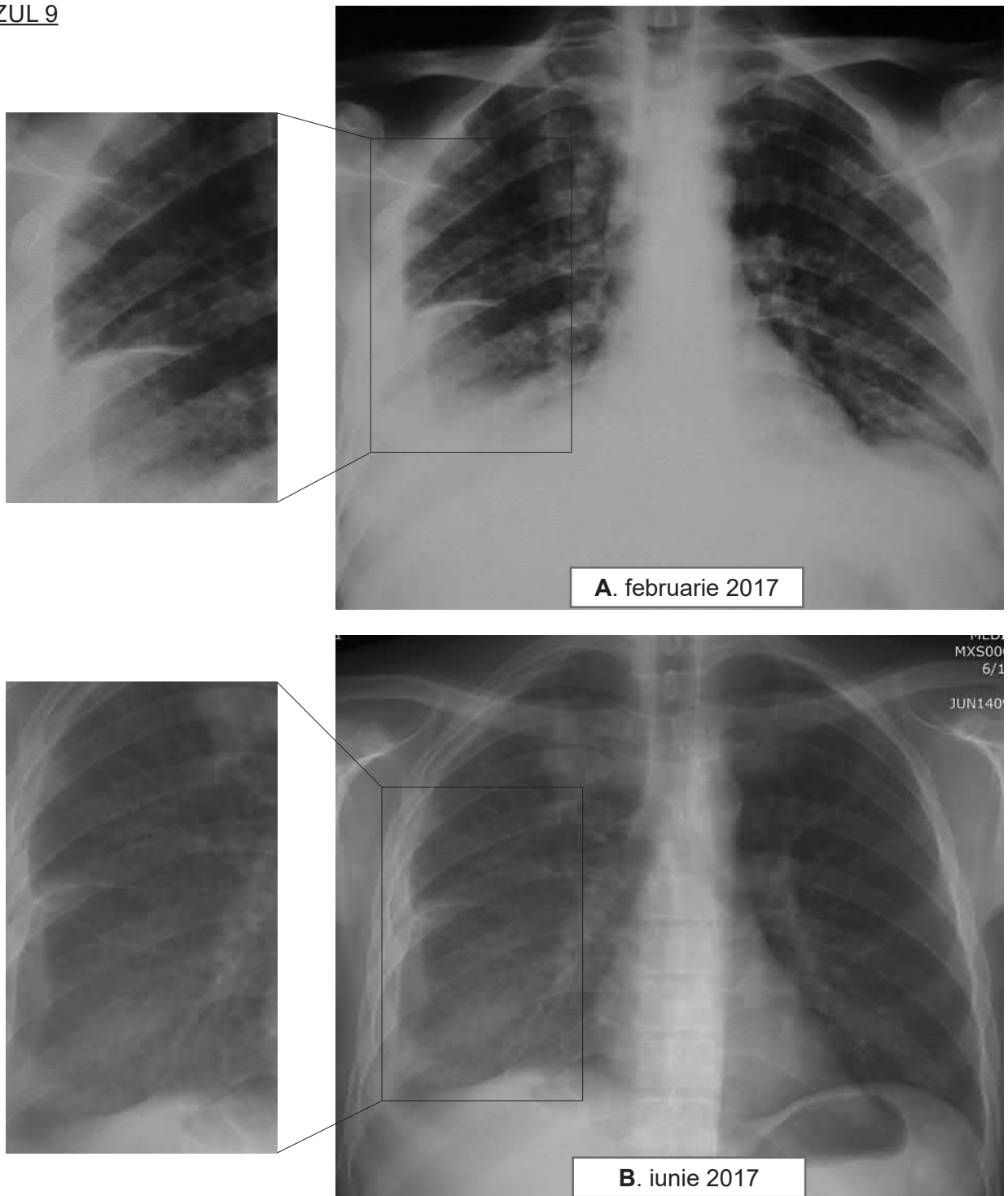


#### Comentarii

Pornind de la patogenia bolii, factorii de risc asociați tuberculozei pot fi împărțiți în factori de risc sporit de infectare și factori de risc sporit de îmbolnăvire. Printre factorii asociați infectării sunt proximitatea contactului cu bolnavul de tuberculoză; vârsta copiilor sub cinci ani; apartenența la grupurile cu transmitere sporită precum: persoanele fără adăpost, consumatorii de droguri intravenoase, persoanele HIV pozitive, deținuții; lucrul cu persoanele cu risc sporit pentru tuberculoză în instituții medicale, aziluri, închisori, centre de plasament.

Dintre factorii de risc de îmbolnăvire (*a se vedea* răspunsul 3) un impact deosebit îl au infecția HIV, diabetul zaharat, malnutriția, abuzul de alcool și fumatul. Rolul acestora a fost demonstrat atât pentru regiunile cu incidență joasă, cât și pentru cele cu incidență înaltă a tuberculozei.

## CAZUL 9



1. Care este *pattern*-ul imagistic principal și cel mai alarmant pe radiograma din *figura A*?
2. Ce patologii infecțioase și non-infecțioase se pot prezenta prin *pattern*-ul respectiv?
3. Cu care parametru se asociază riscul sporit de îmbolnăvire de o astfel de formă a tuberculozei la persoanele HIV pozitive?
4. Apreciați evoluția leziunilor imagistice la 4 luni de tratament (*figura B*).

1. *Pattern*-ul nodular. Miliara reprezintă opacități micronodulare, rotunde, uniforme ca dimensiuni, cu diametrul de până la 3 mm, răspândite difuz pe toată aria pulmonilor. La examenul CT toracică cu o distribuție aleatorie. Acest *pattern* este o manifestare a diseminării hematogene a TBC sau a metastazării hematogene a neoplasmelor.

2. Patologii infecțioase ce se pot prezenta prin *pattern* nodular: tuberculoza, micozele pulmonare, pneumoniile virale, iar din cele non-infecțioase pot fi: pneumoconiozele, sarcoidoza, pneumonita prin hipersensibilitate, metastaze pulmonare (cancerul tiroidian, melanomul, feocromocitomul).

3. Riscul sporit de tuberculoză la persoanele HIV pozitive se asociază cu nivelul limfocitelor CD<sub>4</sub> sub 200 /ml.

4. Radiografia la 4 luni atestă o dinamică radiologică lentă sub tratament antituberculos cu predominare a leziunilor de remanieră fibroasă. A diminuat intensitatea opacității în bandă la nivel axilar și scizural pe dreapta, ca și manifestare a rezolvării colecției pleurale, dar cu dezvoltarea simfizelor și îngroșărilor pleurale postpleuretice (cu retracția peretelui toracic și a diafragmului), care sunt frecvent identificate după pleurezia serofibrinoasă trenantă tardiv diagnosticată sau după empiemul pleural tuberculos. Nodulii de dimensiuni (1-5 mm) bilaterali, difuz răspândiți, au diminuat în număr, dimensiuni și suprafață.

### *Caz clinic*

Pacient 38 ani, fumător 30 P/A, migrant, diagnosticat HIV pozitiv în spitalizarea curentă, CD<sub>4</sub> 135 celule /mm<sup>3</sup>. Prezintă tuse seacă rară, dispnee la efort fizic mic (SaO<sub>2</sub> 90%), scădere ponderală (12 kg timp de 2 luni), astenie marcată. Debutul simptomelor cu 2 luni anterior internării prin astenie progresivă, sindrom toxicoinfecțios sever (febră 40°C); spitalizat de urgență cu abdomen acut în serviciul chirurgie, la laparotomie determinată perforația dublă de ileon cu peritonită purulentă fibrinoasă. Histologic a fost confirmată tuberculoza intestinală cu ulceratie și perforație, periapendicită tuberculoasă. Examenul imagistic pulmonar a evidențiat modificările din *figura A*. Examele microbiologice pentru MBT: masele fecale microscopia BAAR negativă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, cultura pe mediu lichid (BACTEC) pozitiv; urina GeneXpert MTB/Rif pozitiv, sputa GeneXpert MTB/Rif negativ.

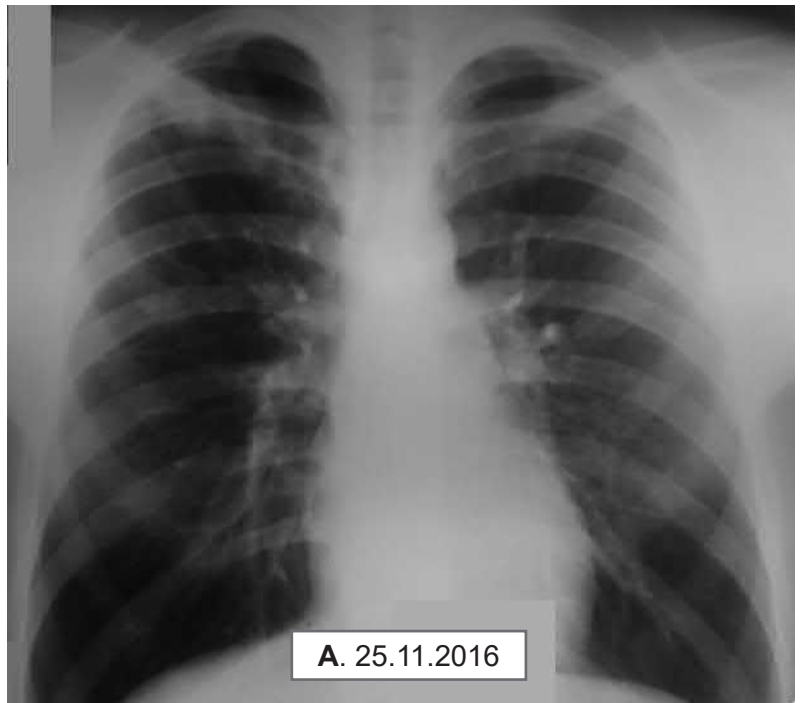
### *Comentarii*

TB este una dintre infecțiile oportuniste, care definește SIDA, fiind principala cauză de deces la bolnavii HIV pozitivi. Riscul de îmbolnăvire de tuberculoză este de 16-27 ori mai mare la persoanele HIV pozitive comparat cu imunocompetenții.

Tabloul clinic și imagistic al tuberculozei depinde de gradul de imunosupresie. Astfel, la un nivel al CD<sub>4</sub> > 400 celule /mm<sup>3</sup> semnele bolii sunt similare cu cele la o persoană HIV negativă. Odată cu reducerea numărului de CD<sub>4</sub> sub 200 celule /mm<sup>3</sup> prezentarea clinicoimagistică capătă caracteristicile tuberculozei primare (infiltrate nodulare în câmpurile pulmonare medii și inferioare, lipsa cavităților, *pattern* miliar). La fel, radiografia poate fi normală, chiar în condițiile unei infecții pulmonare active. Bolnavii cu imunosupresie severă (CD<sub>4</sub> < 100 celule /mm<sup>3</sup>) prezintă forme diseminate ale bolii, frecvent cu afectare extrapulmonară.

Metodele de confirmare microbiologică a infecției TB (microscopia, cultura, testele molecular genetice) au o sensibilitate redusă la bolnavii HIV+, astfel că nu sunt rare cazurile când tuberculoza este diagnosticată doar pe criterii clinicoimagistice.

Principiile de tratament al TB la persoanele HIV pozitive nu se deosebesc de cele ale tratamentului persoanelor imunocompetente, excepție fiind interacțiunea dintre medicația antituberculoasă (în special a rifampicinei) cu medicamentele antiretrovirale, precum și riscul apariției sindromului inflamator de reconstituire imună (IRIS).



1. Descrieți modificările vizibile pe radiografia toracică din 25.11.2016.
2. Notați evoluția leziunilor la circa o lună.

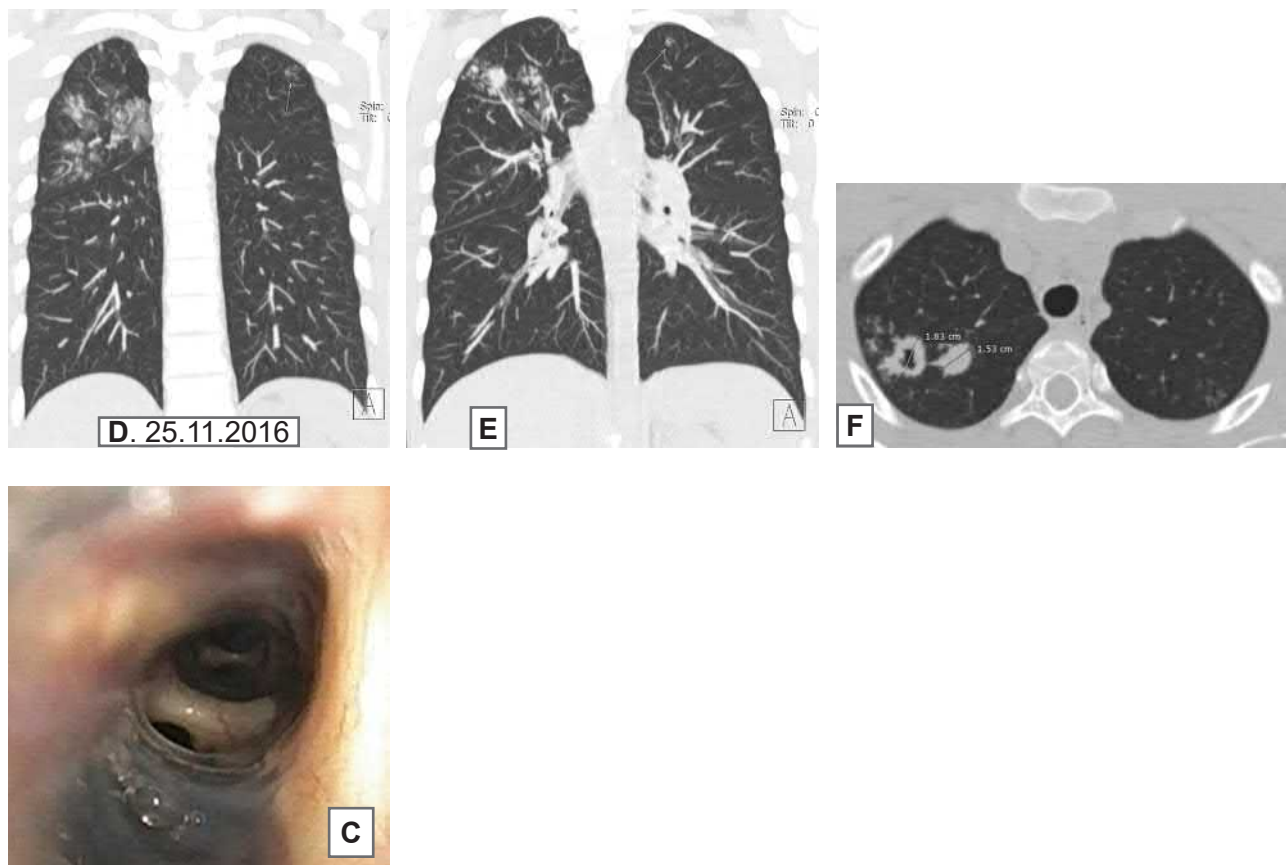


1. Bilateral depuneri pleuroapicale. În  $S_{1-2}$  dreapta opacități nodulare.
2. Dinamică radiologică negativă cu vizualizarea cavității în  $S_{1-2}$  dreapta.

### Caz clinic

Elev 15 ani, fumător 3 P/A. La vârsta de 6 ani (2007) diagnosticat cu TB ganglionilor limfatici intratoracici, fără confirmare bacteriologică/histologică. După o cură de tratament 2HREZ + 4HR a fost calificat "caz tratat". Provine din focar intradomiciliar MDR cu deces (mama în 2015).

Depistat prin adresare în 2016 cu tuse productivă (15 ml/24h), inapetență, sindrom astenovegetativ. Examenul obiectiv a semnalat mărirea GL cervicali anteriori, posteriori și submandibulari (de 6-9 mm) moi, neaderenți, nedureroși. Biologic – leucocitoză neînsemnată ( $10,7 \times 10^9/l$ ) fără deviere spre stânga cu VSH 12 mm/h. La bronhoscopie – pete antracotice cu localizare în BLSD și BLM (figura C). Investigarea sputei prin microscopie, GeneXpert MTB/Rif și metode culturale – MBT negativă. Izolarea *M.tuberculosis* s-a reușit prin culturi din SAB pe medii solide și lichide (cultura LJ – pozitiv, BACTEC pozitiv sensibil la toate preparatele de linia I). Prin CT toracică (figurile D - G) s-au evidențiat în segmentele lobului superior bilateral opacități nodulare polimorfe, cu aspect de "ram înmugurit". În  $S_1$  două opacități nodulare (cu diametrul de 18 mm și 15 mm) cu excavare centrală și noduli sateliți.



### Comentarii

Particularități ale cazului sunt apariția TB sensibilă la un contact intradomiciliar TB MDR și depistarea tardivă (pasiv, prin adresare).

Transmiterea bacililor tuberculoși se realizează prin intermediul particulelor infectate transmise aerian, cel mai frecvent, de la un bolnav cu formă baciliferă de TB pulmonară. Prin tuse, strănut sau vorbire are loc expulzia micobacteriilor în atmosferă. Într-un acces de tuse se pot forma până la 3000 de astfel de nuclei.

Picăturile cu diametrul sub 5-10  $\mu\text{m}$  pot rămâne un timp îndelungat suspendate în aer, iar fiind inhalate, pot ajunge până în cele mai mici ramificații bronșice.

O altă cale de infectare, frecventă în trecut și tot mai rară în prezent (datorită reducerii numărului bovinelor întreținute în gospodărie), este laptele crud conținând *Mycobacterium bovis*, provenit de la bovinele cu mastită tuberculoasă. O complicație rară după vaccinarea copiilor cu vaccinul BCG (ce conține tulpini atenuate de *M.bovis*) este dezvoltarea BCG-itei. Alte căi de transmitere a bacililor tuberculoși, cum ar fi cea transcutanată și transplacentară, sunt rare și fără semnificație epidemiologică.

Factorii determinanți ai transmiterii bacililor tuberculoși sunt asigurați, în mare parte, de probabilitatea unui contact cu un caz-index, proximitatea și durata contactului, gradul de infecțiozitate a cazului și mediul, în care are loc contactul. Pacienții baciliferi la examenul microscopic al sputei prezintă cel mai mare pericol epidemiologic. Pe de altă parte, bolnavii cu tuberculoză cu microscopia sputei la BAAR negativă și culturi pozitive sunt puțin contagioși, iar cei cu tuberculoză pulmonară având culturile sputei negative și bolnavii cu tuberculoză extrapulmonară sunt practic necontagioși.

Contrar riscului de infectare cu bacili tuberculoși, care depinde, în cea mai mare parte, de factorii extrinseci, riscul de îmbolnăvire depinde mult de factori endogeni. Astfel, riscul dezvoltării bolii este rezultanta interacțiunii bacililor tuberculoși și reactivității organismului (susceptibilitatea individuală la boală, imunitatea mediată celular *etc.*).

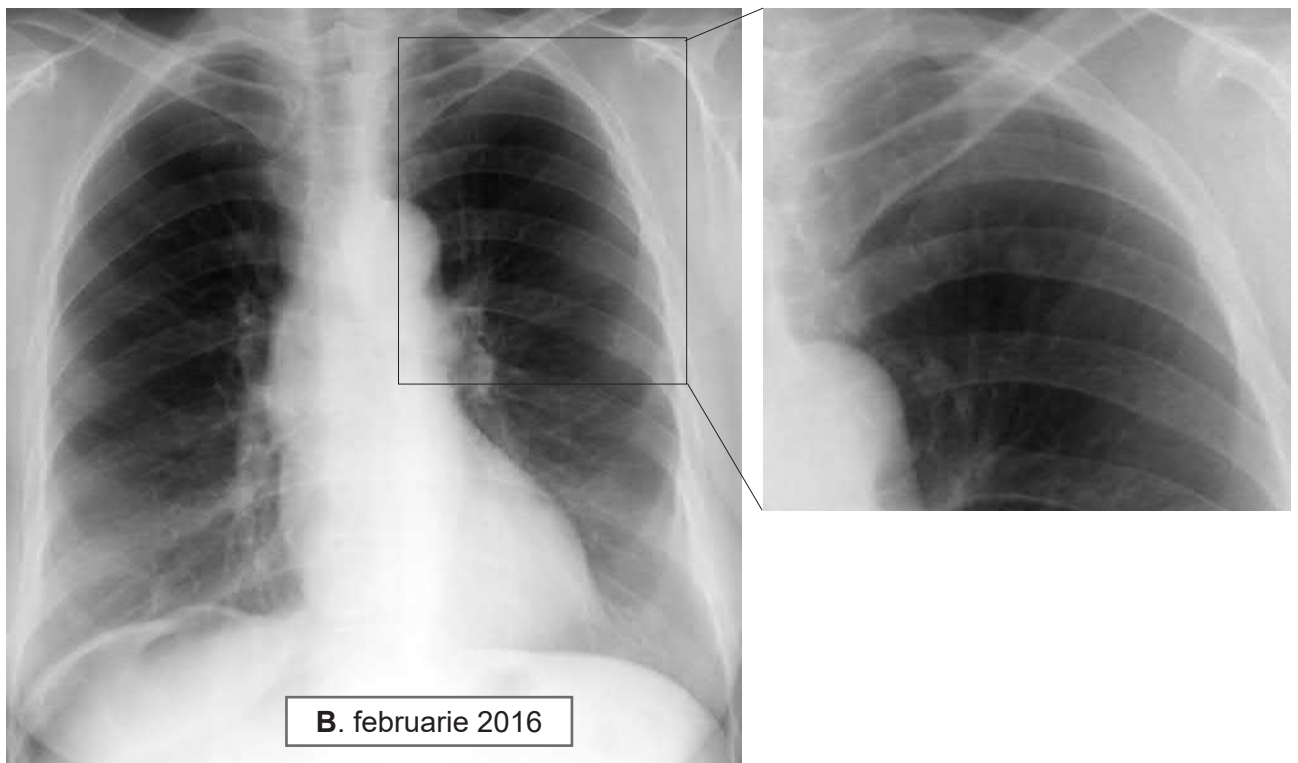
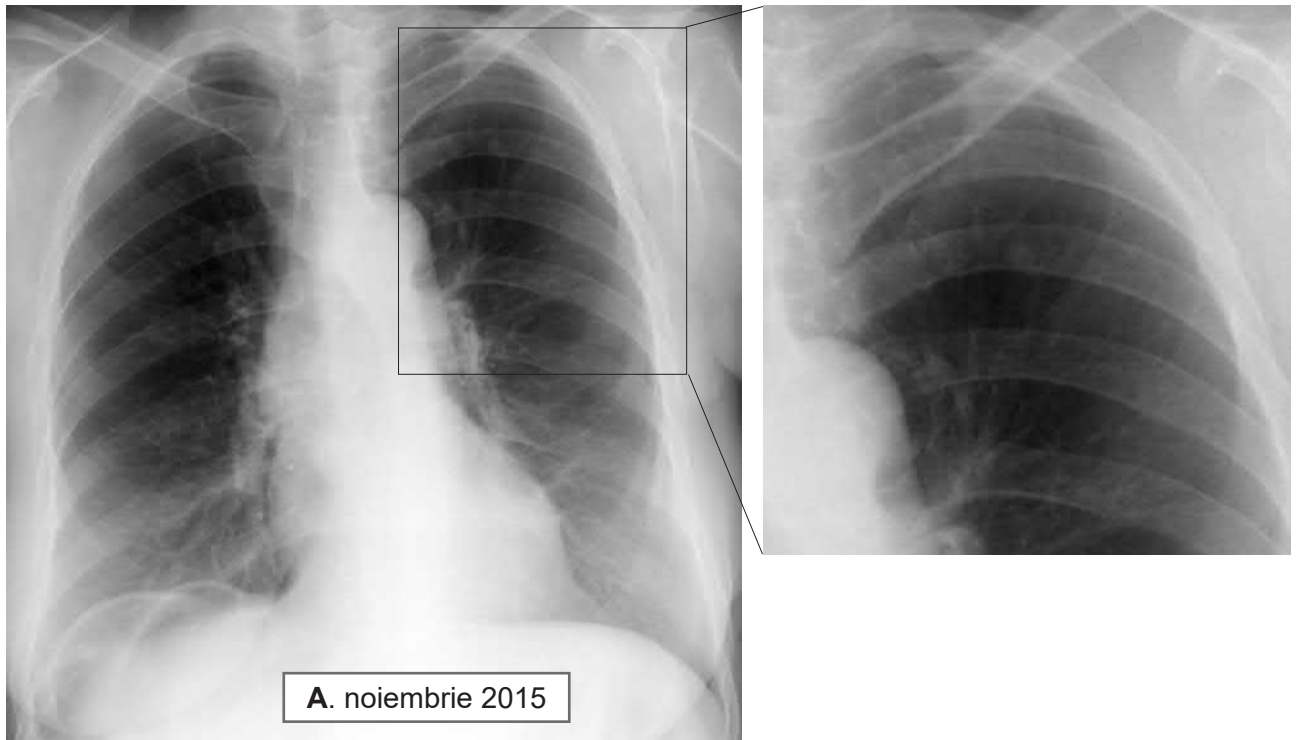
Modelul clasic ce descrie răspândirea infecției tuberculoase în comunitate (Styblo K., 1985) se bazează pe următoarele principii:

1. un bolnav netratat, cu microscopia sputei pozitivă, infectează anual de la 5 la 10 persoane;
2. aproximativ de la 5% la 10% dintre persoanele infectate, în absența altor condiții predispozante, dezvoltă boala primară;
3. progresarea de la infecție la boală este lentă, în medie 2-4 ani. După 5 ani acest risc scade, totuși, bacilii latenți se pot reactiva, dezvoltând tuberculoza secundară.

Reinfecția în condițiile unui teritoriu cu incidență crescută a tuberculozei poate favoriza dezvoltarea bolii la un pacient deja infectat. Analiza polimorfismului fragmentelor de restricție (RFLP - *restriction fragment length polymorphism*) este o metodă de cercetare, prin care se poate investiga "migrarea" tulpinilor de *M.tuberculosis*. Un studiu, care a comparat fragmentele de restricție obținute de la tulpini variate de *M.tuberculosis*, a sugerat faptul că până la o treime din cazurile de tuberculoză din regiunile urbane ale SUA sunt determinate de o transmitere recentă, și nu de reactivarea infecției latente. În această ordine de idei, importanța identificării și investigării contactilor este indubitabilă.



## CAZUL 11



1. Numiți leziunile prezente în *figura A* și evaluați dinamica radiologică (*figura B*) la 3 luni de tratament anti-tuberculos.
2. Care sunt principalele surse de infecție tuberculoasă?

1. Nodul pulmonar la nivelul spațiului intercostal I pe stânga, formă ovală, omogen, însoțit de câțiva noduli sateliți. Hili indurați. La 3 luni de tratament (*figura B*), dinamică radiologică pozitivă prin dispariția nodulației apicale pe stânga.

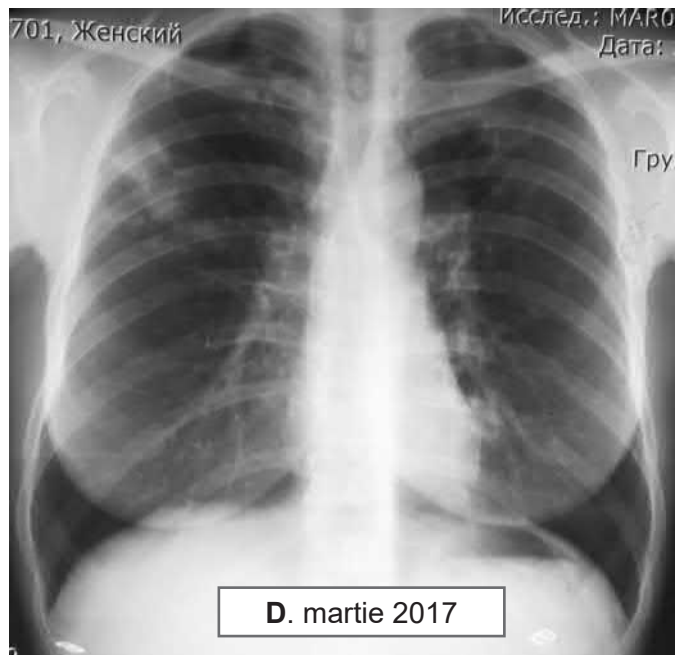
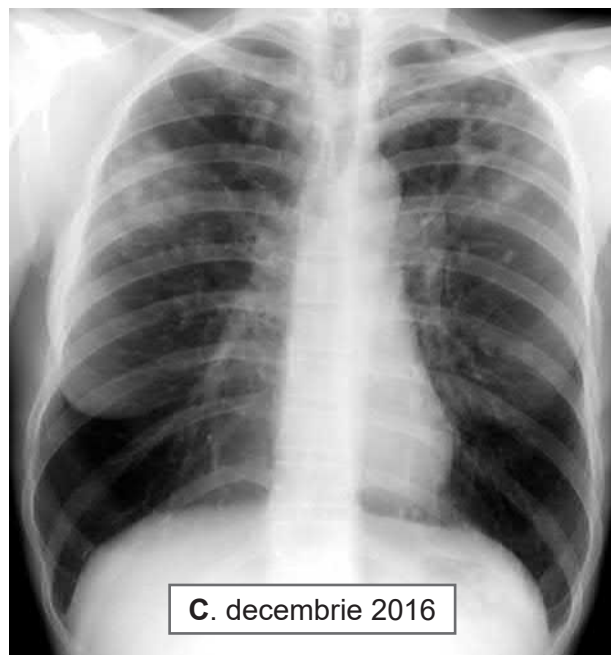
2. Bolnavii cu tuberculoză pulmonară microscopic pozitivă (în special formele cavitare); bolnavii cu unele forme de tuberculoză extrapulmonară (laringiană, ganglionară fistulizată *etc.*); excepțional, animalele bolnave de tuberculoză (în special, bovinele cu mastită tuberculoasă).

#### Caz clinic

Pacientă de 59 ani, HIV negativă, cu istoric neagravată de tuberculoză, în noiembrie 2015 se prezintă la pneumolog pentru tuse preponderent seacă și transpirații nocturne debutate insidios de peste o lună. Examenul fizic și testele de rutină în limitele normalului. În baza rezultatului GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent și modificărilor radiologice s-a diagnosticat tuberculoza pulmonară nodulară, MDR, pentru care s-au indicat CmCsLfxZEtoE în doze adecvate masei corporale. Peste 3 săptămâni a parvenit rezultatul culturii MGIT pozitiv pentru *M.tuberculosis* cu rezistență la HRSEto.

În decembrie 2016, nora pacientei, în vârstă de 41 de ani, fumătoare (IF 10 P/A), care din motive incerte nu fusese investigată ca și contact în noiembrie 2015, se adresează la pneumolog cu tuse puțin productivă (aproximativ 20 ml/24h), disfonie, sindrom gastrointestinal (scaun diareic, balonare și disconfort abdominal), pierdere ponderală (2-3 kg în ultimele 2 luni) și sindrom astenovegetativ. Radiologic (*figura C*) constatate opacități pulmonare polimorfe confluențe, localizate în S<sub>1-2</sub> și S<sub>6</sub> bilateral, cavitate în S<sub>1-2</sub> stânga. Hilurile dilatate. Biologic în limitele normalului. Examenul microbiologic a confirmat tuberculoza pulmonară (microscopia sputei la BAAR pozitiv 2+, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent și metodele culturale LJ și MGIT pozitive) și intestinală (prin BAAR pozitiv 2/100, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent și cultura MGIT pozitivă din materii fecale). Laringoscopic diagnosticată tuberculoza laringelui. TSM au identificat rezistența *M.tuberculosis* la HRSEto, similară sursei (?) de infecție (soacra).

După 3 luni de tratament cu CmCsLfxZEtoE constatată dinamica clinică și radiologică (*figura D*) pozitivă.



### Comentarii

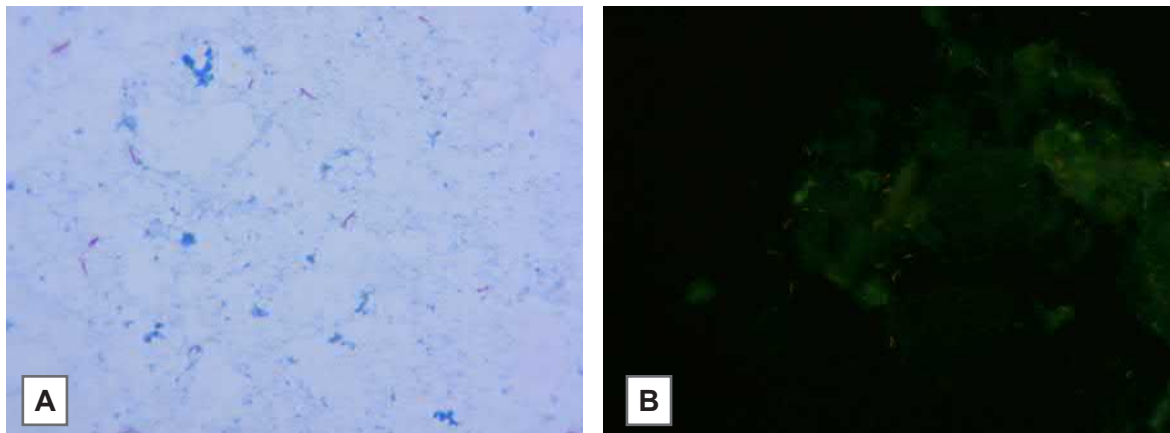
Transmiterea *M.tuberculosis* se realizează prin intermediul particulelor microscopice ce conțin bacili. Acestea sunt expulzate, cel mai frecvent, din căile respiratorii ale persoanei bolnave cu forme bacilifere de tuberculoză pulmonară în timpul conversației, tusei sau strănutului. Cele mai mici particule persistă suspendate în aer și pot fi ușor inhalate. Acesta este argumentul în favoarea necesității ventilației frecvente a încăperii bolnavului cu tuberculoză.

Tuberculoza laringiană și endobronșică sunt considerate forme de tuberculoză extrem de contagioase datorită asocierii cu tusea frecventă. Pe de altă parte, tuberculoza extrapulmonară și tuberculoza pleurei sunt practic necontagioase

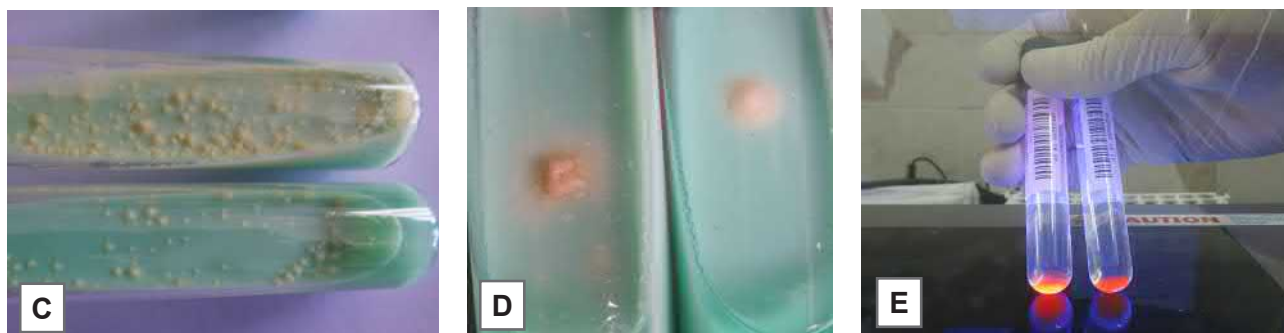
Calea digestivă, cutanată, transplacentară, intrapartum, conjunctivală au o pondere modestă.

În cazul prezentat este dificil a stabili cu certitudine sursa de MBT. Spectrul de rezistență al MBT identic la ambele paciente este un argument în favoarea caracterului familial al infectării. Celelalte argumentări, în lipsa examinării contactului în noiembrie 2015, pot fi doar ipotetice. Soacra, primar depistată cu modificări radiologice mici, ar fi putut la fel de bine servi drept sursă de infecție, dar și recipient al MBT într-un alt scenariu.





A - *Mycobacterium tuberculosis* în spută. Colorație Ziehl-Neelsen. B - *Mycobacterium tuberculosis* în microscopie fluorescentă.  
C, D - Colonii de *Mycobacterium tuberculosis* pe mediul Löwenstein-Jensen. E - Creșterea *M.tuberculosis* pe medii Middlebrook 7H9 în tuburi MGIT, utilizate în sistemul automatizat de creștere a micobacteriilor - BACTEC MGIT 960.  
(Laboratorul național de referință în microbiologia tuberculozei)



1. Care sunt particularitățile tinctoriale și culturale ale agentului cauzal al tuberculozei?
2. Care sunt bazele moleculare ale acestor particularități?
3. Care este conotația practică a caracteristicilor tinctoriale și culturale?
4. Care este principiul metodei de cultivare a MBT pe mediu lichid în tuburi MGIT?

1. Acido-alcoolerezistența (colorată cu fuscină bacteria nu se decolorează prin aplicarea de acid mineral diluat sau alcool), care este caracteristică întregului gen *Mycobacterium* (dar și încă altor câteva genuri de microorganisme). Se poate cultiva pe medii simple, conținând glicerol și săruri minerale. Creșterea este foarte lentă.

2. Conținutul bogat în lipide și structura extrem de complexă a peretelui celular (cea mai complexă din toată natura).

3. Acido-alcoolerezistența este baza pentru o tehnică microscopică tradițională simplă, rapidă și relativ specifică de identificare a micobacteriilor. Microscopia BAAR nu distinge agentul tuberculozei de micobacteriile din mediu (atipice), pentru aceasta fiind necesare tehnici suplimentare. Caracterul tardiv al culturilor micobacteriei tuberculozei (coloniile apar în 2-6 săptămâni pe mediul LJ, în 10-15 zile pe mediile lichide MGIT) a impus elaborarea metodelor rapide de diagnosticare microbiologică, bazate pe tehnici de biologie moleculară.

4. Tuburile MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*), utilizate în sistemul automatizat de creștere a micobacteriilor - BACTEC MGIT 960, conțin în siliconul de la baza tubului o substanță fluorescentă (tris 4,7-difenil-1,10-fenotrolin rutenium clorid pentahidrat), fluorescența căreia este inhibată de către oxigen. În cazul creșterii micobacteriilor în tub, oxigenul liber este consumat de către MBT, astfel încât substanța fluorescentă nu mai este inhibată, iar efectul fluorescent poate fi detectat prin examinare în lumină ultravioletă. Intensitatea fluorescenței este direct proporțională cu reducerea oxigenului din tub. În *figura E* tubul MGIT din stânga este cu creștere pozitivă puternic fluorescent, cel din dreapta - tub control cu mediu steril.

#### Comentarii

În comparație cu alte bacterii, *M.tuberculosis* are peretele celular cu un conținut foarte bogat de lipide, care rezistă colorării prin metoda obișnuită Gram. Proprietatea tinctorială aproape unică pentru micobacterii este cauzată de rezistența la acid și la alcool și ele sunt, prin urmare, denumite în mod obișnuit bacili acido-alcool rezistenți (BAAR). Deoarece această proprietate este împărțită doar de membrii familiei micobacteriene și de alte câteva organisme (genurile *Nocardia*, *Rhodococcus* și *Corynebacterium*), aceasta formează baza pentru o tehnică tradițională simplă, rapidă și relativ specifică de identificare.

Actualmente pe larg se folosește metoda Ziehl-Neelsen (ZN), prin care frotiurile colorate cu carbol fuscină fierbinte sunt decolorate cu acid mineral diluat sau alcool și contracarate cu un colorant (cum ar fi verde malachit sau albastru de metilen); micobacteriile apar roșii pe fondal de culoare contrastantă (*figura A*).

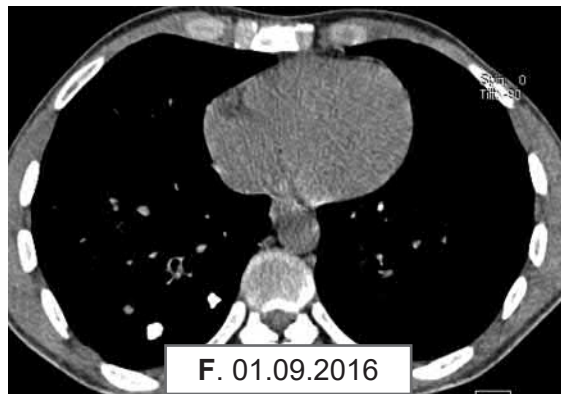
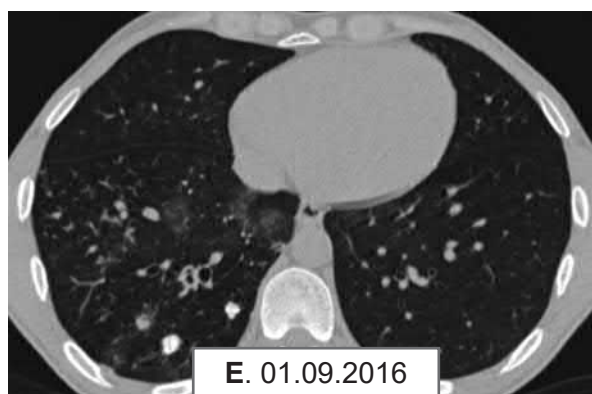
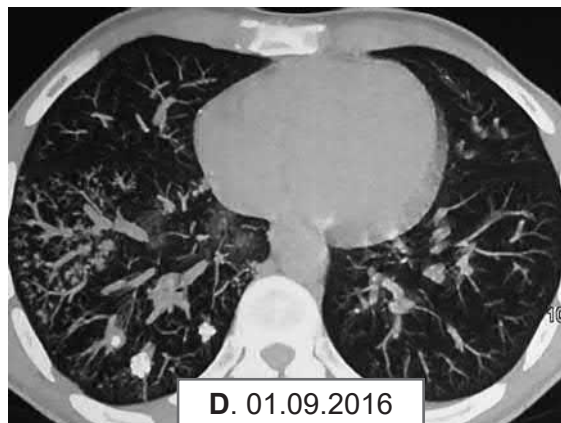
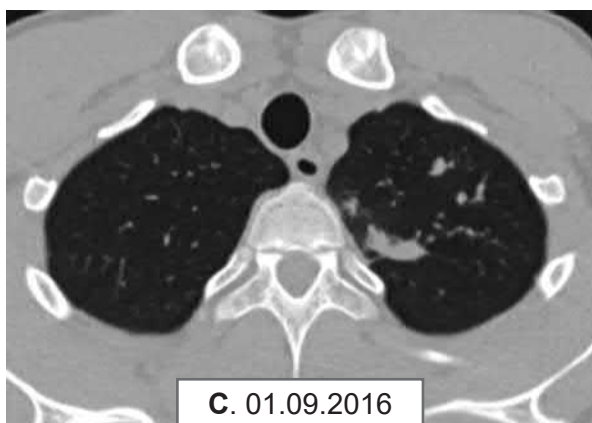
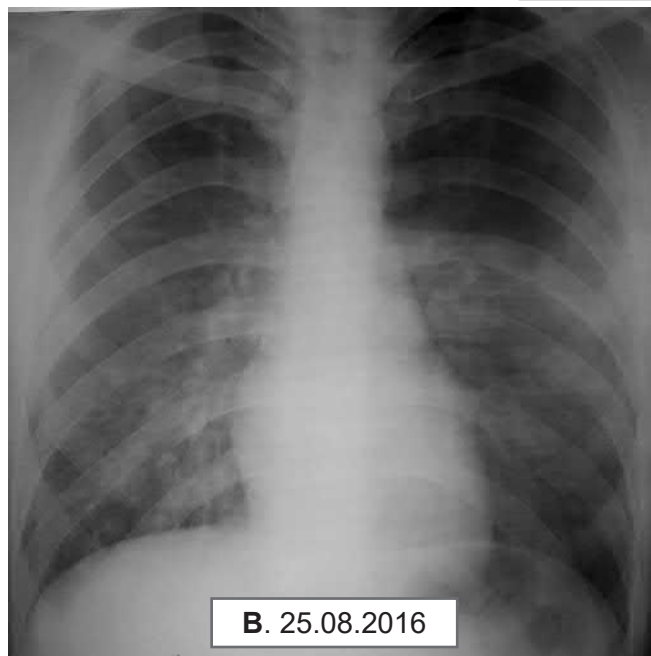
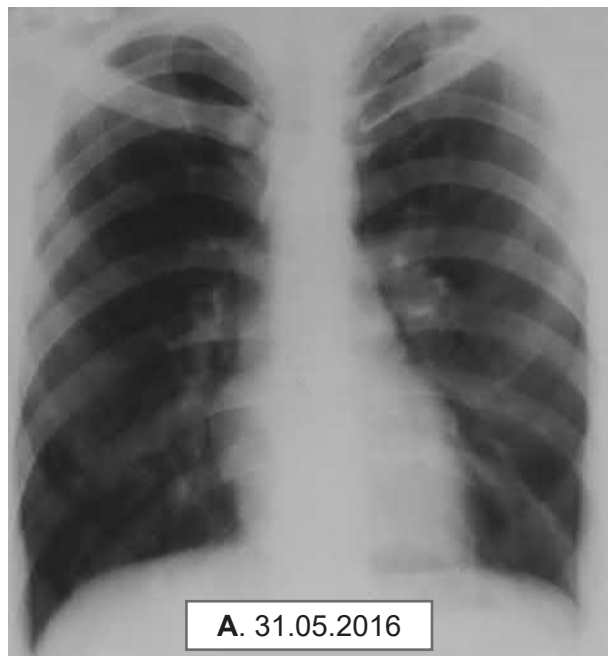
Tehnicile de colorare fluorescentă (*figura B*), de asemenea, se bazează pe proprietatea de acido-alcoolerezistență și sunt mai ușor de utilizat față de metoda standard, deoarece speciile pot fi examinate sub o mărire mică, cu o examinare ulterioară mai atentă a petelor fluorescente la o amplificare mai mare.

*Mycobacterium tuberculosis* este un bacil neflagelat obligatoriu aerob cu o rată mică de multiplicare (se divide la 16-20 ore, comparat cu *E.coli*, care se divide la 20 minute). Cerințele nutriționale sunt simple. Cel mai răspândit mediu pentru bacteriologia tuberculozei este mediul Löwenstein-Jensen (LJ), care conține glicerină, săruri minerale și ouă de găină. Coloniile de *M.tuberculosis* pe mediul LJ apar, de obicei, peste două până la șase săptămâni de incubație și sunt descrise ca asemănătoare cu mici conopide sau pesmet (*figurile C, D*). Din contra, *M.bovis* crește slab sau deloc pe mediul standard LJ, lucru datorat particularităților mai multor gene ale *M.bovis*, implicate în fosforilarea glucozei și formarea de piruvat. Oul nu este esențial pentru creșterea micobacteriilor și s-au propus diverse medii sintetice simple, fie lichide, fie solidificate cu agar. În particular, mediile lichide sunt utilizate în sistemele automatizate de cultură micobacteriană.

Spre exemplu, în sistemul MGIT este utilizat un mediu lichid pe bază de bulion (Middlebrook 7H9), recunoscut pentru creșterea rapidă a micobacteriilor, la care se mai adaugă un supliment pentru inhibarea contaminării bacteriene.

Fluorescența tuburilor MGIT este citită automat, la fiecare 60 minute, dar poate fi interpretată și vizual (*figura E*). În cazul MBT, în momentul de pozitivitate (de regulă, începând din zilele 10-15 de incubare), există aproximativ  $10^5$  -  $10^6$  UFC per ml de mediu. Proba este declarată negativă, dacă nu apare creștere timp de 42 zile. Astfel, cultivarea pe medii lichide a redus mult, față de cultivarea pe mediul LJ, timpul necesar pentru confirmarea tuberculozei (2-3 săptămâni) și pentru determinarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 1 și de linia 2.





1. Numiți modificările pulmonare vizibile pe radiograma din *figura A*, apreciați dinamica radiologică la 3 luni (*figura B*) și descrieți imaginile tomografice, obținute la momentul confirmării tuberculozei prin metode moleculargenetice (ulterior și prin culturi).
2. Ce este testul GeneXpert MTB/Rif?
3. Care sunt avantajele și dezavantajele acestei metode?

1. *Figura A*. Opacități nodulare multiple, unele confluențe, de intensitate subcostală, în câmpul pulmonar mediu și inferior pe dreapta, în câmpul pulmonar superior pe stânga. În *figura B* se atestă progresare radiologică manifestată prin majorarea numărului și intensității opacităților nodulare pe dreapta. Tomografic se constată opacități nodulare multiple de diferite dimensiuni în LSS (*figura C*); în plămânul drept afectarea lobului inferior, fiind prezente multipli noduli centrolobulari cu distribuție tip "ram înmugurit" (*figura D*); calcificări parenchimatose (*figurile D-F*), bronșiectazii cilindrice (*figura E*).

2. Metoda GeneXpert MTB/Rif este o tehnică molecular genetică rapidă complet automatizată, în baza reacției de polimerizare în lanț în timp real (PCRrt), ce detectează simultan ADN-ul *M.tuberculosis* și rezistența la rifampicină (de fapt, gena responsabilă de această rezistență).

3. Avantaje: diagnostic rapid, risc de contaminare redus, efort tehnic minim. Dezavantaje: identificarea ADN-ului bacterian nu specifică viabilitatea germenilor, sensibilitatea redusă în probele cu microscopie negativă și cele extrapulmonare.

#### *Caz clinic*

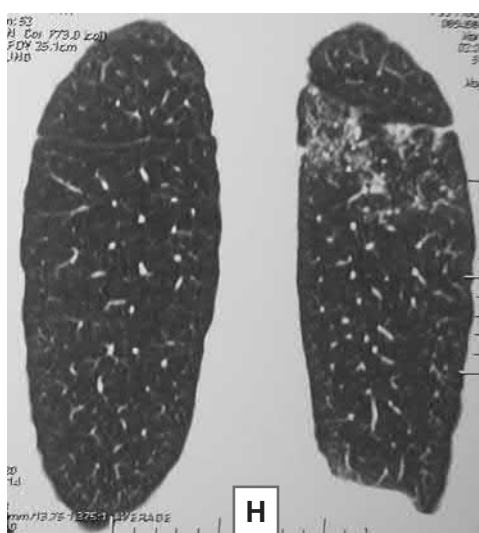
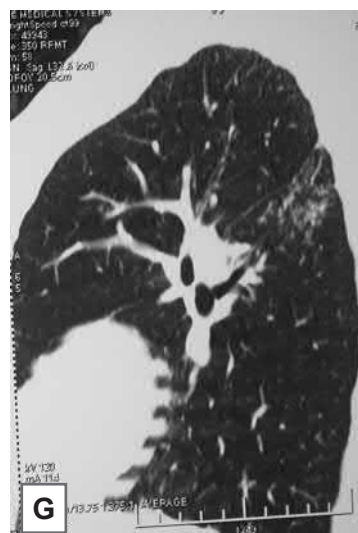
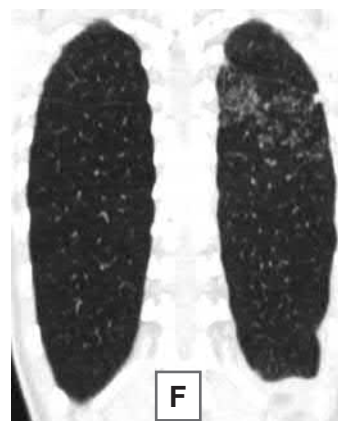
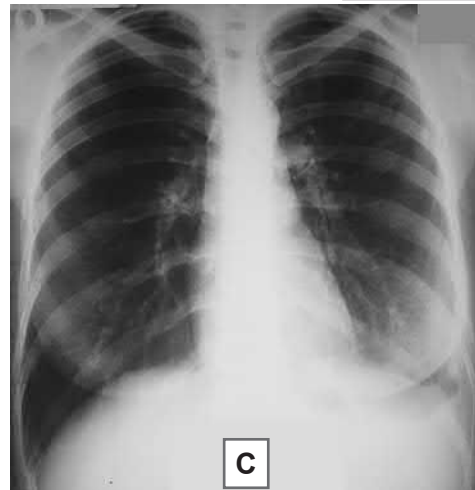
Bărbat 25 ani, nefumător, tehnician dentar, se prezintă în clinica de pneumologie pentru hemoptizii minime repetate pe parcursul unei săptămâni. De 6 luni menționează tuse seacă rară și odinofagie; la medic nu se adresează. Examenul radiologic inițial (*figura A*) fusese interpretat ca și normal, opacitățile nodulare fiind omise. Radiograma efectuată la primul episod de hemoptizie (*figura B*) semnalează majorarea numărului și intensității leziunilor nodulare pe dreapta, iar tomografic se atestă semnul copacului înmugurit în LID și în LSS; calcificări; bronșiectazii cilindrice.

Toate testele microbiologice, inclusiv moleculargenetice, din spută au fost negative la TBC. La examinarea aspiratului bronșic a fost confirmată tuberculoza cu germeni sensibili prin metoda GeneXpert MTB/Rif și prin culturi (LJ și MGIT). Stabilite diagnosticul de tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală, bronșiectazii secundare. Pacientul vindecat clinic și imagistic după 6 luni de tratament antituberculos de linia 1.

#### *Comentarii*

Xpert MTB/Rif este o tehnologie complet automatizată, care detectează simultan prezența *M.tuberculosis* și rezistența la rifampicină. Constă într-o reacție de polimerizare în lanț în timp real și analiza fragmentelor genetice de amplificare a ADN-ului micobacterian într-un sistem de tip cartuș GeneXpert MTB/Rif, rezultatul fiind obținut în decurs de 2 ore. Sensibilitatea metodei este de 99,2-100% pentru probele de spută cu microscopia pozitivă și de 72-85% în prelevate microscopic negative. Limita de detectare prin Xpert MBT/RIF constituie 5 copii ale genomului în ADN-ul purificat sau 131 de unități formatoare de colonii *per ml* în sputa nativă cu *M.tuberculosis*, față de metoda microscopică, care necesită cel puțin 10000 micobacterii *per ml* de spută.





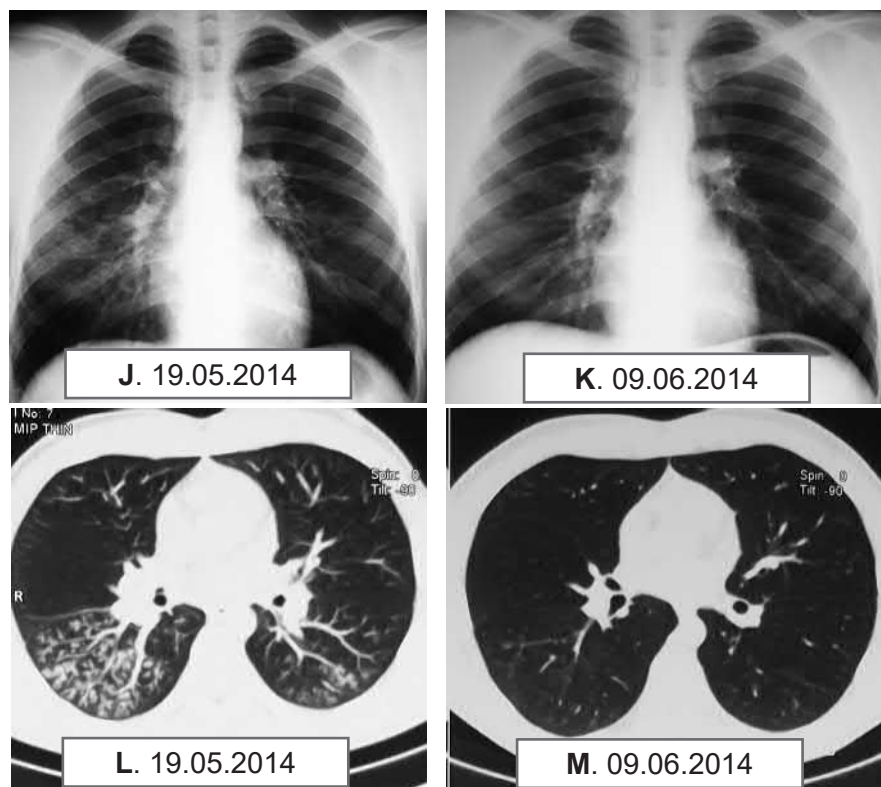
1. Ce semn/*pattern* imagistic este prezent pe imaginile de tomografie computerizată?
2. Care este substratul morfologic al acestui semn imagistic?
3. Ce etiologii ascunde un astfel de *pattern* imagistic?
4. Ce alte semne imagistice de bronșiolită cunoașteți?

1. Semnul "copacului înmugurit" ("ramului înmugurit"). Definește noduli pulmonari mici (2-4 mm în diametru), periferici (3-5 mm de la suprafața pleurei), bine definiți (cu margini clare), localizați centrolobular, adiacent opacităților liniare ramificate cu diametru similar, emergente dintr-un singur peduncul. *Patternul* "copacului înmugurit" este identificat prin computer tomografie de rezoluție înaltă, fiind nedetectabil prin radiografie toracică.

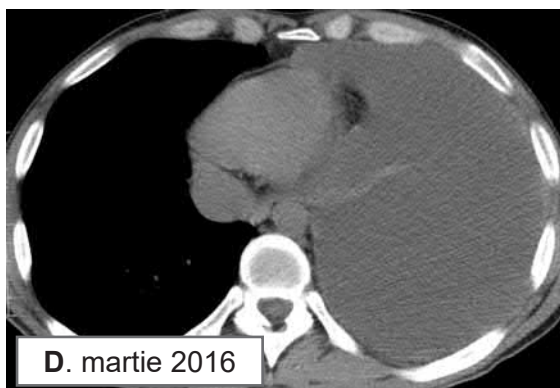
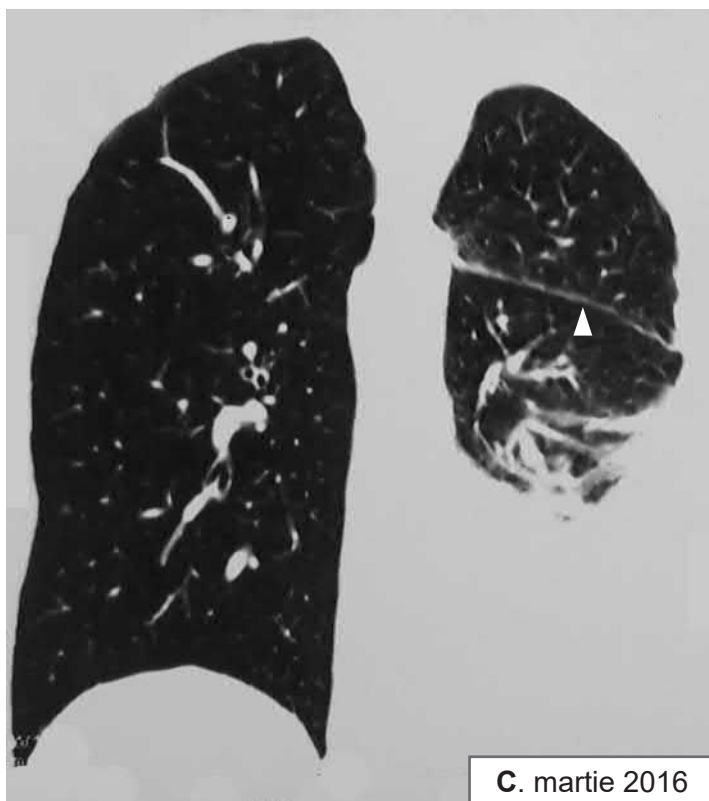
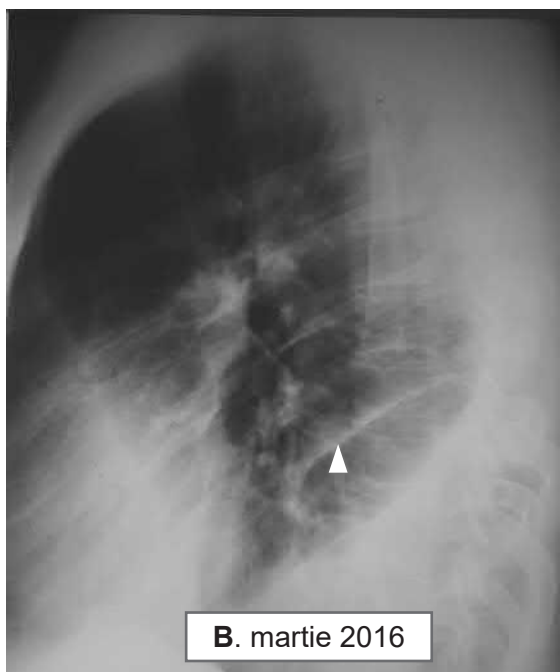
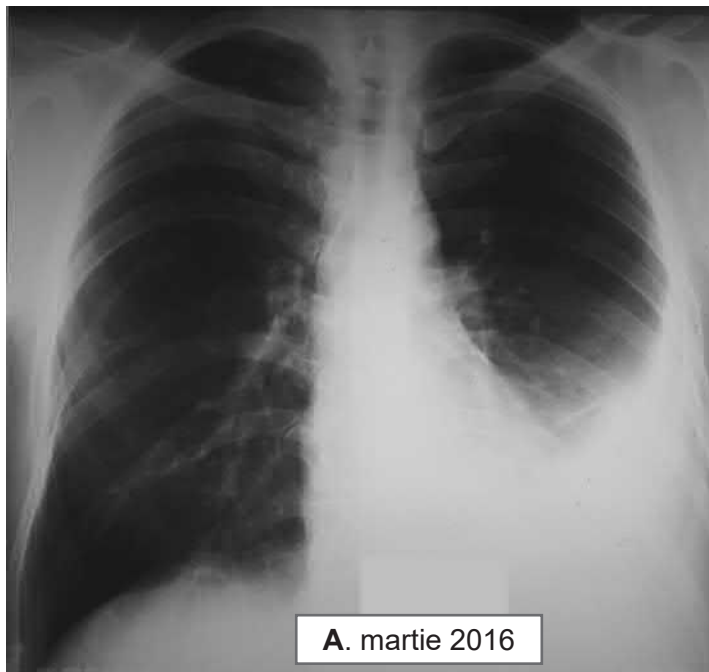
2. Semnul imagistic de "copac înmugurit" reflectă umplerea lumenului bronșiolelor cu mucus, puroi sau lichid, ceea ce face vizibil traiecul ramificat al căilor respiratorii terminale, invizibile în situația de normă. Suplimentar, bronșiolele devin vizibile datorită dilatării și îngroșării pereților acestora.

3. Inițial descris în cazurile cu desiminare endobronșică a *Mycobacterium tuberculosis*, actualmente, semnul "ramului înmugurit" este recunoscut drept manifestare imagistică nespecifică a unui spectru larg de nosologii manifestate prin leziunea căilor respiratorii periferice (bronșiolită), mai frecvent - de etiologie infecțioasă (bacteriană – *figurile J-M*, fungică, virală sau parazită), dar și de cauze genetice (fibroza chistică), afecțiuni idiopatice (bronșiolită obliterantă, panbronșiolită), leziuni prin aspirație sau inhalare, afecțiuni imunologice sau cele ale țesutului conjunctiv. La fel, modificările de tip "ram înmugurit" au fost descrise în embolizările/metastazările pulmonare neoplazice.

4. Noduli pulmonari centrolobulari, imagine de tip "sticlă mată" cu distribuție în mozaic, capturarea aerului (*air trapping*), bronșiolectazii.

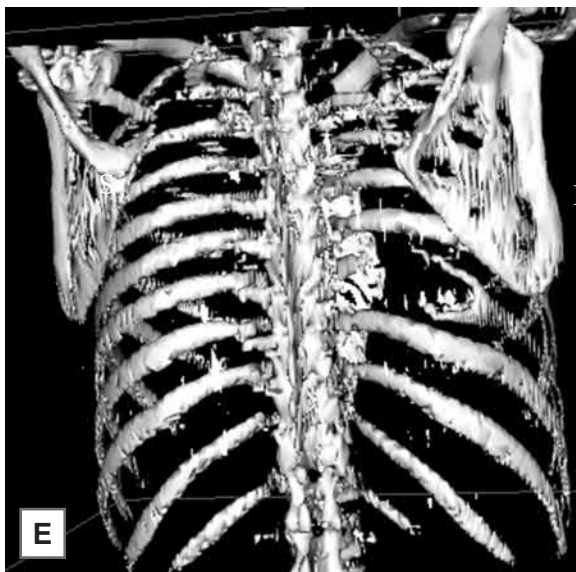
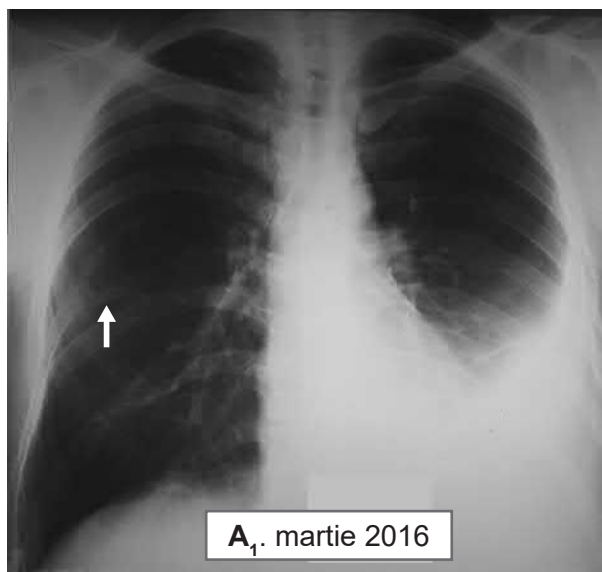


Aspect radiografic (J) și HRCT (L) al bronșiolitei infecțioase prin *Mycoplasma pneumoniae* la un pacient de 21 de ani, rezolvată după o cură de tratament antibacterian cu macrolidice (*figurile K, M*).



1. Numiți sindromul radiologic prezent pe radiografie.
2. Care este etiologia opacității liniare pe stânga (vârf de săgeată)?
3. Care este semnificația nivelului sporit de adozin deaminază în colecțiile lichidiene pleurale?
4. Identificați și caracterizați leziunea la nivelul structurilor osoase ale cutiei toracice?

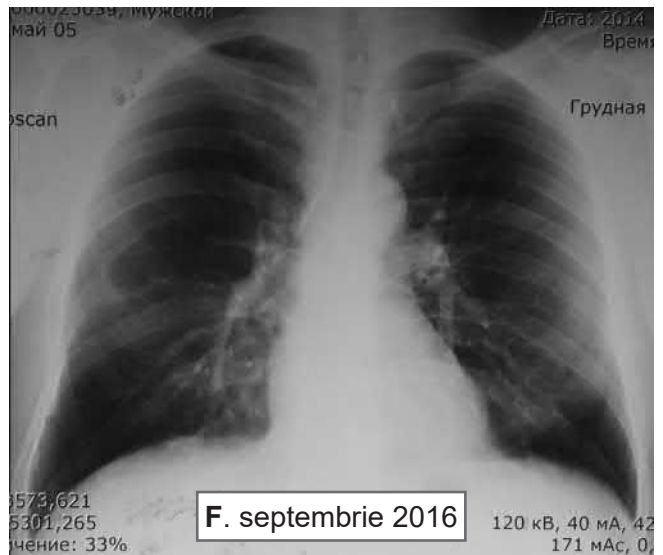
1. Sindrom radiologic pleural (epanșament lichidian): opacitate omogenă în câmpul pulmonar inferior stânga, cu limita superioară arciformă concavă, ascendentă la peretele toracic; lipsa bronhogramei aeriice.
2. Prezența lichidului în scizura interlobară.
3. Adenozin deaminaza este o enzimă implicată în metabolismul purinic și considerată un marker al activării limfocitelor. Concentrația crescută (peste 40 U/l) în lichidul pleural este înalt sugestivă pentru etiologia tuberculoasă.
4. Arcul posterior al coastei VI bifurcat - coastă bifidă (*figurile A, A<sub>1</sub>, E*). Coasta bifidă este o anomalie congenitală întâlnită în 0,2% din populația generală. Frecvent asimptomatică, este adesea o descoperire accidentală la examenul radiologic toracic.



### Caz clinic

Pacient în vârstă de 44 de ani, fumător (IF 24 P/A) se internează în clinica pneumologie, fiind diagnosticat cu pneumonie comunitară pe stânga cu evoluție trenantă complicată cu pleurezie. Prezintă de circa 2 luni junghi toracic pe stânga, apărut insidios după un episod de suprarăcire. Două săptămâni a urmat AINS pentru "neuralgie intercostală". Starea generală se agravează treptat cu apariția subfebrilității (37,5-37,8°C), transpirațiilor nocturne abundente și dispneei (inițial discretă, a progresat până la mMRC 3 la ziua internării). Menționează contact posibil cu un pacient aflat în tratament antituberculos la etapa de ambulator. Examenul fizic a evidențiat epanșament pleural inferior de coasta IV stângă (ultrasonografic estimat 2000 ml lichid). Biologic s-a evidențiat elevarea proteinei C reactive (de 8 ori limita normalului, 48 mg/l). Examenul biochimic al lichidului pleural a evidențiat exsudat (raportul proteic peste 0,5; raportul LDH peste 0,6) cu caracter limfocitar (limfocite 100%). Examenul microbiologic al sputei și lichidului pleural (prelevări repetate) negativ pentru *M.tuberculosis*, precum și pentru flora nespecifică. Adenozin deaminaza în lichidul pleural 40 U/l.

Luând în considerare caracterul exsudativ, predominant limfocitar al lichidului pleural, nivelul ADA elevat și contextul epidemiologic sugestiv, în lipsa altei entități clinice diagnosticate, s-a decis în favoarea etiologiei tuberculoase a pleureziei. Schema de antituberculoase s-a stabilit în concordanță cu TSM al contactului (HREZ în doze ajustate conform masei corporale). La 6 luni de tratament a fost calificat "tratament încheiat", radiografic (*figura F*) vizualizate calcinate în hilul stâng și accentuarea desenului pulmonar bazal pe stânga.



### Comentarii

ADA este o enzimă ce catalizează deaminarea adenozei în inozină. Este prezentă în toate țesuturile umane, în special, în țesutul limfoid unde își exercită principalele funcții. ADA este implicată în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special a limfocitelor T (în care nivelul ADA este de 10-12 ori mai mare față de limfocitele B) și participă la diferențierea monocitelor în macrofage. ADA este un marker important al imunității celulare, deficitul ei determină limfopenie severă și imunodeficiență.

Sunt descrise două izoforme: ADA-1 și ADA-2. Izoforma ADA-1 a fost depistată în toate țesuturile umane. ADA-2 este caracteristică doar monocitelor și macrofagelor. Nivelul seric al ADA la persoanele sănătoase este determinat de ADA-2. Nivele crescute ale ADA în lichidele biologice rezultă din activarea imunității celulare.

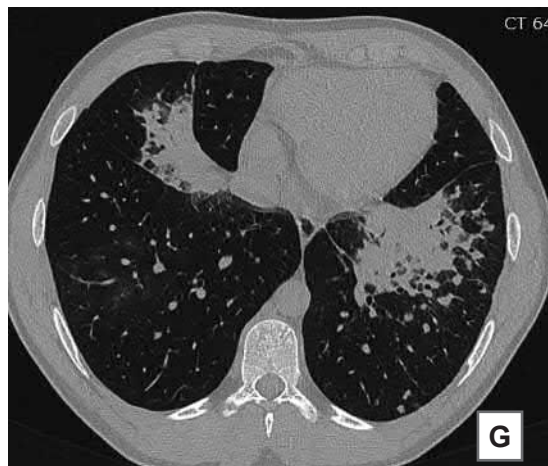
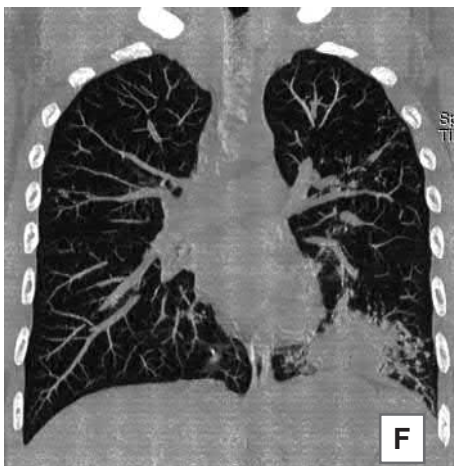
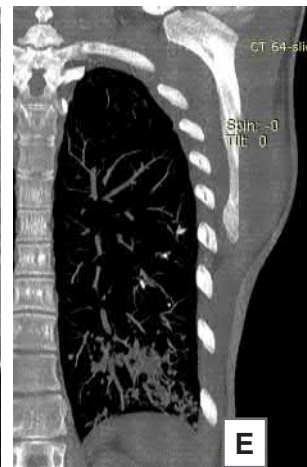
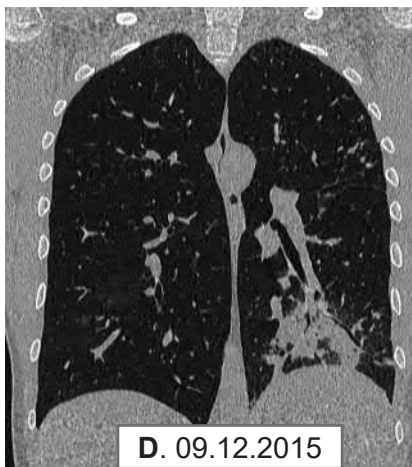
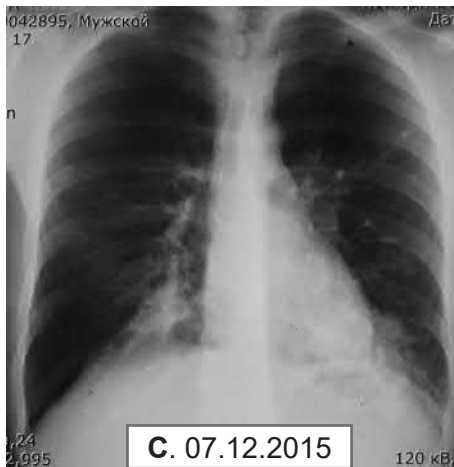
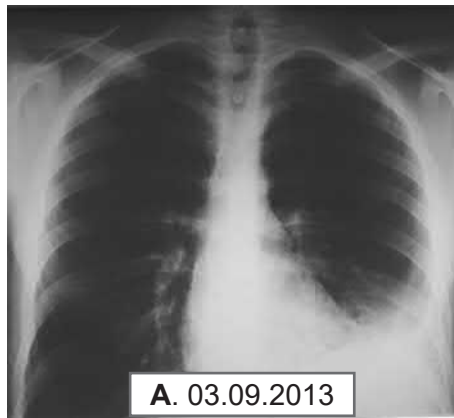
Concentrațiile ADA în lichidele biologice cu predictibilitate pentru etiologia tuberculoasă sunt:

- peste 40 U/l pentru lichidul pleural;
- peste 39 U/l pentru lichidul ascitic;
- peste 40 U/l pentru lichidul pericardic;
- peste 15,5 U/l pentru lichidul cefalorahidian.

Ocazional, pacienții cu limfoame, empiem sau leucemie pot avea niveluri ADA crescute în lichidul pleural. Aceste entități pot fi diferențiate de tuberculoză, relativ ușor, prin manifestările lor.



## CAZUL 16



1. Descrieți tabloul imagistic din *figura A* și evoluția radiologică din *figurile B, C* la un pacient de 18 ani.
2. Descrieți modificările patologice identificate la computer tomografie (*figurile D, E, F, G*).
3. Pentru care formă clinicoradiologică a tuberculozei pulmonare este caracteristic debutul acut cu febră (40°C) și leucocitoză marcată, aspectul imagistic fiind marcat de leziuni pulmonare extinse?

1. *Figura A*. Opacitate neomogenă, de intensitate costală și subcostală în LIS, semnul siluetei la apexul cordului, sinusul costodiafragmatic stâng obliterat (posibil revărsat pleural) cu resorbție ulterioară. *Figura B*. Opacitate omogenă, de intensitate supracostală cu noduli multipli adiacenți (unii confluenți) în  $S_{3-4}$  ale plămânului stâng. *Figura C*. Resorbția elementelor nodulare și infiltrative din câmpul mediu pe stânga cu pneumofibroză postinflamatorie, dar cu apariția sindromului de condensare pulmonară paracardiac bilateral.

2. *Figurile D, E, F, G*. Se determină zone de consolidare pulmonară cu bronhogramă aerică în segmentele bazale ale LIS și în LMD, noduli sateliți și arii de sticlă mată, semnul copacului înmugurit în  $S_3$  dreapta și în LSS; în  $S_6$  stânga se atestă câțiva noduli calcificați de circa 6 mm, cu modificări fibrotice adiacente (bonșiectazie tubulară și emfizem regional).

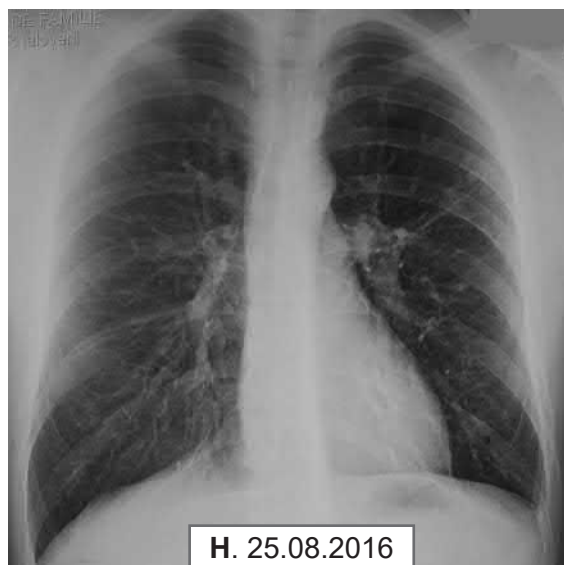
3. Pneumonia cazeoasă.

#### Caz clinic

Pacient de 18 ani, fumător 4 P/A, migrant în UE, contact cu bolnavi de tuberculoză neagă. Se adresează la medicul de familie (decembrie 2015) cu febră  $40^{\circ}\text{C}$ , sindrom cataral, cu debut de o săptămână, la care ulterior se asociază tusea și dispneea la efort. Tratament cu ceftriaxon 2 g/zi 8 zile, reapariția febrei la finele antibioticoterapiei.

Anamnesic, în 2013 suportase o "pneumonie distructivă pe stânga" (*figura A*), complicată cu pleurezie, pentru care urmasse antibioticoterapie combinată (ceftazidim 4 g/zi și metronidazol 1 g/zi, timp de 10 zile în spital, doxiciclină 10 zile ambulator), cu ameliorare clinică și resorbție completă radiologic (confirmarea radiologică lipsă); sputele și lichidul pleural examinate microscopic la BAAR negative.

În 2014, la un consult medical privat pentru febră și tuse, clinic, dar și radiologic (*figura B*), cazul interpretat ca și pneumonie comunitară pe stânga cu monoterapie antibacteriană (10 zile), *fără a fi investigat pentru MBT*. La consult repetat pacientul nu se prezentase. După un an este spitalizat în clinica de pneumologie cu sindrom toxicoinfecțios pronunțat, leucocite  $32 \times 10^9/l$ , limfocite 8%, VSH 25 mm/oră. Sub antibioticoterapie combinată se menține febra  $40^{\circ}\text{C}$ . Radiologic (*figura C*) și tomografic (*figurile D, E, F, G*) se determină zone de consolidare pulmonară cu bronhogramă



aerică în segmentele bazale LIS și în LMD, cu arii de sticlă mată și noduli sateliți în zonele adiacente, semnul copacului înmugurit în  $S_3$  dreapta și în LSS. În segmentul 6 pe stânga se atestă câțiva noduli calcificați de circa 6 mm, cu modificări fibrotice adiacente (bonșiectazie tubulară și emfizem regional).

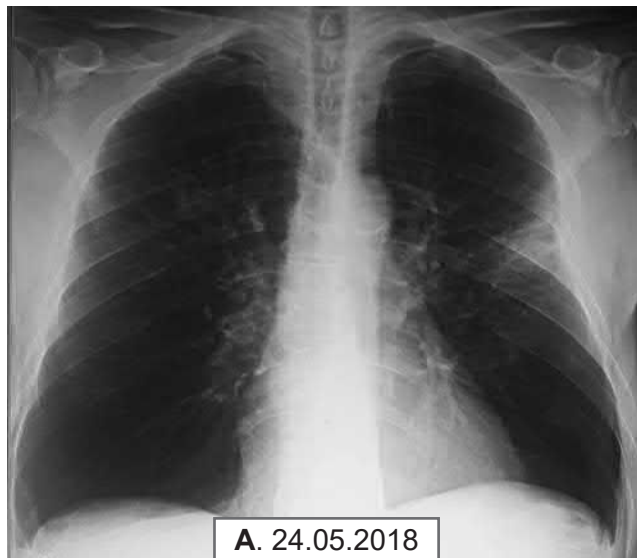
Testele microbiologice ale sputei - microscopia la BAAR negativă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif sensibil, cultura pe mediu lichid pozitivă. Sub tratament antituberculos diminuarea progresivă a manifestărilor sindromului toxicoinfecțios din ziua a 7-a. La finalizarea tratamentului (7 luni) constatată resorbția elementelor infiltrative (*figura H*); aderențe pleurale, pneumofibroză și calcinate mici în câmpul pulmonar mediu pe stânga.



### *Comentarii*

Una dintre verigile importante în controlul infecției TB este diagnosticul precoce. Se estimează că un pacient cu TB netratată infectează anual circa 10-15 persoane, diseminând infecția în comunitate. Întârzierea diagnosticării TB reține administrarea tratamentului antituberculos, ceea ce favorizează extensia bolii, implicit, crește severitatea leziunii, rata complicațiilor și riscul de deces. Printre factorii asociați cu diagnosticul tardiv sunt caracterul oligosimptomatic al bolii și adresarea tardivă, coexistența altor boli respiratorii manifestate prin tuse, statutul socioeconomic precar, alcoolismul, infecția HIV, stigmatizarea. După adresarea la medic factori importanți pentru întârzierea diagnosticului sunt microscopia sputei negativă, formele extrapulmonare de TB, vârsta înaintată, imunosupresia (corticoterapie sau tratamente biologice, DZ, HIV/SIDA, neoplazii *etc.*) și genul feminin.

În cazul prezentat, localizarea și evoluția opacităților pulmonare impuneau excluderea tuberculozei, inclusiv prin teste microbiologice și biomoleculare.



1. Descrieți modificările radiologice prezente în *figura A*.
2. Ce metodă imagistică a fost utilizată pentru obținerea imaginilor din *figurile B și C*?
3. Care sunt avantajele acestei metode?

1. Opacitate de intensitate costală, neomogenă, cu limite imprecise, în câmpul mediu pe stânga, modificări fibrotice în LSD, calcinate în hilul stâng.
2. Tomosinteza toracică.
3. Vizualizarea mai clară a parenchimului pulmonar, calcificărilor, căilor aeriene, vaselor pulmonare, unor leziuni subestimate la radiografia toracică (de exemplu, noduli < 8 mm în diametru), expunerea redusă la radiații și costuri mici față de CT.

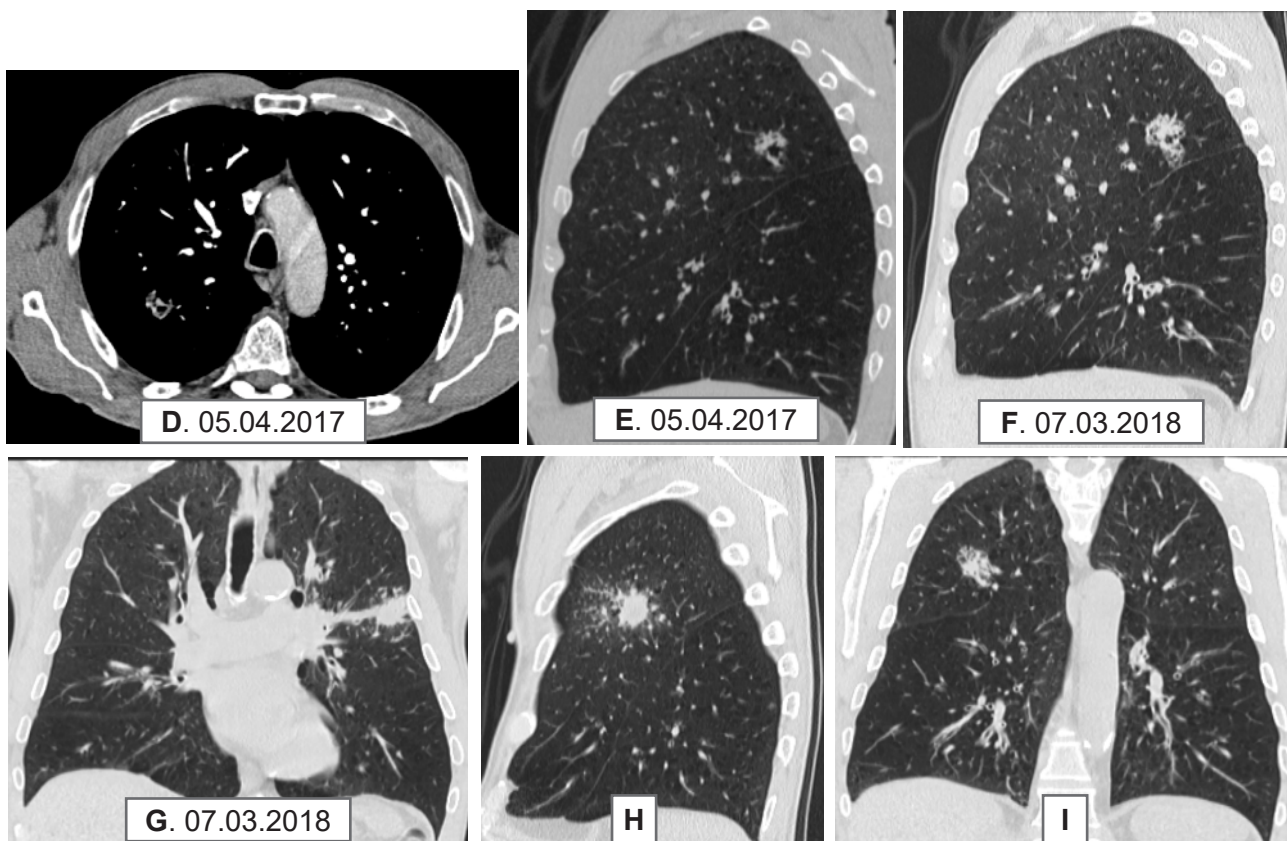
#### Caz clinic

Pacient de 68 ani, fumător curent 102 P/A, cunoscut de mai mulți ani cu bronhopneumopatie cronică obstructivă GOLD IV, tip D. Se prezintă la pneumolog pentru sindrom bronșic și sindrom bronhoobstructiv pronunțat, scădere ponderală 4 kg timp de 2 luni.

Cu un an anterior, imagistic (*figurile D și E*) se constatare în S<sub>2</sub> pe dreapta o formațiune de structură neomogenă cu cavitație, contur neregulat, țesutul pulmonar adiacent normal, fără diseminare și fără acumularea substanței de contrast; GL calcificați în hilul drept. Testele microbiologice pentru MBT (BAAR, GeneXpert MTB/Rif, culturi MGIT și LJ) negative din spută. Alte examinări recomandate au fost refuzate, pacientul pierdut din observație.

La adresarea actuală tomosinteza toracică (*figurile B și C*) pune în evidență opacitate neomogenă cu zone hipertransparente în segmentul 2 pe dreapta, unici noduli subpleurali și calcificări suprahilare în LSD. Pe stânga segmentul 4 se vizualizează masa pulmonară, structural neomogenă, cu limite neregulate, nodulație fină și sticlă mată în jur. Leziuni confirmate și tomografic (*figurile F-G*), suplimentar se determină emfizem centrolobular și panlobular, bronșiectazii secundare bilateral.

Evolutiv se constată progresarea lentă a formațiunii tumorale (cancer bronșioloalveolar?) în S<sub>2</sub> al plămânului drept cu limfangită regională și apariția unei consolidări subpleurale în S<sub>4</sub> stânga, asociată cu limfangită spre hilul pulmonar cu focare nodulare diseminate adiacent.



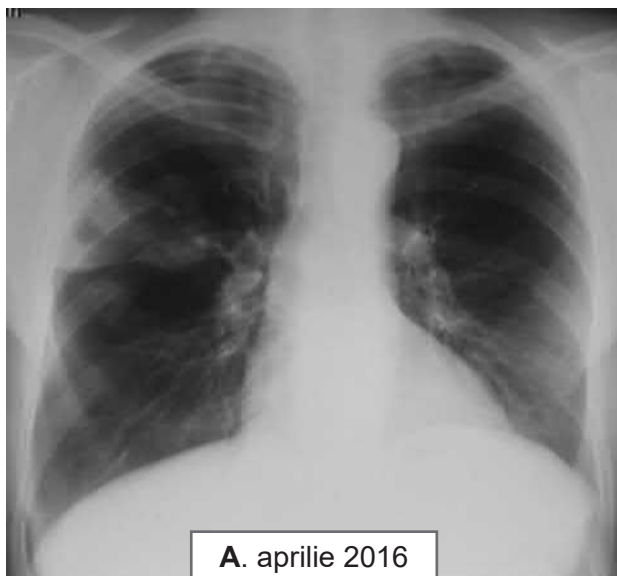
Suspectat un proces neoplazic în lobii superiori, citologia sputei fără atipie, examenul bronhoscopic contraindicat luând în considerație VEMS 20%. Este direcționat la oncopulmonolog pentru confirmarea tumorii și ajustarea tratamentului.

Particularitatea cazului: diagnostic diferențial al cancerului cu creștere lentă, accentuând importanța tomosintezei, ce oferă detalizarea leziunilor pulmonare comparativ cu radiografia, dar și o iradiere redusă.

### *Comentarii*

Tomosinteza toracică este o metodă radiologică similară radiografiei, având unele avantaje ale tomografiei computerizate: vizualizarea mai clară a parenchimului pulmonar, calcificărilor, căilor aeriene, vaselor pulmonare, leziunilor subestimate la radiografia toracică (cum ar fi nodulii  $< 8\text{ mm}$  în diametru). Sensibilitatea radiografiei și tomosintezei pentru detectarea nodulilor pulmonari este de 25-50%, respectiv 60-90%. Spre deosebire de tomografia computerizată, în care sursa/detectorul efectuează cel puțin o rotație completă de  $360^\circ$  pentru obținerea secțiunilor, tomosinteza utilizează un tub cu raze X, care se deplasează într-o mișcare sincronizată cu detectorul, dar într-un unghi de rotație limitat ( $15-60^\circ$ ). Printr-o gamă de unghiuri de proiecție a tubului cu raze X se evită suprapunerile, iar programul electronic specializat permite obținerea unui număr mare de imagini (7-60 de secțiuni coronare din zona investigată) cu o rezoluție bună. Deoarece sunt necesare mai puține proiecții decât la CT pentru efectuarea reconstrucției, expunerea la radiații (doza de radiație este de 6 ori mai mare decât la o radiografie și de 20-30 ori mai mică față de o tomografie computerizată) și costurile sunt mai mici.

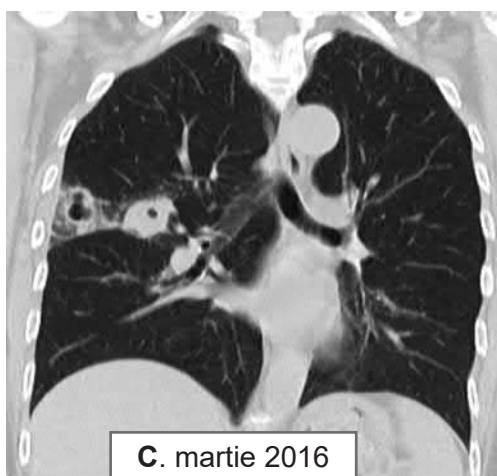
Cu toate acestea, acuratețea diagnostică a tomosintezei este sub cea a CT.



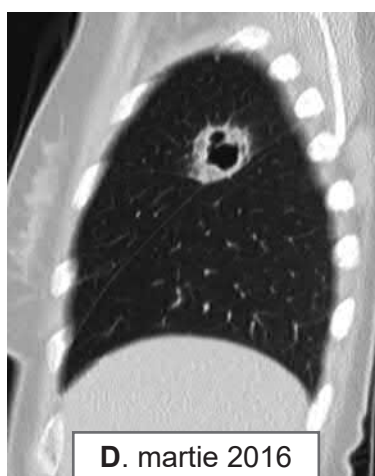
A. aprilie 2016



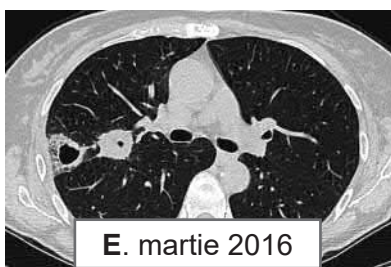
B. aprilie 2016



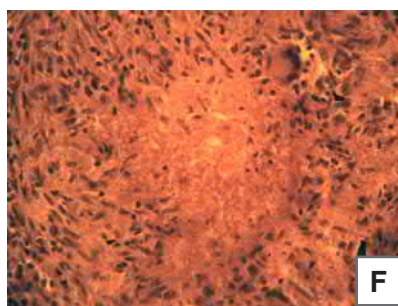
C. martie 2016



D. martie 2016



E. martie 2016



F

1. Interpretați radiografia toracelui din aprilie 2016.
2. În baza imaginilor CT, precizați sediul leziunilor și caracterizați elementele distructive.
3. Întocmiți o listă a entităților nosologice suspectate.
4. Descrieți imaginea histologică din peretele bronșic B<sub>3</sub> dreapta (*figura F*).



1. Pe dreapta în câmpul pulmonar mediu se determină două opacități neomogene, cu sectoare de destrucții cu limita inferioară strict la pleura interlobară.

2. Localizarea leziunilor este în S<sub>2</sub> dreapta. Ambele formațiuni prezintă sectoare de destrucții cu pereții burjonați, aderând la pleură.

3. Cancer pulmonar periferic, tuberculoză pulmonară cu destrucții, granulomatoza cu poliangeită, abcese pulmonare multiple.

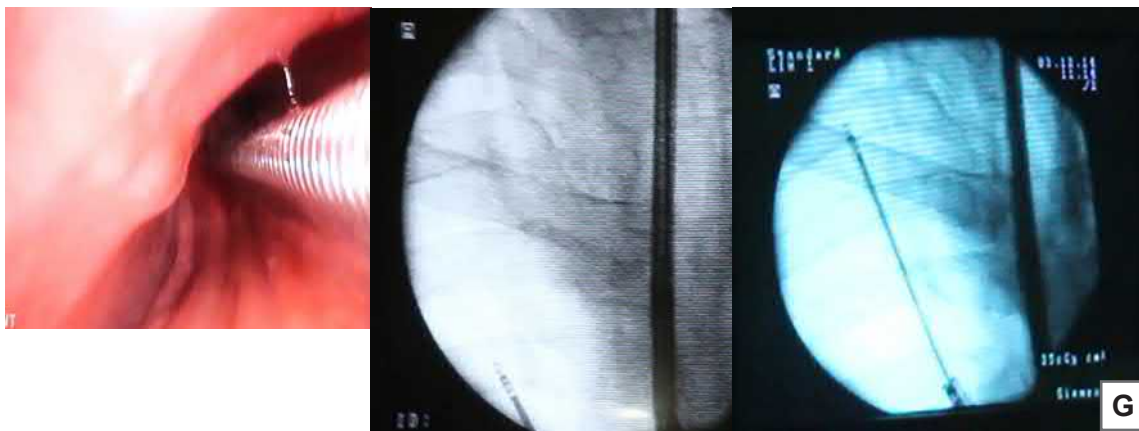
4. Culoare hematoxilină-eozină. Granulom giganto-epiteloid cu necroză centrală. Celule gigante multinucleate (Langhans) și coroană de limfocite la periferie.

#### Caz clinic

Pacientă 65 ani, nefumătoare, de 8 ani cunoscută cu DZ tip 2, necontrolat (glicemiile 12-14 mmol/l, HbA1c neefectuată). Se adresează pentru junghi toracic pe dreapta, tuse seacă, dispnee mMRC 2 și pierdere ponderală (aproximativ 10 kg pe parcursul ultimelor 2 luni), cu debut insidios de 2-3 luni. Evaluările de laborator în limitele normalului. În primă instanță, s-au obținut microscopia sputei la BAAR și testul GeneXpert MTB/Rif negativ. Suspectându-se un proces tumoral periferic cu excavare (conform radiografiei și CT toracic), a fost îndrumată către serviciul oncologic. Markerul tumoral CYFRA 21-1 în limitele normei (1,3 ng/mL cu valori de referință < 3,3 ng/mL). Fibrobronhoscopia cu LBA, *brush*-biopsie și biopsie transbronșică a stabilit diagnosticul final și schema de tratament:

- lavajul bronhoalveolar la BAAR și GeneXpert MTB/Rif negativ, BACTEC negativ;
- biopsia transbronșică din S<sub>2</sub> și S<sub>3</sub> dreapta eșuată, dar au fost obținute piese din pereții bronșici; histologic, structurile peretelui bronhiei impregnate cu formațiuni epitelioide gigantocelulare cu necroză centrală (figura F).

Diagnostic: tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>2</sub> dreapta cu destrucție, BAAR, GeneXpert MTB/Rif negativ, BACTEC negativ, caz nou. Tuberculoză de bronhie (B<sub>3</sub> dreapta) confirmată histologic. DZ tip 2, decompensat.



G. Biopsie transbronșică fluoroscopic ghidată.

Pacienta a fost inclusă în tratamentul direct observat cu HREZ (doze ajustate masei corporale) cu o toleranță satisfăcătoare. La 2 luni de tratament, dinamica clinică pozitivă și dinamica radiologică favorabilă (resorbția elementelor infiltrative, micșorarea sectorului de destrucție) au condiționat externarea pacientei pentru continuarea tratamentului în ambulator. La 6 luni de tratament a fost calificată ca vindecată.

Printre particularitățile cazului de menționat: diagnosticarea tardivă; asocierea TB cu diabet zaharat necontrolat; TB pulmonară cu destrucție fără confirmare microbiologică din spute repetate.

## Comentarii

În conformitate cu recomandările OMS, protocolul clinic național de specialitate încadrează situațiile similare celei descrise mai sus în definiția de "tuberculoză diagnosticată clinic", ce vizează cazurile fără confirmare bacteriologică, dar la care medicul ftiziopneumolog are suficiente date clinice și paraclinice (radiologice și/sau histologice) pentru a stabili diagnosticul de tuberculoză și a prescrie tratament antituberculos.

Biopsia transbronșică este astăzi indispensabilă în diagnosticul afecțiunilor pulmonare difuze, precum și a infecțiilor, în special la pacienții imunocompromiși (HIV/SIDA, DZ, după chimioterapie, tratamente biologice *etc.*). Cazul prezentat, la fel ilustrează și rolul obținerii țesutului pulmonar sau bronșic prin biopsii minim invazive în conduita unui pacient imunocompromis, cu bacteriologie negativă pentru *M.tuberculosis*.

Fluoroscopia (*figura G*) nu este esențială în biopsiile transbronșice, dar este preferabilă în cazul leziunilor pulmonare periferice și a pneumopatiilor interstițiale difuze, prin creșterea ratei de obținere a pieselor de țesut pulmonar suficiente pentru stabilirea diagnosticului și micșorarea ratei complicațiilor.

Următoarele listează valoarea fluoroscopului:

- este absolut necesară plasarea forcepsului în leziuni periferice care nu sunt vizibile endobronșic;
- se asigură că pensulele sunt deschise;
- reduce riscul unui pneumotorax.

Markerii tumorali sunt substanțe sintetizate de tumoră sau produse de organismul uman ca răspuns la tumoră, ce pot fi măsurate în sânge sau secreții și sunt utilizate pentru a diferenția o tumoră de țesutul normal sau pentru a determina prezența tumorii.

În funcție de natura lor, markerii tumorali pot fi clasificați în:

- proteine tisulare:
  - proteine oncofetale:  $\alpha$ -fetoproteina (AFP), antigenul carcinoembrionar, gonadotropina corionică *etc.*;
  - hormoni: antigenul specific prostatic (PSA), surfactant, tireoglobulina *etc.*;
- enzime specifice de țesut: neuronspecificenolaza (NSE), GGTP;
- antigene neoplazice: CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4, MB-5;
- oncogene și produsul final: HER 1-2, erb-A, erb-B *etc.*

Deoarece majoritatea markerilor tumorali nu au nici sensibilitate și nici specificitate foarte înaltă, ei nu pot fi aplicați ca un criteriu unic de diagnostic al unei neoplazii. Din aceleași considerente nu se utilizează în *screening*-ul populației pentru patologia oncologică. Însă, sunt utili în *screening*-ul țintit - aplicat persoanelor simptomatice sau celor cu risc major (AFP la pacienții cu ciroză hepatică, PSA la pacienții cu adenom de prostată). Uneori se poate monitoriza evoluția bolii prin compararea valorilor markerului pre- și posttratament (fie rezecție a tumorii sau tratament polichimioterapic).

În patologia pulmonară, principalii markeri utilizați sunt:

- NSE pentru cancerul bronhopulmonar anaplazic cu celule mici (SCLC);
- CYFRA 21-1 pentru controlul terapeutic și monitorizarea evoluției bolii în cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC);

Mai puțin specific, în cancerele bronhopulmonare se pot identifica valori crescute ale CA 15-3, CA 125, ACE, CA 50.





1. Cum interpretați rezultatul testului cutanat la tuberculină din *figura A*?
2. Cum interpretați rezultatul testului cutanat la tuberculină din *figura B*?
3. Cum interpretați rezultatul testului cutanat la tuberculină din *figura C*?

1. Reacție tuberculinică hiperergică. La locul inoculării este prezentă o zonă extinsă de indurație cu modificări veziculare.
2. Reacție tuberculinică negativă - la locul inoculării tuberculinei este prezentă o zonă de hiperemie, fără indurație.
3. Reacție tuberculinică pozitivă - o zonă de indurație cu diametrul 18 mm la locul inoculării tuberculinei.

#### Comentarii

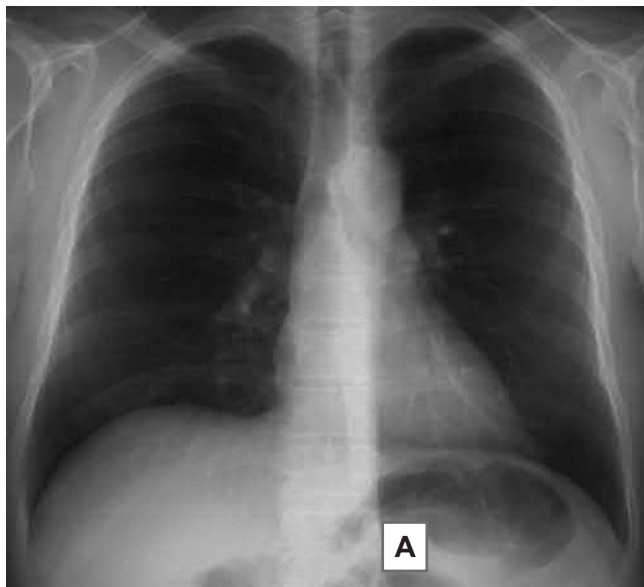
Testul cutanat la tuberculină (TCT) măsoară răspunsul imun mediat celular la soluția numită derivatul proteic purificat (DPP), care conține peste 200 de antigene ale *M.tuberculosis*. TCT este aplicat pentru diagnosticarea indirectă a infecției tuberculoase latente. Pentru efectuarea testului sunt utilizate 2 sau 5 unități de tuberculină, care se introduc intradermic (metoda Mantoux) pe suprafața anterioară a antebrațului. Răspunsul este citit peste 72 de ore de la injectare, măsurând (în milimetri) pe axul transversal al antebrațului, luând în considerație numai papula dermică palpabilă și cu denivelare față de tegumentele înconjurătoare, excluzând reacțiile eritematoase simple (*figura C*).

Reacția imună produsă la administrarea DPP este o reacție celulară întârziată (tip IV). Limfocitele T sensibilizate de contactul anterior cu antigenele micobacteriene, sunt recrutate în zona injectării, unde produc inflamație și indurația țesuturilor implicate.

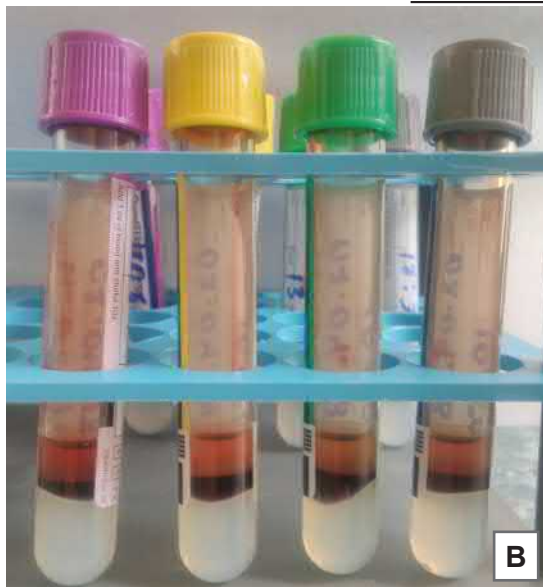
Testul se consideră negativ dacă: este prezentă papula până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați, dacă este prezentă hiperemia sau doar un punct la locul inoculării tuberculinei. Rezultatul testului este pozitiv la: prezența papulei de la 5 mm la nevaccinați și de la 10 mm la cei vaccinați, respectiv, până la 16 mm (inclusiv) la copii și până la 20 mm (inclusiv) la maturi.

Reacția hiperergică este definită prin diametrul papulei - 17 mm și mai mare la copii și adolescenți; 21 mm și mai mare la maturi, reacția veziculo-necrotică, limfangită și/sau adenopatie regională. Persoanele cu TCT negativ sunt considerate neinfectate sau sunt bolnavii cu tuberculoză avansată, imunocompromișii (HIV), targați (cancer), cu infecții virale (gripa, rujeola, tusea convulsivă) etc. Rezultatul pozitiv sau hiperergic traduce infecția cu MBT, cu condiția excluderii bolii tuberculoase active (clinic, microbiologic, imagistic).

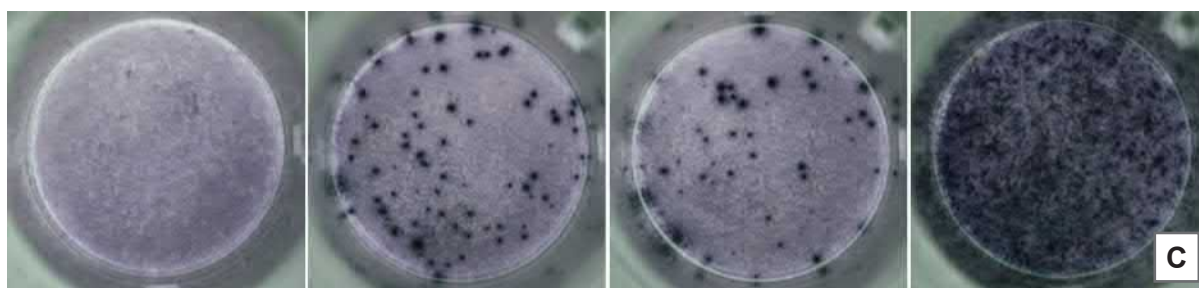
Rezultatele fals pozitive ale TCT pot fi cauzate de infecția cu micobacterii nontuberculoase, vaccinarea anterioară cu vaccinul BCG, erori în efectuarea sau în interpretarea testului. În același timp, reacțiile fals negative pot fi cauzate de anergie din motiv de imunosupresie sistemică, infecție tuberculoasă recentă (8-10 săptămâni), infecție tuberculoasă "foarte veche", vârsta sub 6 luni a subiectului testat, vaccinarea recentă cu vaccinuri ce conțin virusuri vii, boală tuberculoasă foarte severă, boli virale (varicelă, rujeolă etc.), stres metabolic sau fiziologic sever (sepsis, intervenție chirurgicală recentă, malnutriție, combustii), administrarea sau interpretarea incorectă a testului.



A



B



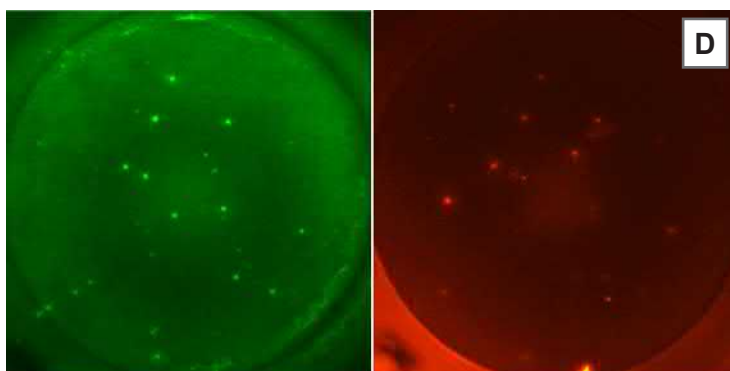
Control negativ

Răspuns CFP10

Răspuns ESAT6

Control pozitiv

C



D

Vizualizarea în filtru de lumină verde, Vizualizarea în filtru de lumină roșie,  
marcaj fluorescent FITC marcaj fluorescent Streptavidin

D - Rezultat Fluorospot; Vizualizarea aceluiași godeu în filtru de lumină verde (petele fluorescente corespund celulelor secretoare de IFN- $\gamma$ ) și în filtru de lumină roșie (petele fluorescente corespund celulelor secretoare de IL-2). Celulele vizualizate în ambele filtre secretă atât IFN- $\gamma$ , cât și IL-2.

1. Ce reprezintă testul IGRA (*interferon- $\gamma$  release assay*)?
2. Care este semnificația diagnostică a rezultatului pozitiv al unui test IGRA?
3. Care vor fi recomandările terapeutice în cazul unui pacient asimptomatic, cu radiografia toracică normală și test IGRA pozitiv (*figura C*).

1. IGRA sunt teste *in vitro* de evaluare a răspunsului imun celular prin determinarea interferonului- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produs și eliberat de limfocitele T la stimularea cu antigene specifice ale *Mycobacterium tuberculosis*. Cele mai utilizate forme comerciale ale testelor IGRA sunt QuantiFERON (figura B) și T-SPOT (figura C).

2. Rezultatul pozitiv al testului IGRA confirmă expunerea sistemului imun la *Mycobacterium tuberculosis* și este acceptat drept criteriu diagnostic al infecției tuberculoase latente (ITL). În același timp, testul IGRA nu poate confirma sau infirma diagnosticul de tuberculoză activă, precum și nu poate diferenția între tuberculoza activă și ITL. Valoarea predictivă a IGRA pentru progresia ITL spre tuberculoză activă este una minimă (2-48 / 1000 persoane-ani).

3. Considerând probabilitatea foarte mică ca o persoană cu rezultat IGRA pozitiv să dezvolte boală activă, în lipsa altor factori de risc (HIV, vârsta sub cinci ani, contact recent cu bolnavul TB sau viraj IGRA pozitiv recent înregistrat etc.) pacientul respectiv nu necesită intervenții terapeutice.

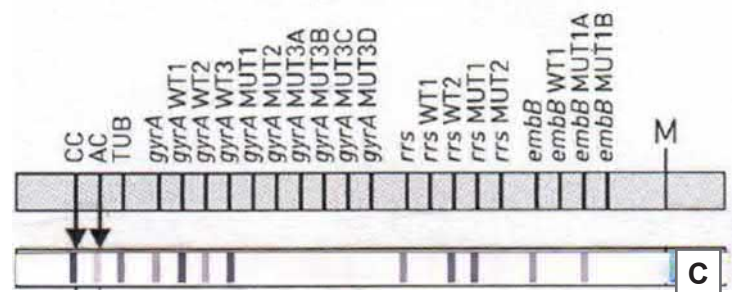
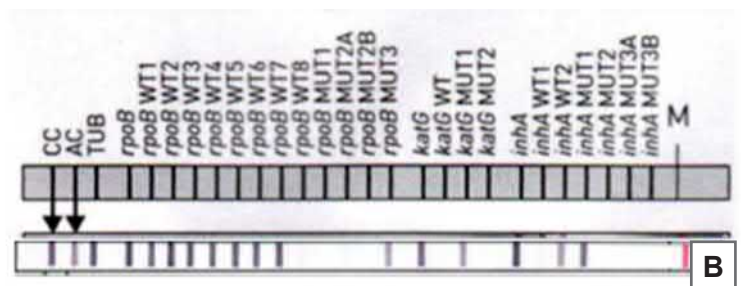
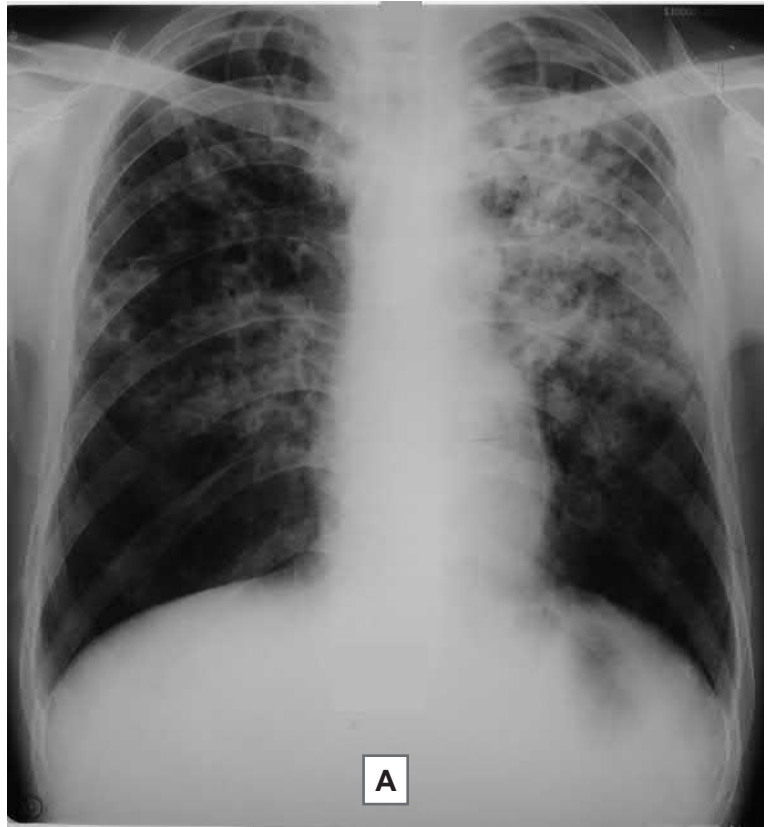
#### Comentarii

Atât testul cutanat la tuberculină (TCT), cât și IGRA nu posedă acuratețea solicitată unui test de identificare a ITL. Chiar dacă IGRA are unele avantaje față TCT (citire în 24 ore, lipsa reacțiilor încrucișate cu BCG și cu majoritatea NTM), acesta nu răspunde la întrebări precum diferențierea infecției latente de boala activă și nu permite identificarea pacienților cu risc sporit de trecere a ITL în tuberculoză activă. La fel, manipulările de laborator aferente IGRA pot fi destul de laborioase.

Testul Quantiferon-TB GOLD este un test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), în care sângele integral este colectat și incubat în 3 tuburi diferite. Primul tub conține antigene micobacteriene peptidice (ESAT6, CFP10 și TB 7.7), iar celelalte două servesc drept control negativ și pozitiv (conține substanță mitogenă). Versiunea Quantiferon-TB GOLD Plus conține un tub adițional cu antigene specifice capabile să stimuleze atât celulele CD<sub>4</sub>, cât și cele CD<sub>8</sub>. Rezultatul cuantifică cantitatea de IFN- $\gamma$  în unități internaționale pe mililitru (UI/ml). Testul este considerat pozitiv dacă rezultatul este peste valoarea prag stabilită de producător, după deducerea răspunsului înregistrat în proba control negativ.

Testul T-SPOT este un test de tip Eli-SPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot*) ce cuantifică numărul de celule mononucleare periferice secretoare de IFN- $\gamma$  după incubarea cu ESAT6 și CFP10. Rezultatul este raportat ca și număr de celule T secretoare de IFN- $\gamma$  (amprente). Testul este considerat pozitiv dacă numărul amprentelor din godeul cu antigene depășește valoarea prag. O versiune modificată a testului (Fluorospot – vezi figura D) permite marcarea fluorescență a celulelor secretoare de IFN- $\gamma$  precum și de IL-2.

Relativ recent au fost propuse pentru practica clinică teste ce combină avantajele TCT și IGRA (Diaskintest; C-TB). Acestea rezidă în aplicarea *in vivo* a antigenelor micobacteriene specifice (ESAT6, CFP10). Acuratețea diagnostică a acestor teste încă urmează a fi stabilită.



1. Descrieți modificările prezente pe radiografia toracică la un pacient diagnosticat cu recidivă de tuberculoză pulmonară (figura A).
2. Ce metode ați recomanda pentru stabilirea sensibilității *Mycobacterium tuberculosis* în cazul dat?
3. Considerând imaginile din figurile B și C, ce puteți spune despre rezistența tulpinii MBT în acest caz?

1. Bilateral în câmpurile pulmonare medii și superioare, mult mai exprimat pe stânga se observă multiple opacități nodulare confluențe cu focare de hipertransparență, generând un câmp de opacifiere neomogenă cu margini neregulate. Pe dreapta în câmpul pulmonar mediu, dar și superior, grupuri de opacități inelare de diferite dimensiuni. Plămânul stâng ușor redus în volum.

2. Considerând riscul sporit de rezistență asociat unui caz de recidivă, ar fi rațională evaluarea cât mai rapidă a sensibilității MBT atât la preparatele antituberculoase de linia I, cât și de linia II. Aceasta poate fi realizat prin examinarea sputei prin tehnici de polimerizare în lanț (PCR), una dintre cele mai accesibile metode de acest tip fiind testele LPA (*Line Probe Assay*). Pentru vizualizarea rezultatului de amplificare a ADN-ului micobacterian se utilizează tehnica de revers hibridizare, obiectivizată printr-o reacție colorimetrică pe fâșie de hârtie (*strip*).

Determinarea sensibilității doar prin metodele bazate pe cultură ar amâna excesiv individualizarea tratamentului în corespundere cu spectrul de rezistență al MBT.

3. Imaginile din *figurile B și C* reprezintă rezultatul evaluării sensibilității la medicamente prin teste LPA (Genotype MTBDRplus și Genotype MTBDRsl, respectiv). În *figura B* este evaluată rezistența la rifampicină (în baza genei *rpoB*) și la izoniazidă (în baza genelor *katG* și *inhA*), iar în *figura C* - rezistența la fluorochinolone (gena *gyrA*), aminoglicozide (gena *rrs*) și la etambutol (gena *embB*). Testele confirmă sensibilitatea la fluorochinolone și rezistența pentru izoniazidă, rifampicină, aminoglicozide și etambutol. Despre sensibilitatea față de medicament se decide în baza prezenței tuturor benzilor colorate (rezultatul amplificării și hibridizării ADN) corespunzătoare tipului sălbatic al genei (*wild type* - WT). În cazul lipsei uneia dintre benzile WT și/sau apariției unei benzi corespunzătoare tipului mutant al genei (MUT), se conchide despre prezența rezistenței. Astfel, în cazul rifampicinei (*rpoB*) lipsește banda corespunzătoare *rpoBWT8* și este prezentă banda *rpoBMUT3*, ceea ce atestă rezistența față de acest medicament. Și din contra, în cazul fluorochinolonei (*gyrA*) sunt prezente toate trei benzi WT și nu est nici o bandă MUT, aceasta demonstrând sensibilitatea față de preparat. Celelalte benzi (CC, A, M) servesc pentru validarea testului, în timp ce banda TUB confirmă identificarea *M.tuberculosis*.

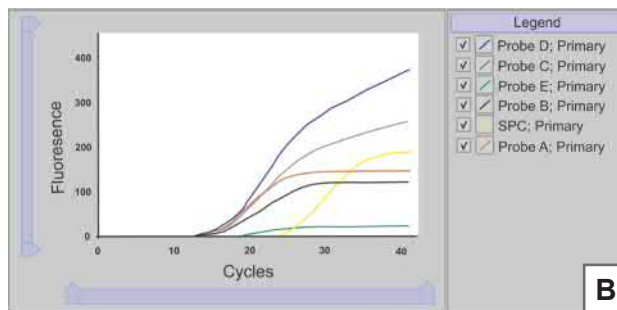
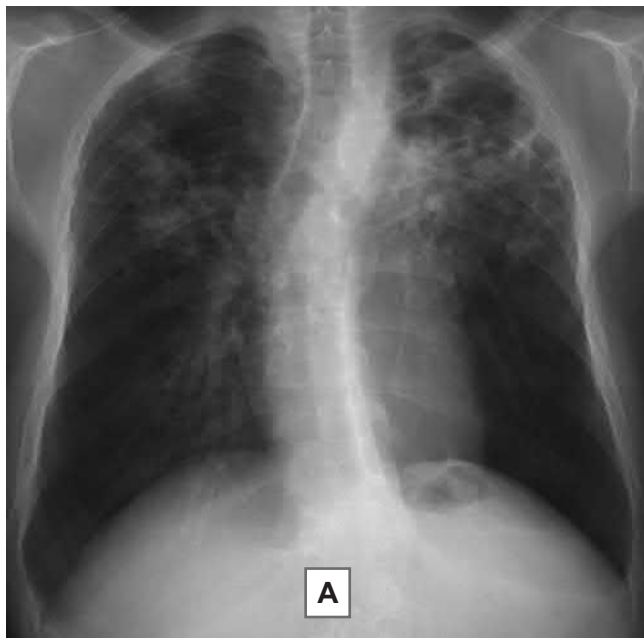
#### *Caz clinic*

Bărbat de 29 ani, cu istoric de tuberculoză pulmonară vindecată 5 ani anterior actualei adresări, care de 2 ani acuză tuse cu expectorații, pierdere ponderală 5 kg, periodic transpirații. Radiografia toracelui la adresare (*figura A*) și microscopia sputei la BAAR pozitivă au confirmat recidiva tuberculozei. Au fost solicitate testele molecular genetice și culturale de sensibilitate la medicamente, care au confirmat profilul preXDR al tulpinii de MBT. În acest fel, a fost indicat tratamentul ajustat *pattern*-ului de rezistență.

#### *Comentarii*

Metodele clasice de apreciere a sensibilității MBT la medicamente, bazate pe cultură, nu oferă rezultatul într-un timp oportun pentru decidera promptă a regimurilor terapeutice. În acest sens tehnicile bazate pe polimerizarea în lanț a ADN-ului micobacterian sunt mult mai avantajoase, deși nu pot substitui tehnica clasică în totalitate. Testele de tip LPA oferă posibilitatea atât de a confirma cu o sensibilitate și specificitate înaltă infecția MBT, cât și a detecta rezistența față de un spectru semnificativ de preparate antituberculoase atât de linia I, cât și II. Aceasta face ca ele sa fie recomandate, de către instituții internaționale precum OMS, pentru a fi incluse în algoritmele diagnostice ale TB. Pe lângă timpul scurt de efectuare a LPA (24-48 ore de la preluarea probei de către laborator), acestea au și avantajul unei interpretări simple a rezultatelor, descrisă mai sus. În același timp, implementarea pe scară largă în multe regiuni cu incidență înaltă a tuberculozei este periclitată de aspecte logistice. Testul poate fi efectuat doar în cadrul unor laboratoare microbiologice capabile să asigure măsurile necesare de biosecuritate și de prevenire a contaminării probelor în timpul manipulării acestora.





B – Rezultatul testului Xpert MTB RIF.  
 Observați curbele de amplificare a fragmentelor genei rpoB (probele A-E). Amplificarea tuturor cinci probe cu un prag de replicare similar ar confirma infecția MTB rifampicin sensibilă.  
 În cazul dat, prezența replicării doar a patru (A-D) din cinci probe (replicarea lipsește în proba E) confirmă prezența MTB rifampicin rezistente.

1. Descrieți leziunile pulmonare prezente pe radiograma (*figura A*) unui pacient de 38 ani, cu istoric de migrație de muncă în Federația Rusă.
2. La acest pacient testul Xpert MTB RIF, efectuat în repetate rânduri, a arătat tuberculoza rezistentă la rifampicină (*figura B*), în același timp, prin metoda cultivării pe medii lichide (BACTEC MGIT 960) s-a demonstrat sensibilitatea tulpinii MBT față de HRES; cum explicați neconcordanța rezultatului rezistenței față de rifampicină?
3. Cum ar putea fi soluționată discordanța rezultatelor testelor de sensibilitate?



1. Bilateral, preponderent pe stânga, se determină opacități nodulare polimorfe, unele confluențe și cu sectoare hipertransparente. Deplasarea cranială a hilului stâng. Scolioză toracică.

2. Discrepanțele dintre rezultatul sensibilității față de rifampicină în testul Xpert MTB/Rif și în cultura lichidă se pot explica prin detectarea prin Xpert a unei mutații, care, deși se află în regiunea RRDR (*Rifampicin-resistance-determining-region*) al genei *rpoB*, determină doar o rezistență joasă (corespunde unor concentrații minime inhibitorii (MIC) sub cea critică), sau chiar este o mutație silențioasă ce nu cauzează rezistență. La fel, ar exista posibilitatea unei infecții mixte sau tulpini heterorezistente.

3. Rezolvarea definitivă a divergențelor poate fi atinsă prin secvențierea genomului bacterian, standardul de aur la etapa actuala fiind tehnologia *Whole Genome Sequencing* (WGS).

#### *Caz clinic*

Pacient de 38 ani, statut HIV negativ, fumător 20 P/A, din contact cu fratele bolnav de TB MDR (decedase trei ani anterior), *nu a fost investigat ca și contact la vremea respectivă* din motive incerte. Se prezintă la pneumolog acuzând debut insidios de circa 2 luni cu transpirații nocturne, tuse productivă (15 ml/24h) preponderent matinală, inapetență, pierdere ponderală (aproximativ 2-3 kg în ultimele 2 luni) și astenie generală.

Normoponderal (IMC 20 kg/m<sup>2</sup>), fără antecedente patologice. Examenul fizic fără modificări esențiale. Examenul microbiologic prin microscopia la BAAR, GeneXpert MTB/Rif, cultură lichidă și solidă confirmă infecția micobacteriană. În același timp, testul genetic demonstrează rezistența la rifampicină, ceea ce contravine rezultatelor prin culturi, care arată pansensibilitatea tulpinei. A fost luată decizia de a iniția tratamentul standard pentru tuberculoza MDR, conversia culturii fiind înregistrată la a treia lună de tratament.

#### *Comentarii*

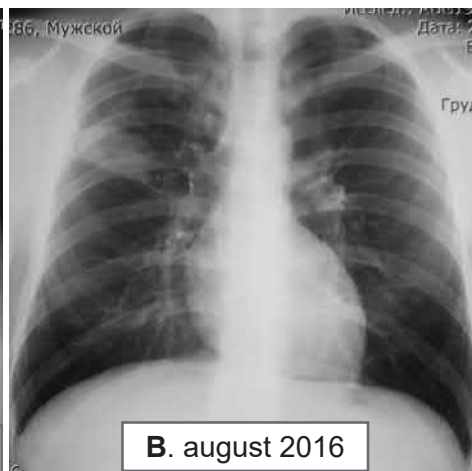
Până la 95-98 % dintre cazurile de rezistență la rifampicină a MBT sunt cauzate de mutații în regiunea RRDR a genei *rpoB*. Pe detectarea acestora se bazează testele molecular-genetice de apreciere a sensibilității MBT, precum Xpert MTB/Rif. Aceste teste posedă anumite limite de sensibilitate și specificitate, de care, de altfel, nu sunt lipsite nici metodele fenotipice. Astfel, testelor fenotipice (în special celor pe cultură lichidă) le pot scăpa cazurile de rezistență determinate de mutații cu rezistență joasă, dar cu potențială semnificație clinică. La fel, și testele molecular-genetice pot furniza rezultate fals pozitive, detectând mutații silențioase, care nu se asociază cu rezistență fenotipică. În acest context, pentru argumentarea deciziilor clinice privitor la tratament, pare a fi rațională nu doar detectarea prezenței mutației în gena respectivă, dar și identificarea tipului acesteia, precum și raportarea nu doar a rezistenței/sensibilității fenotipice, dar și a concentrației minime inhibitorii la care aceasta a fost determinată. O soluție de viitor pentru cazurile de divergență geno- / fenotipică o poate oferi secvențierea întregului genom micobacterian prin tehnici WGS.

La fel, tehnologia WGS ar putea identifica și alte cauze de divergență a rezistenței fenotipice, precum infecția mixtă și heterorezistența. *Infecția mixtă* definește situația, când de la același bolnav sunt identificate concomitent două tulpini de MBT diferite din punct de vedere genotipic și potențial cu spectre diferite de rezistență la medicamente. În cazul *heterorezistenței*, este vorba de infecția cu aceeași tulpină, dar în interiorul căreia, în urma unor mutații spontane, au apărut subclone cu anumite diferențe genotipice, care de asemenea ar putea cauza și diferențe de rezistență. Implicațiile clinice ale fenomenelor amintite mai sus (mutații cu rezistență scăzută sau silențioase, infecții mixte, heterorezistență) nu sunt încă pe deplin evaluate, dar modelele analitice existente sugerează necesitatea considerării acestora.

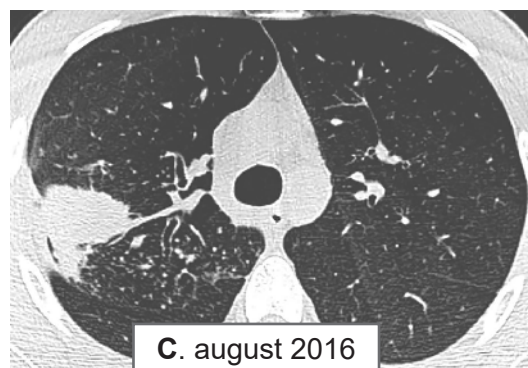




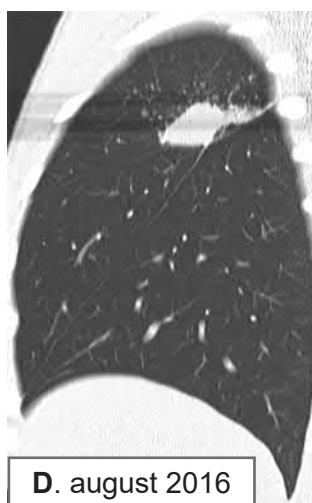
A. august 2016



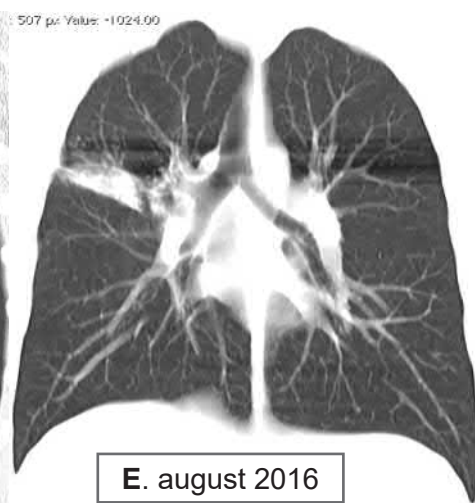
B. august 2016



C. august 2016



D. august 2016



E. august 2016

1. Descrieți modificările radiografice (*figurile A și B*) la un pacient de 24 ani suspect de tuberculoză pulmonară.
2. Descrieți schimbările prezente la computer tomografie la același pacient.
3. Ce simptome clinice ar sugera diagnosticul de tuberculoză?

1. Zonă de infiltrație periscizurală în S<sub>2</sub> dreapta, neomogenă, cu limite neregulate și noduli adiacenți.
2. Zona de consolidare pulmonară cu bronhogramă în S<sub>2</sub> pe dreapta, adiacentă la pleura parietală și la scizura interlobară, înconjurată de multipli micronoduli centrolobulari cu extindere și în S<sub>1</sub> dreapta.
3. Tuse cu o durată de peste 3 săptămâni, febră persistentă sau subfebrilitate, transpirații nocturne, scădere ponderală, astenie.

#### *Caz clinic*

Pacient 24 ani, fumător 7 P/A, prezintă junghi toracic posteroapical dreapta, febră până la 39°C, tuse cu expectorații scunde, astenie generală, scădere ponderală (4 kg în 2 luni), fatigabilitate. Tusea și astenia prezente de peste 2 luni, însă se adresează la medicul de familie doar la o lună de la debut, odată cu apariția junghiului toracic violent, însoțit de febră și transpirații nocturne. Tratamentul de 2 săptămâni (CS III, urmată de aminopenicilină) a diminuat fenomenele de impregnare infecțioasă, dar nu a modificat tabloul imagistic. La momentul examinării stabil hemodinamic și fără semne de insuficiență respiratorie. Sputa prelevată de 4 ori la intervale de 2 săptămâni (începând cu medicul de familie) negativă prin microscopie BAAR și GeneXpert MTB/Rif, la fel ca și spălăturile bronșice colectate la bronhoscopiile repetate (în cadrul acestora se constată o dinamică pozitivă a unei endobronșite catarale de B<sub>2</sub> dreapta; examenul histopatologic al prelevatelor biopsice a arătat mucoasa bronșică cu edem al stromei, iar fragmentul de țesut pulmonar cu unice pneumocite descuate și siderofagi).

CT toracică (*figurile C, D, E*) cu semne sugestive pentru tuberculoza pulmonară.

Rezultatul culturii pe mediul lichid MGIT pozitiv pentru MBT, obținut la 11 zile de la internare, tulpina rezistentă la HS.

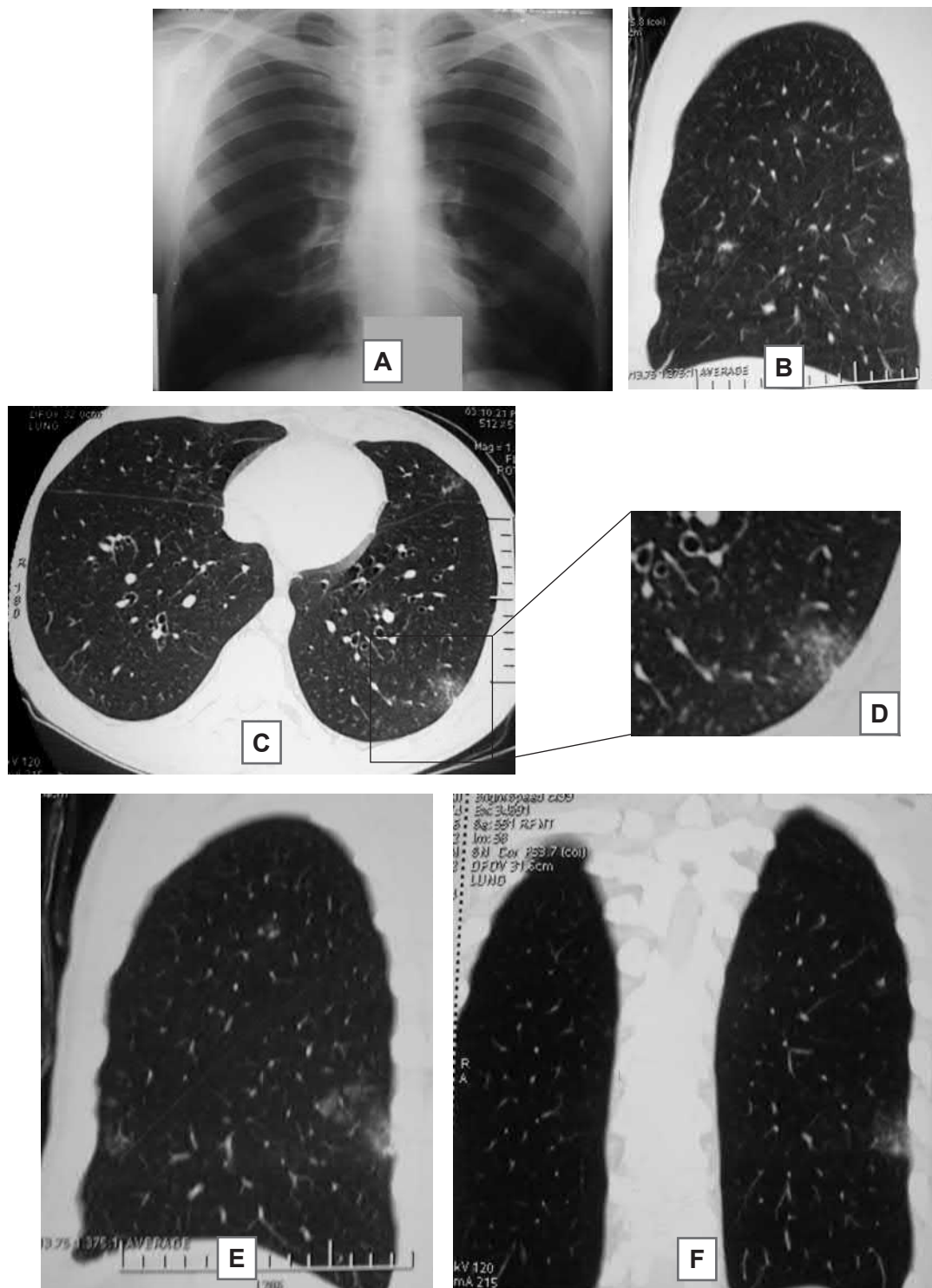
Inițiat tratament conform profilului de rezistență. După 12 luni stabilită vindecarea.

#### *Comentarii*

Doar într-un număr redus de cazuri (estimativ 5-10%) TB pulmonară activă rămâne asimptomatică, cel mai des bolnavii prezentând atât simptome respiratorii (tuse, dispnee), cât și/sau simptome generale (indispoziție, astenie, fatigabilitate, inapetență *etc.*).

Tusea este cel mai precoce și cel mai frecvent (întâlnită în peste 85% dintre cazuri) simptom al tuberculozei pulmonare. Inițial este uscată, iritativă, eventual cu agravare nocturnă (în decubitus). Febra este frecventă în formele cu debut acut, de obicei vespérală, fiind urmată de transpirații nocturne (la defervescentă). Pierderea ponderală poate fi semnificativă (10-20% și mai mult din masa corporală în câteva luni) și este legată de acțiunea TNF- $\alpha$ , deși mai recent, a fost evidențiat și rolul leptinelor. Deși aceste simptome sunt lipsite de specificitate, ele nu trebuie desconsiderate.

Ameliorarea manifestărilor clinice, adesea, este folosită drept dovadă a succesului terapeutic, în special, restabilirea masei corporale (un adaus măsurabil se poate observa chiar și în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului eficient). Febra, la fel, dispare rapid; transpirațiile nocturne se reduc și apoi dispar complet după câteva săptămâni de tratament.



1. Descrieți modificările de pe radiogramă la un pacient tânăr cu hemoptizie.
2. Descrieți modificările de pe HRCT la același pacient.
3. Numiți cauzele hemoptiziei.

1. Semne de hiperinflație pulmonară.

2. Trei focare nodulare (2 în LIS și unul în LSS). O zonă de hemoragie intraalveolară (semnul haloului) la nivelul S<sub>9</sub> stânga în jurul unor focare micronodulare și o zonă mai mică de hemoragie intraalveolară în segmentul S<sub>5</sub>. Bilateral în lobii inferiori unice bronșiectazii (semnul inelului cu pecete).

3. Bronșita cronică, bronșiectaziile, cancerul pulmonar, tuberculoza pulmonară, tromboembolismul pulmonar, abcesul pulmonar, pneumoniile prin stafilococi, klebsiela și bacil piocianic, micozele pulmonare, infecția gripală, anevrismele arteriovenoase, angeita cu granulomatoză, sindromul Goodpasture, LES, hipertensiunea pulmonară, stenoza mitrală, medicația anticoagulantă.

#### *Caz clinic*

Pacientul cu vârsta de 37 ani a fost spitalizat pentru hemoptizie, febră 38°C, tuse seacă, astenie, debutate de 6 zile. Cu o lună anterior prezentase un episod de pierdere de conștiență, având traumatism cerebral repetat în antecedente. În clinică s-au repetat accesele convulsive. Obiectiv pulmonar fără modificări patologice. TA 120/80 mmHg, FCC 80 /min. FBS a evidențiat endobronșită cu secret hemoragic și cheaguri pe stânga, lobul inferior. Hemoleucograma: Hb 140 g/l, Er 4,4 x 10<sup>12</sup>/l, L 10,7 x 10<sup>9</sup>/l, formula leucocitară fără devieri, VSH 30 mm/oră.

Microscopia sputei la BAAR negativ. Lipsa focarelor infiltrative la radiografia toracelui, hemoptizia persistentă și obiectivizarea sursei la nivel de LIS prin FBS au determinat efectuarea HRCT pulmonare, care a demonstrat 3 focare (2 în LIS și unul în LSS), o zonă de hemoragie intraalveolară (semnul haloului) la nivelul S<sub>9</sub> stânga în jurul unor focare micronodulare și o zonă mai mică de hemoragie intraalveolară în segmentul S<sub>5</sub>. Bilateral în lobii inferiori bronșiectazii unice.

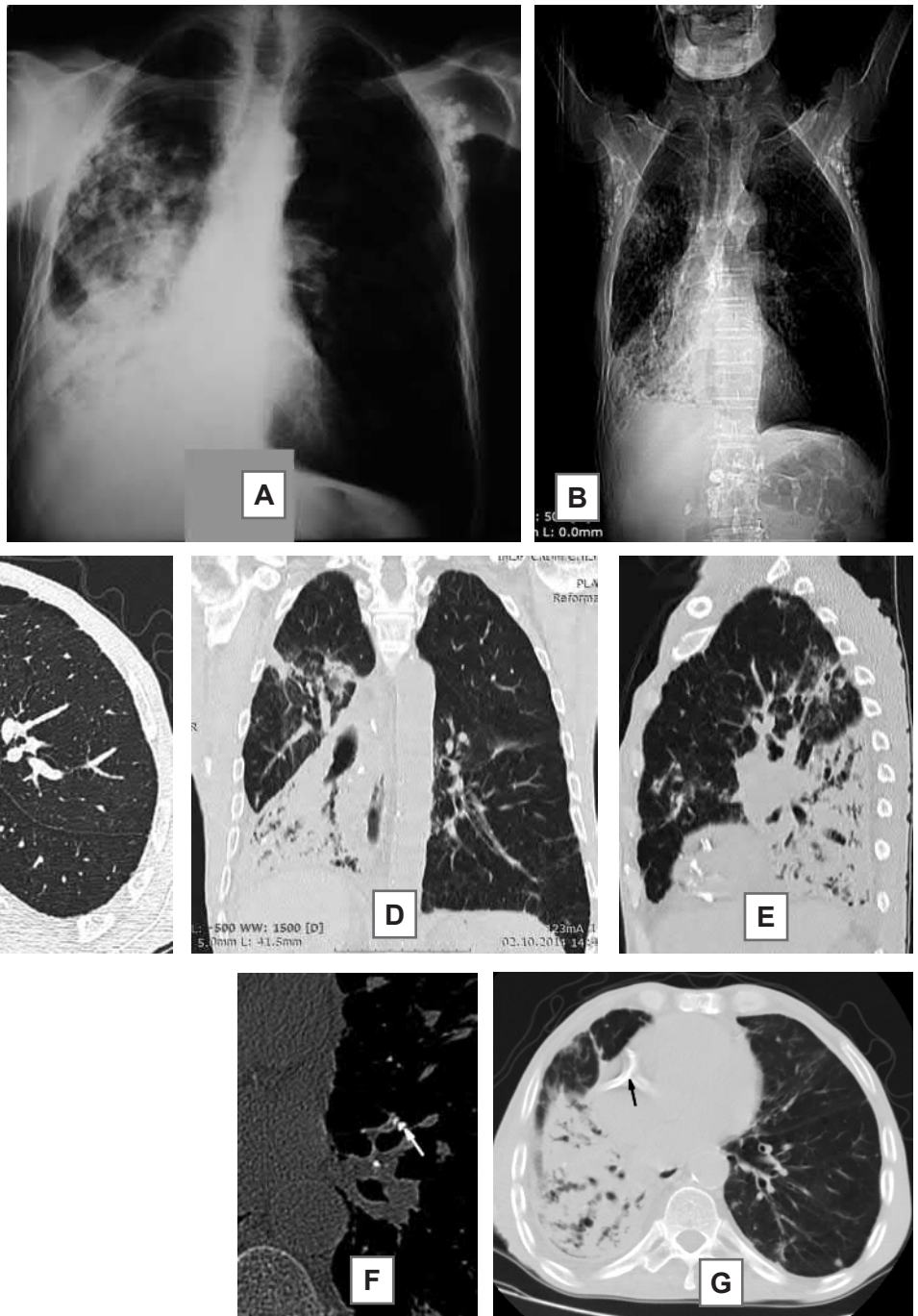
La 5 săptămâni recepționată cultura LJ pozitivă.

#### *Comentarii*

La pacienții cu bronșiectazii hemoptizia, cel mai frecvent, este din modificările mucoasei peretelui bronșic dilatat. În același timp, hemoptizia poate apărea și în tuberculoză, de obicei, în cazurile cu destrucție pulmonară.

În cazul analizat sunt prezente bronșiectaziile, dar într-un număr mic și de dimensiuni nu prea mari. Extinderea procesului tuberculos, la fel, este moderată (doar nodulații) și fără destrucție pulmonară. Totuși, deoarece opacitățile tip "sticlă mată" (manifestare a hemoragiei alveolare) sunt circumscrise focarelor nodulare, este mai probabil că hemoptizia are ca sursă aceste leziuni, etiologia tuberculoasă a cărora a fost demonstrată prin cultură.





1. Care este cea mai probabilă etiologie a opacităților nodulare de intensitate supracostală identificate în *figurile A și B*?
2. Numiți leziunile imagistice identificate suplimentar prin HRCT din *figura C*.
3. Care semne imagistice caracterizează sindromul de condensare pulmonară în imaginile din *figurile D, E*? Suspiciunea cărei maladii subiacente de căi aeriene se conturează în baza unui dintre aceste semne?
4. Ce reprezintă și care este gena opacității (săgeată) din *figura F*?
5. Leziuni la nivelul căror structuri anatomice traduc opacitățile evidențiate prin săgeată din *figura G*?



1. Opacitățile de intensitate supracostală sunt, de regulă, condiționate de calcificări. Calcificările intratoracice pot fi focale parenchimotoase, difuze parenchimotoase, ganglionare, pleurale și ale peretelui toracic. Radiografia în incidență postero-anterioară (*figura A<sub>1</sub>*) prezintă opacifierea lobului mediu și lobului inferior pe dreapta cu bronhogramă aerică și pierdere de volum, cu deplasarea ipsilaterală a organelor mediastinale, multipli GL calcificați în regiunea axilară pe stânga, un GL calcificat supraclavicular pe stânga și calcificări în parenchimul pulmonar LSD (săgeți albe) și calcificări (*figura B<sub>1</sub>*) în etajul abdominal superior (săgeți negre).

Calcificările parenchimotoase, în special asociate cu calcificări ganglionare, cel mai frecvent, sunt secundare infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*.

2. Leziuni fibrotice în lobul superior pe dreapta, bronșiectazii bilaterale (mai severe pe dreapta) și arii de emfizem paraseptal (săgeți, *figura C<sub>1</sub>*).

3. Opacitatea și semnul bronhogrammei aeriice.

Bronșiile, care la normal nu sunt vizibile pe o radiogramă sau imagine CT, devin vizibile în rezultatul opacifierii parenchimului pulmonar. Hipertransparențele tubulare ramificate în interiorul plămânului opacifiat nu au un traiect liniar, ci unul sinuos, cu un diametru sporit, inclusiv în zonele subpleurale, ceea ce ar permite supoziția unor bronșiectazii subiacente, însă confirmarea este posibilă doar prin repetarea CT după rezolvarea procesului infiltrativ în vederea excluderii dilatațiilor bronșice reversibile dintr-un proces acut infecțios.

4. Bronholit (calcul intrabronșic). Bronholiții, mai frecvent, provin din GL peribronșici calcificați (de regulă, din tuberculoză) prin erodarea treptată a peretelui bronșic și pătrunderea în lumenul acesteia.

5. Calcificări la nivelul arterelor coronariene.

#### *Caz clinic*

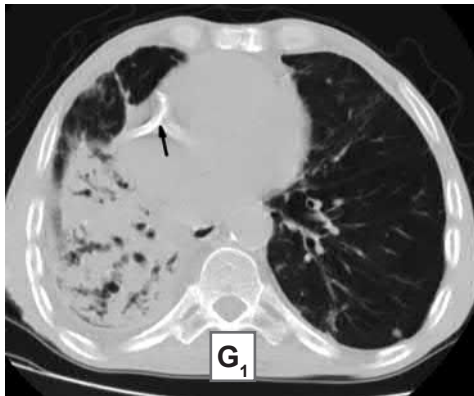
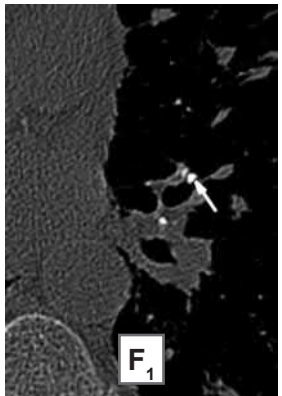
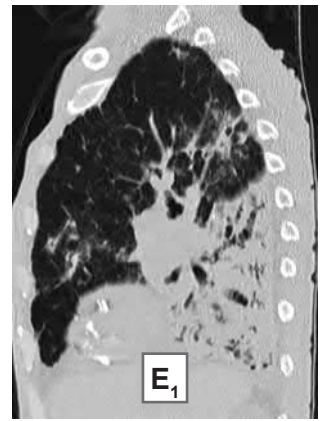
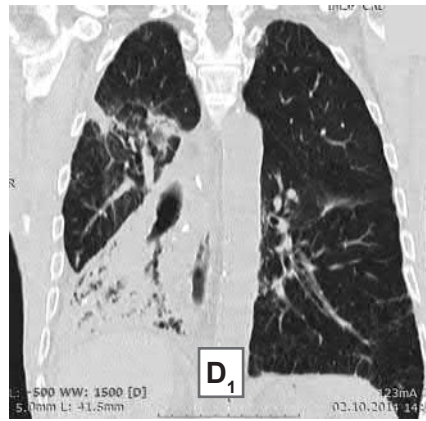
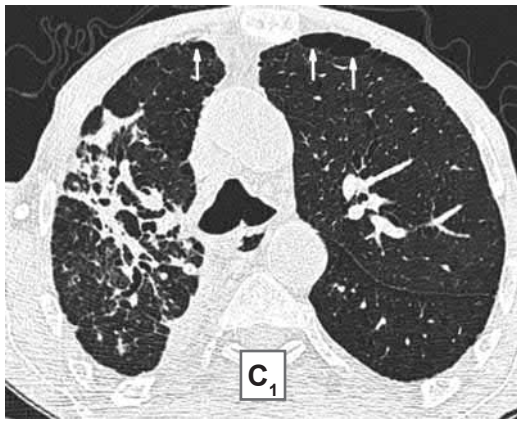
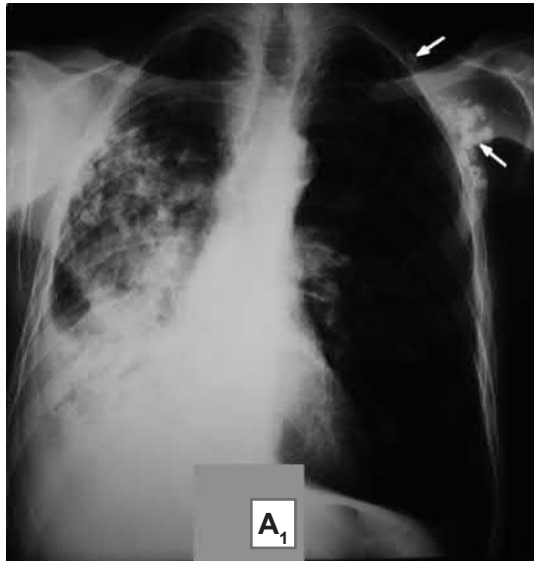
Un pacient de 74 ani, fumător înveterat (56 P/A) a fost internat pentru dispnee progresivă, tuse cu spută purulentă (50 ml/24 ore), anorexie, pierdere ponderală (15 kg ultimele 3 luni), fatigabilitate. Fără anamnezic de maladii severe ce ar fi necesitat tratament de lungă durată (inclusiv tuberculoză) sau spitalizare. Examenul fizic a evidențiat IMC 15,2 kg/m<sup>2</sup>, diminuarea murmurului vezicular la nivelul hemitoracelui drept, cu multiple raluri sibilante și ronflante bilateral, SaO<sub>2</sub> 88%.

#### *Comentarii*

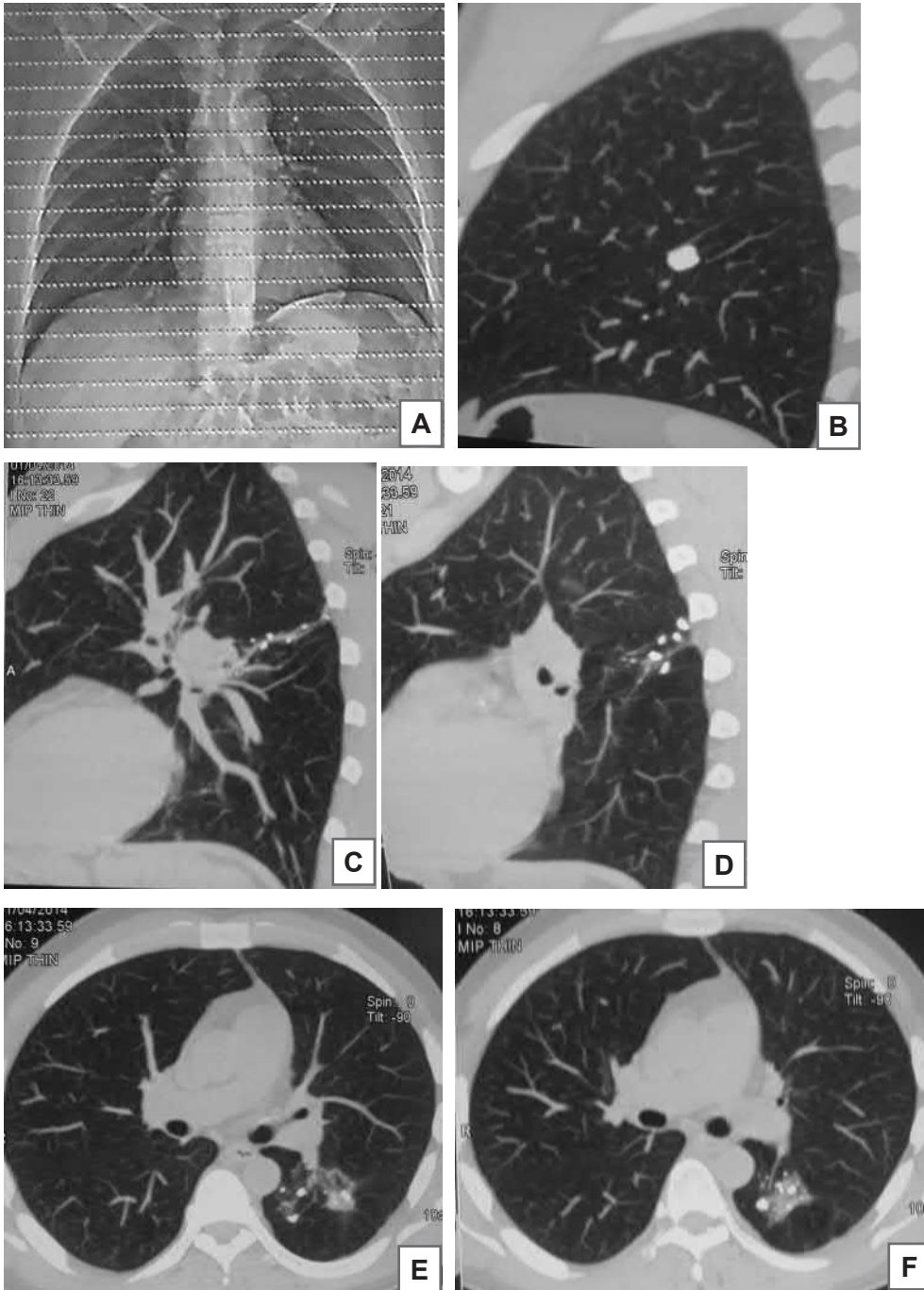
Sindroamele posttuberculoase ocupă un loc important în patologia pneumologică atât prin frecvența lor mare, cât și prin riscul sporit de reactivare la acest grup de pacienți. Sindroamele posttuberculoase cuprind sechelele TB (fibroze cu extindere variată, atelectazii, bronșiectazii, sechele fibrocalcare etc.) ca rezultat al vindecării bolii și presupun negativarea constantă peste 2 ani a sputelor atât la microscopie, cât și în cultură.

Pentru mai multe infecții (prin micobacterii, histoplasmoză) este caracteristică inflamația granulomatoasă, iar calcificările ganglionare sunt o trăsătură comună a bolilor granulomatoase. Apariția tardivă (după mulți ani) a unor calcificări punctiforme sau micronodulare difuz răspândite în ambii plămâni reprezintă o sechelă rar întâlnită în pneumonia din varicelă; aceasta nu se asociază cu dezvoltarea calcificărilor ganglionare, spre deosebire de calcificările secundare histoplasmozei sau tuberculozei. Limfadenita tuberculoasă mediastinală este o manifestare frecventă a tuberculozei pulmonare primare. Tuberculoza extrapulmonară poate afecta orice sistem, dar GL sunt afectați mult mai frecvent (toracici și abdominali).

În țările cu povara mare a tuberculozei descoperirea incidentală la examenul imagistic a calcificărilor posttuberculoase în lipsa unui istoric de boală nu este un lucru neobișnuit. Cazul prezentat impresionează prin gradul de extindere a acestor calcificări.



## CAZUL 26



1. Apreciați localizarea opacităților de intensitate supracostală în *figurile A-F* și geneza acestora.
2. Definiți virajul tuberculinic.
3. Numiți principalele caracteristici ale TB primare.
4. Există oare semne de reactivare a TB pe imaginile din *figurile A-F* la un pacient cu insuficiență renală cronică terminală?

1. Calcinate multiple în S<sub>6</sub> stânga, ca și manifestare a sechelelor fibrocalcare ale unei TB pulmonare secundare.

2. Trecerea de la TCT negativ la TCT pozitiv în urma primoinfecției tuberculoase. După pătrunderea MBT în organism, timp de 4-8 săptămâni reacția tuberculinică rămâne negativă (cu cât doza infectantă este mai mare, cu atât această perioadă este mai scurtă) - fereastra imunologică.

3. Principalele caracteristici ale TB primare:

- predilecție pentru vârstele tinere, la persoanele nesensibilizate de o infecție anterioară;
- se asociază cu reacții puternice de hipersensibilitate;
- interesare obligatorie și importantă a sistemului limfatic;
- potențial mare de diseminare limfo-hematogenă;
- tendința de vindecare spontană, cu excepția formelor complicate;
- persistență frecventă a MBT în sechelele complexului primar cu posibilă reactivare endogenă secundară.

4. Apariția consolidărilor în ariile pulmonare cu calcinate ar putea fi considerată ca și semn imagistic de reactivare a tuberculozei pulmonare.

### *Caz clinic*

Pacient 39 ani, diagnosticat cu insuficiență renală terminală și indicat tratamentul de substituție prin hemodializă. Fără simptome pulmonare, dar la radiografia toracelui identificate calcinate în parenchimul pulmonar în S<sub>6</sub> stânga. Examenul microscopic și bacteriologic al sputei induse nu au confirmat prezența *M.tuberculosis*.

HRCT toracică a identificat numeroase calcinate de la 5 mm până la 15 mm dispuse în S<sub>6</sub> stânga, în special în regiunea scizurii oblice ("șirag de măргеle" în figurile C, D). În jurul calcinatelor opacități neomogene, de intensitate variabilă de la tip sticlă mată până la consolidări, cu adenopatie hilară pe stânga (figurile E, F). Leziunile imagistice interpretate de radiolog ca și sechele posttuberculoase. Inițial pacientul a negat tratamentul antituberculos în trecut din teama de a fi refuzat în tratament la hemodializă, iar calcinatele fiind atribuite tuberculozei primare autovindecate. Ulterior, identificat în baza de date cu tratament antituberculos la vârsta de 25 ani pentru tuberculoză infiltrativă, BAAR pozitivă.

Indicată monitorizarea prin examinări bacteriologice repetate ale sputei induse - pe parcursul unui an nu au fost identificate culturi pozitive. Tratament antituberculos nu a fost indicat.

### *Comentarii*

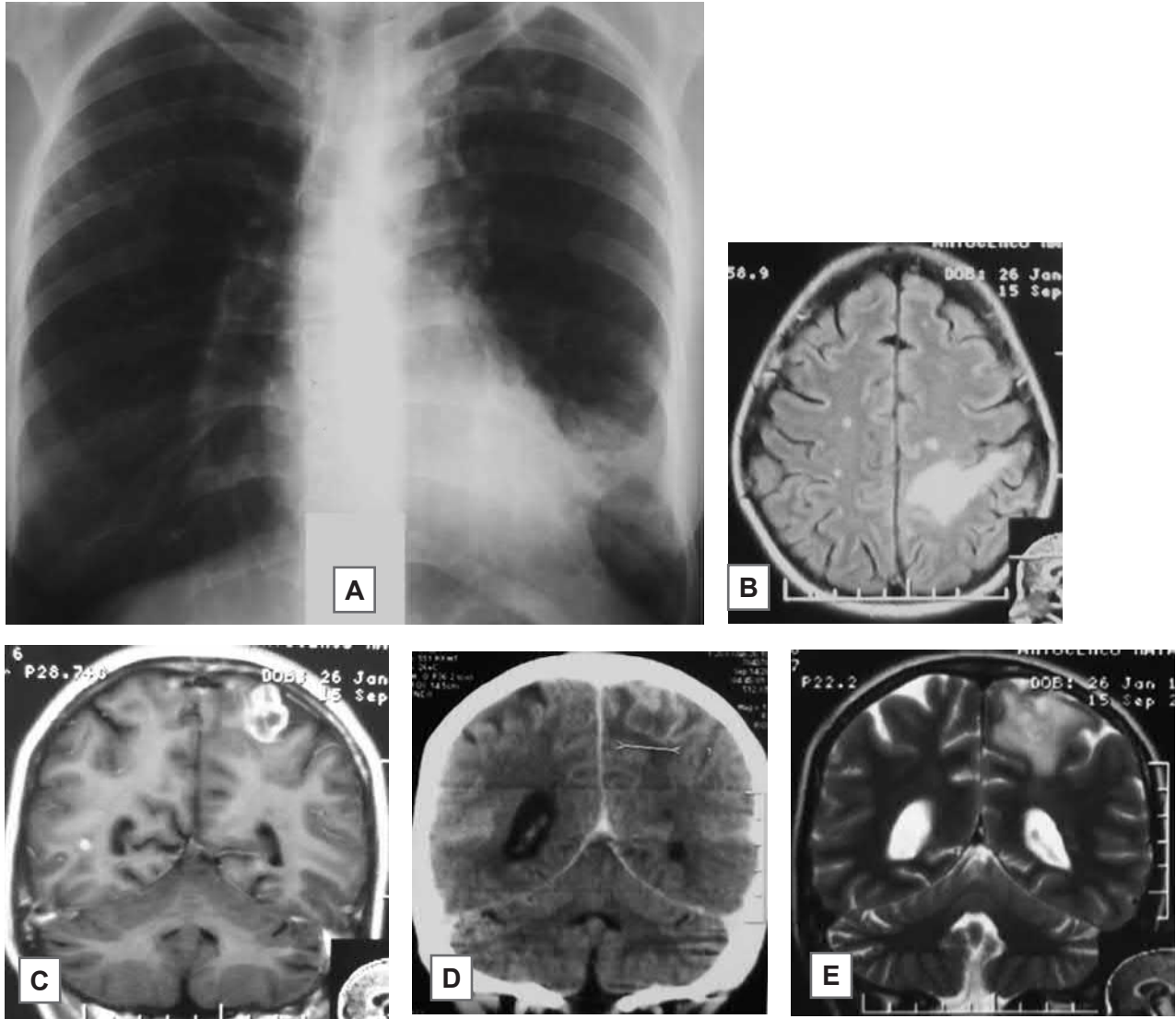
La om infecția TB și îmbolnăvirea de tuberculoză nu sunt superpozabile. Îmbolnăvirea presupune obligator infecția, dar infecția nu se asociază întotdeauna cu boala. Dacă răspunsul imun specific este adecvat, infecția nu se transformă în boală, rămânând sub forma unei infecții persistente, latente (90-95% cazuri). În condițiile unui răspuns imun inadecvat sau a unei infectări masive, de lungă durată, se produce o progresie a primoinfecției spre boală în primii ani de la infectare, în aproximativ 5-10% cazuri cu apariția TB primare. Majoritatea acestor forme de tuberculoză sunt spontan vindecate prin calcificarea leziunilor. În aceste cazuri singurii markeri ai infecției sunt virajul tuberculinic și, eventual, existența unor sechele radiologice.

La un răspuns imun adecvat, infecția rămâne sub formă latentă în marea majoritate a cazurilor (90% cazuri), sterilizarea se produce rar. Cauzele, care duc la evoluția infecției latente către forma de tuberculoză activă, sunt dependente de factori interni (boli anergizante, diabet zaharat, infecție HIV, tratament imunosupresor) sau externi (alcoolism, carențe alimentare, tabagism, suprasolicitare fizică sau psihică).

Semnele imagistice de reactivare a bolii, nu rareori, sunt o adevărată provocare pentru imagiști și clinicieni. Boala activă este, în general, caracterizată de prezența nodulilor centrolobulari, cavităților cu pereți groși, consolidărilor, colecțiilor pleurale sau limfadenopatiei cu necroză.



## CAZUL 27



1. Descrieți modificările pulmonare și cerebrale din *figurile A-D*, la o pacientă fumătoare, consumatoare abuzivă de alcool și de droguri, diagnosticată cu tuberculoză.
2. Numiți caracteristicile de bază ale lichidului cefalorahidian în meningita tuberculoasă.
3. Numiți leziunile imagistice prin RMN sugestive pentru meningita tuberculoasă.
4. Care sunt principalele forme de tuberculoză a sistemului nervos central?

1. *Figura A.* Opacități nodulare polimorfe, multiple, de dimensiuni variate, distribuite pe întreaga arie pulmonară, preponderent în lobii superiori. Cavitate cu pereți subțiri subclavicular pe stânga, zonă de infiltrație cu sectoare hipertransparente în câmpul pulmonar inferior stâng. *Figurile B-E.* Se constată o arie lezională (2 x 2,3 cm) în lobul parietal stâng, cu zone de encefalomalacie și edem paralezional vasogen cu restricție de difuziune periferică, creând o bordură infiltrativă densă ce separă partea centrală necrotică de țesutul cerebral limitrof, priză periferică intensă a agentului de contrast sugestivă pentru tuberculom sau abces tuberculos. Multiple focare subcentimetrice și centimetrice distribuite adiacent meningelui în spațiile subarahnoidiene, diseminate subcortical emisferial, în punte și cerebel.

2. În meningita TB lichidul cefalorahidian se caracterizează prin citoză crescută (60-400 /ml) dominată de limfocite și nivel sporit al proteinei (0,8-4 g/l).

3. Îngroșarea și/sau contrastarea intensă a meningelui, în special în regiunile bazale. Concomitent pot fi observate dilatarea ventriculilor, îngustarea sau chiar obturarea vaselor poligonului Willis, tuberculoame cerebrale.

4. Cele mai frecvente forme de TB a SNC sunt meningita tuberculoasă și tuberculomul cerebral. Encefalita și abcesul cerebral tuberculos, precum și mielita sunt observate mai rar.

### *Caz clinic*

Pacientă 27 ani, neangajată (periodic aflată la muncă în Federația Rusă), HIV negativă, fumătoare, consumatoare abuzivă de alcool și de droguri intravenoase. Internată în stare foarte gravă cu cefalee, astenie, somnolență, confuzie, tulburări cognitive comportamentale (sindrom halucinator). Șapte luni anterior diagnosticată cu TB pulmonară (microscopia sputei la BAAR pozitiv, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, RIF sensibil), tratamentul a fost refuzat, bolnavă fiind pierdută din observație.

La adresarea curentă SaO<sub>2</sub> 97%, FCC 68 /min, TA 110/70 mmHg, redoare occipitală, semnul Kernig pozitiv. Microscopia sputei BAAR ++, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, RIF sensibil, rezultat confirmat prin culturi MGIT și LJ. Lichidul cefalorahidian transparent, reacția Pandi +++, proteina 1,2 g/l, citoza 130 celule/mm<sup>3</sup> (limfocite 75%), ADA 2,4 mmol/l, BAAR negativ, GeneXpert MTB/Rif negativ, culturi MBT negative.

La CT cerebrală (*figura E*) în regiunea parietală stângă evidențiată o zonă hipodensă, cu contur regulat și edem perilezional moderat, captare inelară la administrarea contrastului, îngroșarea meningelui la nivelul cisternelor bazale. Zone lezionale supraselare cu afectarea meningelui și parenchimului cerebral adiacent, cu extindere superioară. Leziunile confirmate și prin examen RMN (*figurile B-D*). Stabilizat diagnosticul de tuberculoză pulmonară, meningoencefalită tuberculoasă, tuberculoame cerebrale. Inițiat tratamentul cu preparate antituberculoase de linia I. Sputele și LCR colectate ulterior - negative pentru MBT, la 3 luni de tratament pacienta a fost pierdută din observație.

### *Comentarii*

Tuberculoza SNC este o formă de tuberculoză extrapulmonară cu evoluție critică. Constituind până la 1% din toate formele de TB, se soldează cu cea mai mare rată de deces și de handicap. Copiii și persoanele HIV pozitive au un risc sporit de îmbolnăvire. Cele mai frecvente forme de TB ale SNC sunt meningita tuberculoasă (TBM) și tuberculomul cerebral, mai rare fiind encefalita și abcesul cerebral tuberculos, mielita și arahnoidita spinală.

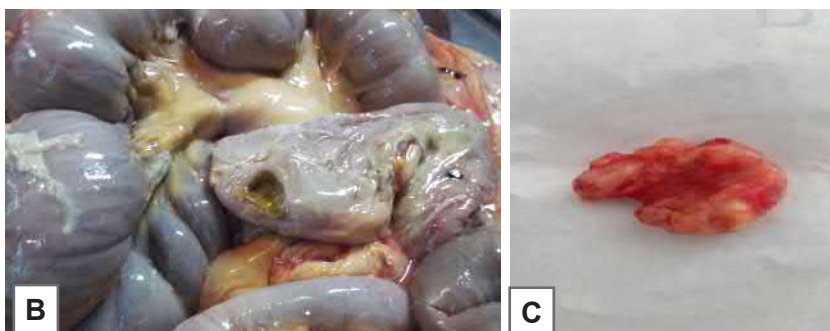
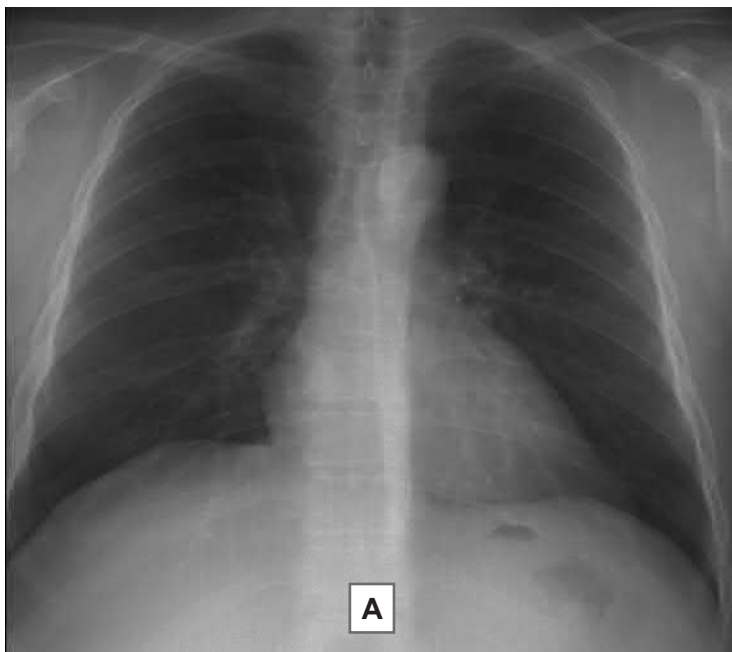
TBM provoacă moartea sau sechele neurologice grave în 50% cazuri. Netratată, este aproape întotdeauna fatală, astfel că trebuie abordată drept o urgență medicală. Diagnosticul se bazează pe semnele clinice, modificările LCR și prezentarea imagistică. Confirmarea bacteriologică nu este posibilă în toate cazurile (sensibilitatea culturii 60%; sensibilitatea Xpert MTB/Rif 50-70%).

Tuberculoamele cerebrale sunt leziuni bine delimitate granulomatoase (granuloame care se coagulează pentru a forma o leziune unică), care pot apărea oriunde în SNC (inclusiv în măduva spinării). Manifestările clinice depind de localizarea anatomică, cele mai frecvente fiind crizele comițiale. Tuberculoamele pot rămâne asimptomatice. Ele nu pun în pericol imediat viața bolnavului, decât dacă erup în spațiul subarahnoidian, provocând TBM.



Tratamentul antituberculos corespunzător trebuie inițiat cât de curând posibil în toate formele de TB a SNC.

În formele cu micobacterii sensibile sunt recomandate schemele standard pentru o durată de 9-12 luni. Totuși, regimurile terapeutice optimale și durata acestora rămân un subiect al cercetărilor. Rolul corticosteroizilor, la fel, este un subiect al discuțiilor, deși tradițional se aplică ca și terapie adjuvantă în primele 2 luni de tratament. Rezolvarea chirurgicală este rezervată pentru cazurile cu hidrocefalie. Leziunile focale (tuberculoame, abcese), de regulă, nu necesită tratament chirurgical, răspunzând bine la tratamentul medicamentos.



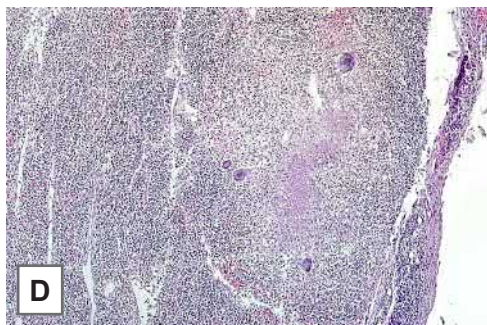
B și C - aspect macroscopic, piese necrotice: perforare de cec (B) și ganglioni limfatici mezenterici măriți în volum (C).

1. Descrieți radiografia toracelui.
2. Care sunt mecanismele patogenetice în tuberculoza gastrointestinală?
3. Ce leziuni radiografice se asociază cu tuberculoza intestinală?
4. Ce modificări imagistice ar putea fi prezente la examenul radiografic ortostatic de ansamblu al abdomenului la un bolnav cu TB cu modificările morfologice din *figurile B și C*?

1. Radiografia toracică este cu aspect normal.
2. Afectarea tuberculoasă a TGI poate avea loc prin înghițirea sputei infectate cu *M.tuberculosis* (la bolnavii cu TB pulmonară), răspândirea limfohematogenă în TB diseminată, consumarea laptelui sau alimentelor infectate cu micobacterii tuberculoase, prin continuitate din organele adiacente lezate.
3. În afectarea tuberculoasă a intestinului radiografia abdominală standard poate evidenția semne nespecifice de obstrucție intestinală (dilatarea anșelor, nivele hidroaerice multiple). Examenul radiologic baritat pune în evidență ulcerări, stricturi la nivelul ileonului terminal, de rând cu deformarea cecului și semne de incompetență a valvei ileocecale. Leziunile incipiente pot fi trădate de semne de tranzit accelerat și hipersegmentare.
4. Perforarea cecului ar determina prezența gazului liber în cavitatea abdominală (pneumoperitoneu), care se poate observa subdiafragmal; adenopatia nu va fi vizualizată.

### Caz clinic

Pacient de 30 ani, consultat pentru dureri abdominale difuze, constipații, astenie marcată, febră până la 40°C, scădere ponderală 15 kg în ultimii 2 ani. Debut de 3 luni cu sindrom dispeptic și toxicoinfecțios, la medic nu s-a adresat. Cu 4 ani anterior a fost diagnosticat cu infecția HIV, inițiind TARV (tenofovir, lamivudina, efavirenz), dar cu aderență redusă. La momentul adresării abdomenul sensibil la palpate în regiunea paraombilicală și regiunea inghinală stângă. Examenul radiografic toracic prezentat în *figura A*. Coprocultura MGIT și pe mediul LJ pozitivă pentru *M.tuberculosis*. TSM au evidențiat rezistența la HRESEto. Stabilizat diagnosticul de tuberculoză intestinală cu germeni multidrog rezistenți la un imunocompromis. Inițiat tratament cu CmCsLfxZ, schemă bazată pe profilul de rezistență și disponibilitatea medicamentelor. Starea pacientului cu deteriorare progresivă, decesul survenind la 5 luni de la inițierea tratamentului antituberculos. Examenul necroptic (*figura B*) a confirmat tuberculoza intestinală (enterită ileocecală, enterocolită ulcerativă) și de GL mezenterici (*figura C*).



D - Aspect histopatologic al GL în limfadenita tuberculoasă - ștergerea arhitectonicii foliculare în țesutul limfoid cu un focar de inflamație tuberculoasă exprimat morfologic prin necroză cazeoasă circumscrișă de celule epitelioid discrete, celule Langhans și limfocite.  
Colorație hematoxină-eozină, x40.  
(Din colecția doctor în științe medicale Ruslan Pretula)

### Comentarii

Tuberculoza poate afecta oricare dintre segmentele TGI, cea mai frecventă localizare fiind în regiunea ileocecală (80-90%). Constituind 4-6% dintre toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară, incidența cazurilor de TB gastrointestinală este în creștere, în special, pe seama bolnavilor HIV pozitivi. Până la 15-25% dintre bolnavii cu TB intestinală au afectare pulmonară concomitentă.

Nici unul dintre simptomele/semnele clinice sau examenele imagistice, endoscopice, bacteriologice, precum și histopatologice, de unul singur nu oferă diagnosticul de certitudine în TB gastrointestinală. De regulă, concluzia diagnostică se bazează pe rezultatele testelor imagistice și histopatologice relevante. La fel, este rezonabil examenul pentru *M.tuberculosis* al fecalelor prin culturi și teste moleculargenetice (GeneXpert MTB/Rif), rezultatul pozitiv al acestora face etiologia tuberculoasă foarte probabilă. Pe lângă examenul radiografic baritat, suspiciunea diagnostică poate fi îndusă de modificări computer tomografice precum îngroșarea murală concentrică a regiunii ileocecale, cu sau fără dilatare intestinală proximală, potențial însoțite de limfadenopatie (cu centre hipodense, date de necroza cazeoasă) în mezenterul adiacent.

Probarea histologică se face prin examenul prelevatelor bioptice ale mucoasei intestinale, colectate în timpul examenului endoscopic, ultimul evidențiind semne de colită ulcerativă sau hipertrofică.



1. Numiți modificările observate la CT pulmonară.
2. Ce modificări scheletice se evidențiază pe imaginile CT la nivelul membrului inferior drept?

1. În regiunea subpleurală a LID și LIS se atestă opacități bine conturate, cu margini neregulate (*figura A*), iar în *figura B* - colecție pleurală mică. Anterior sternului - o formațiune rotundă cu margini neregulate, intim aderentă la stern (*figura C*).

2. Osteoporoza osului tibial, fibular, talar, calcaneu, oaselor tarsiene și metatarsiene pe dreapta; suprafețele articulare cu contur neregulat, mai pronunțat în articulația talocalcaneană; spațiul articular moderat dilatat.

#### *Caz clinic*

Pacienta de 21 ani prezintă dureri în regiunea sternală și la nivelul articulației talocrurale pe dreapta, subfebrilitate.

Artralgiile debutate de 1,5 ani. Clinic, dar și radiologic, cazul interpretat ca și LES, evoluție cronică, cu afectarea articulațiilor (artrite neerozive, artralgi), afectarea SNC (istoric de crize convulsive), pentru care se indică corticoterapie (metilprednisolon 8 mg/zi pentru 7 luni), fără ameliorare. De 3 luni acuză dureri în regiunea sternului cu apariția unei tumefieri a țesuturilor moi de aspect nemodificat. Subfebrilitatea intermitentă este independentă de antipiretice. Microscopia sputei la BAAR negativă, culturile la *M.tuberculosis* negative. Aspiratul obținut prin puncția formațiunii sternale BAAR negativ, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, rifampicin rezistent, cultura pe medii lichide și solide pozitivă, rezistentă HRSEto. Efectuată necrosectomia în regiunea sternală, la examenul histologic observate mase de necroză cazeoasă cu supurație masivă și multiple celule gigante tip Langhans. Diagnostic: tuberculoză sternală, tarsită tuberculoasă pe dreapta. Tuberculoza pleurei (tuberculom?).

#### *Comentarii*

Tuberculoza osteoarticulară constituie 15-20% din totalul cazurilor de TB extrarspiratorie la pacienții imunocompetenți, sternul fiind rar implicat. Diagnosticul este în majoritatea cazurilor întârziat, tuberculoza osoasă fiind paucibacilară, examenul microscopic și prin cultură pentru *M.tuberculosis* au sensibilitate scăzută.

Complicații ale tuberculozei sternale pot fi infecția secundară, fistulizarea, fracturile spontane ale sternului, compresia sau eroziunea vaselor sanguine mari, comprimarea traheii și migrarea abcesului tuberculos în mediastin, cavitatea pleurală sau în țesuturile subcutanate. Investigațiile imagistice informative în TB peretelui toracic, care implică sternul, articulația sternoclaviculară și coastele sunt radiografia, ultrasonografia, CT și tomografia prin RMN. Criterii de certitudine pentru diagnostic sunt identificarea bacilului Koch și granulomului cazeos.

Tratamentul antituberculos complementat cu drenarea precoce a abcesului rece adiacent leziunii osoase și debridarea completă a materialului necrotic, asigură un pronostic bun de vindecare și recuperare.



1. Numiți leziunile de pe radiograma toracelui (*figura A*) și modificările patologice de pe radiograma articulației cotului (*figura B*) la un migrant diagnosticat cu tuberculoză.
2. Ce complicații sunt posibile?



1. *Figura A.* Opacități nodulare, polimorfe, confluențe, multiple, bilaterale cu zone de destrucții; în câmpul pulmonar mediu și inferior stâng se determină o cavitate cu contur clar, neregulat, cu infiltrație în jur; sinusul costodiafragmatic stâng obliterat; plămânul stâng micșorat, mediastinul deplasat spre stânga. *Figura B.* Sectoare hipertransparente ale epifizei distale a humerusului și în epifizele proximale ale ulnei și radiusului (destrucții), tub de drenaj.

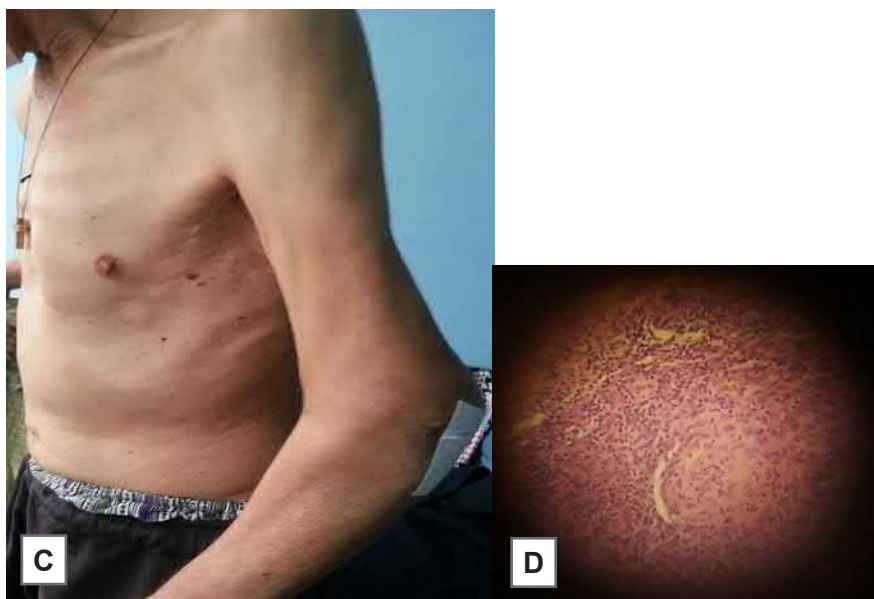
2. Pulmonare: hemoptizie/hemoragie, pneumotorace, pneumoscleroză extinsă – plămân distrus. Osteoarticulare: anchiloza articulației cotului cu pierderea funcției articulare.

#### Caz clinic

Pacient de 59 ani, fumător curent 22 P/A, migrant, se prezintă la pneumolog (iulie 2014) pentru tuse cu expectorații mucopurulente, dispnee la efort fizic moderat, subfebrilitate, transpirații nocturne abundente, astenie marcată, inapetență, tumefierea articulației cotului stâng cu lezarea funcției articulare, debutate insidios cu 5 luni anterior. În aprilie 2014 a fost efectuată drenarea abcesului (în raion, fără examinări bacteriologice la flora specifică/nеспецифică) la nivelul cotului stâng cu antibioticoterapie la domiciliu, fără ameliorare. Cu 4 ani anterior a prezentat un episod de hemoptizie, s-a presupus o neoplazie pulmonară (nu a urmat nici una din investigațiile recomandate).

Obiectiv, membrul superior stâng aflat în poziție vicioasă cu articulația cotului edemațiată (*figura C*). La nivelul articulației cotului efectuată necroabcesotomia cu artoplastie și drenarea articulației. Examenul histologic a pus în evidență țesut de granulație tuberculos cu vaste arii de necroză caseoasă (*figura D*). Examenul sputei la *M.tuberculosis* BAAR pozitiv, culturi MGIT și LJ pozitive, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, iar TSM a arătat sensibilitatea la medicamente păstrată. Conversia prin microscopie și cultură obținută la a 2-a lună de tratament antituberculos cu medicamente de linia I.

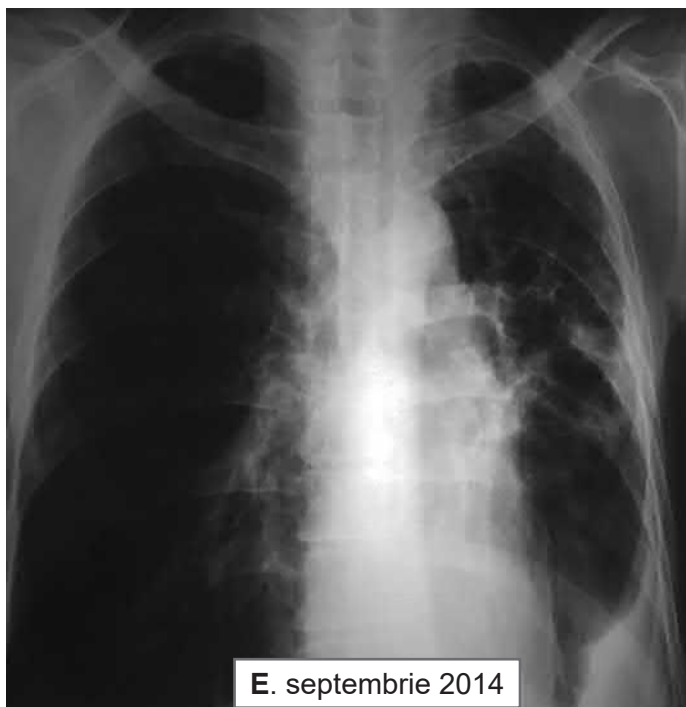
Radiologic (*figura E*), la nivelul plămânilor resorbție semnificativă a opacităților infiltrative bilaterale, se menține unghiul costodiafragmatic stâng obliterat, pneumofibroză în câmpul pulmonar superior și cel mediu pe stânga; bronșiectazii (semnul șinelor de tramvai); la nivelul articulației cotului – anchiloză (*figura F*).



#### Comentarii

Diagnosticul tuberculozei osteoarticulare poate fi dificil, iar incidența înaltă a tuberculozei în Republica Moldova dictează în permanență un grad înalt de suspiciune.

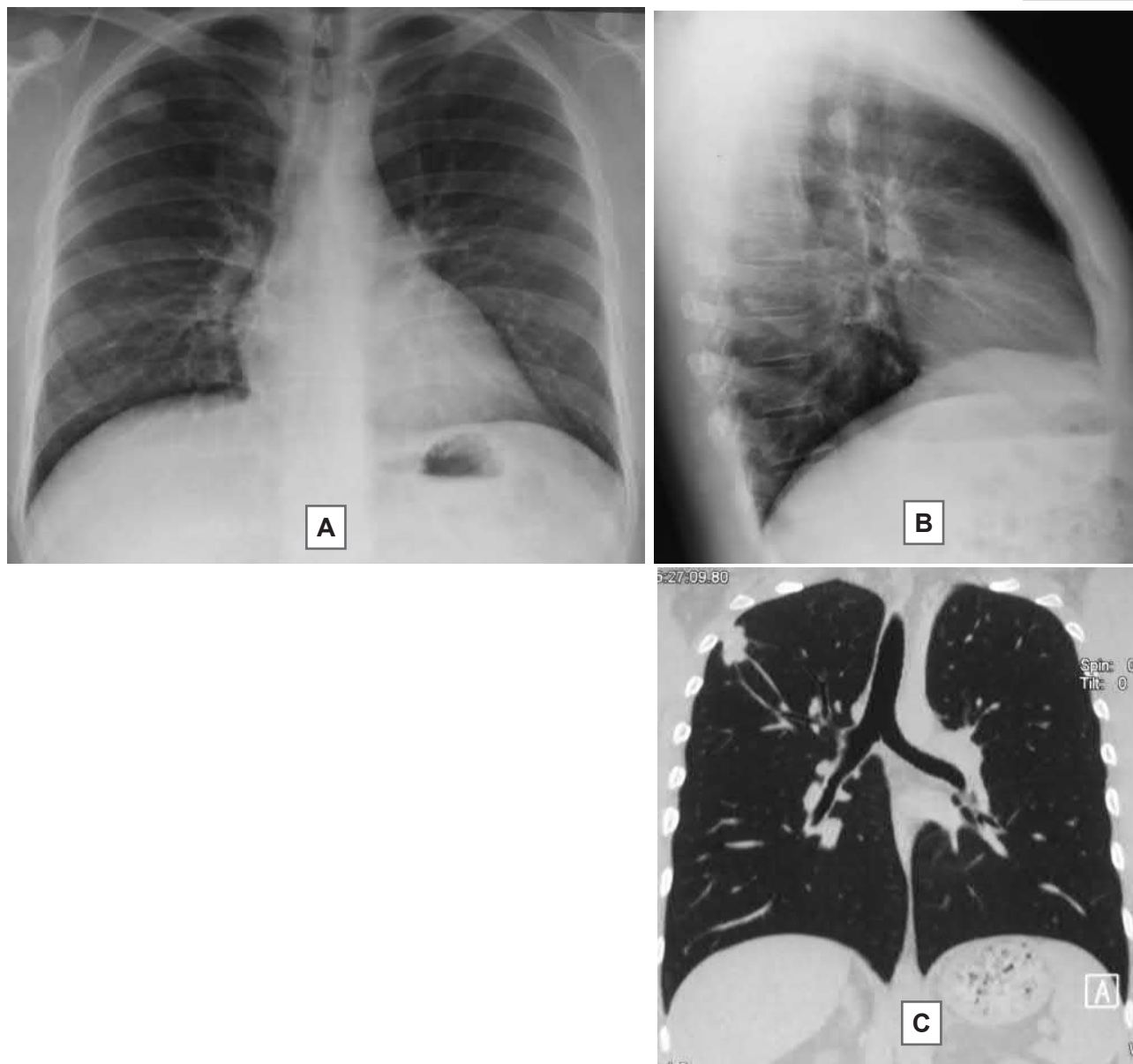
În oasele afectate de tuberculoză se formează granulomul caseos. Focarul de osteită tuberculoasă se dezvoltă, preponderent, în țesutul spongios al metafizei, fapt explicat prin prezența măduvei osoase roșii osteogene, bogată în substanță mielopoietică, în care germinează bacilul Koch. Țesutul granulos extinde treptat focarul de distrucție a trabeculelor, se



răspândește pe canalele Gavers, procesul distruge toate componentele osului, inclusiv osul cortical. În cazul evoluției favorabile, țesutul granulos se absoarbe, se înlocuiește cu țesut fibros. Dar, de regulă, țesutul de granulație este supus necrozei, ulterior formând sechestre. Produsele de distrucție din focar se acumulează într-un abces tuberculos (denumit abces "rece", spre deosebire de cel cauzat de bacterii piogene). În tuberculoză acest abces avansează prin țesuturile moi, pe fascii, pe căile anatomice intermusculare, uneori cu formarea fistulelor.

Tuberculoza cotului reprezintă 2-3% din tuberculoza osteoarticulară. Debutul este insidios, cu durere, tumefierea articulației, limitarea mișcărilor articulare; simptomele generale ale impregnării tuberculoase (astenie, scădere ponderală, transpirații nocturne) pot precede cu câteva săptămâni apariția semnelor locale. Tratamentul medicamentos va fi administrat în conformitate cu sensibilitatea *M.tuberculosis* la antituberculoase.

Tratamentul ortopedic vizează profilaxia pozițiilor vicioase prin imobilizarea segmentului afectat în postură funcțională, iar cel chirurgical prezintă etapa finală în terapia tuberculozei osteoarticulare. Indicații sunt formele cazeoase și sechestrare ale focarelor de osteoartrită; abcesele calcifiante în spondilită; în paralizii, după un tratament inefficient, timp de 3-4 luni. Intervențiile chirurgicale pot fi: a) curative de stabilizare și sanare, de imobilizare (spondilodeză, artrodeză; drenarea abceselor tuberculoase; excizii largi în flegmoane masive; fistulectomii); b) radicale, ce vizează excizia focalului de tuberculoză (necrectomii, rezecția articulară cu artrodezare); c) de corecție: miotomii, osteotomii, artroplastii.



1. Descrieți leziunile imagistice din *figurile A-C*.
2. Indicați lista de diagnostic diferențial pentru nodulul pulmonar solitar.
3. Ce este tuberculomul pulmonar?

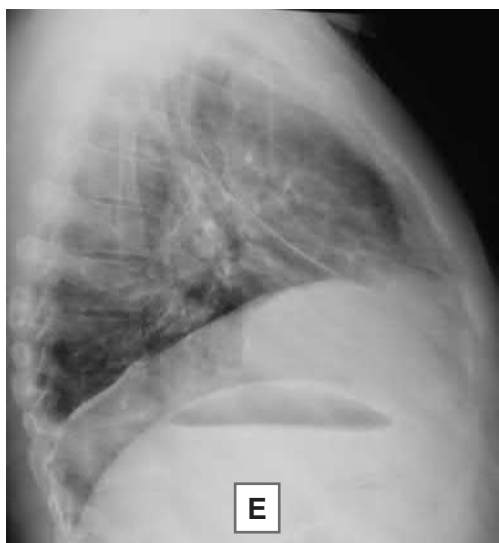
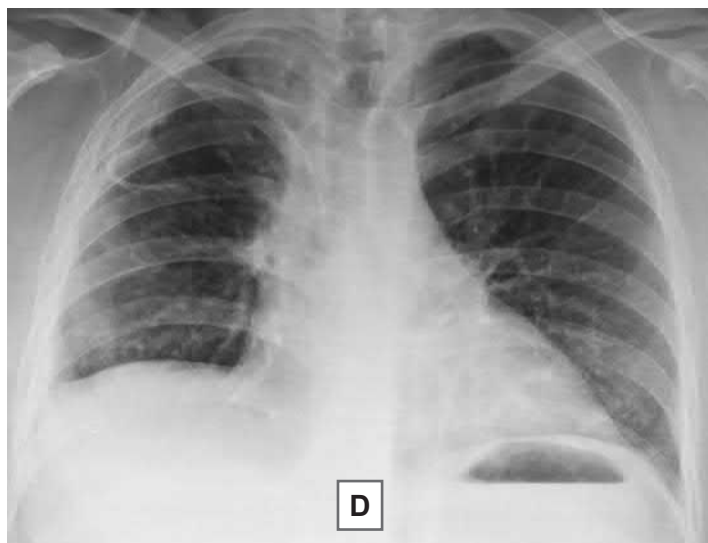
1. Radiografic opacitate nodulară de intensitate supracostală în S<sub>1,2</sub> dreapta cu contur regulat, bine delimitat; imaginea computer tomografică detaliază conturul lobular al opacității și calcinate în interiorul acesteia.

2. Lista de diagnostic diferențial include cauze infecțioase - pneumonia rotundă, abcesul pulmonar, granuloame micobacteriene sau micotice; neoplazii benigne – hamartom, condrom, fibrom; neoplazii maligne – cancer bronhopulmonar, limfom, carcinoid, metastaze pulmonare; cauze vasculare - hematom, infarct, malformații arteriovenoase; cauze pleurale - lichid închistat, îngroșări pleurale.

3. Tuberculomul pulmonar reprezintă un focar persistent de infiltrație cazeoasă (granulom), închistat într-o capsulă fibroasă, cauzat de *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Caz clinic

Bărbat 32 ani, medic de specialitate, internat pentru a urma faza intensivă a tratamentului antituberculos (HREZ) după rezecția LSD pe motiv de tuberculom, confirmat prin examenul histologic al piesei chirurgicale. Patru ani anterior, prin examen radiografic profilactic depistat un nodul pulmonar solitar (*figurile A, B*), confirmat prin computer tomografie (*figura C*). Recomandată rezecția chirurgicală a formațiunii, dar amânată la dorința pacientului. Monitorizarea imagistică ulterioară a arătat persistența leziunii nodulare. S-a insistat pe intervenția chirurgicală, finalmente acceptată de către pacient. Radiografia postlobectomie efectuată la inițierea tratamentului antituberculos este prezentată în *figurile D, E*.

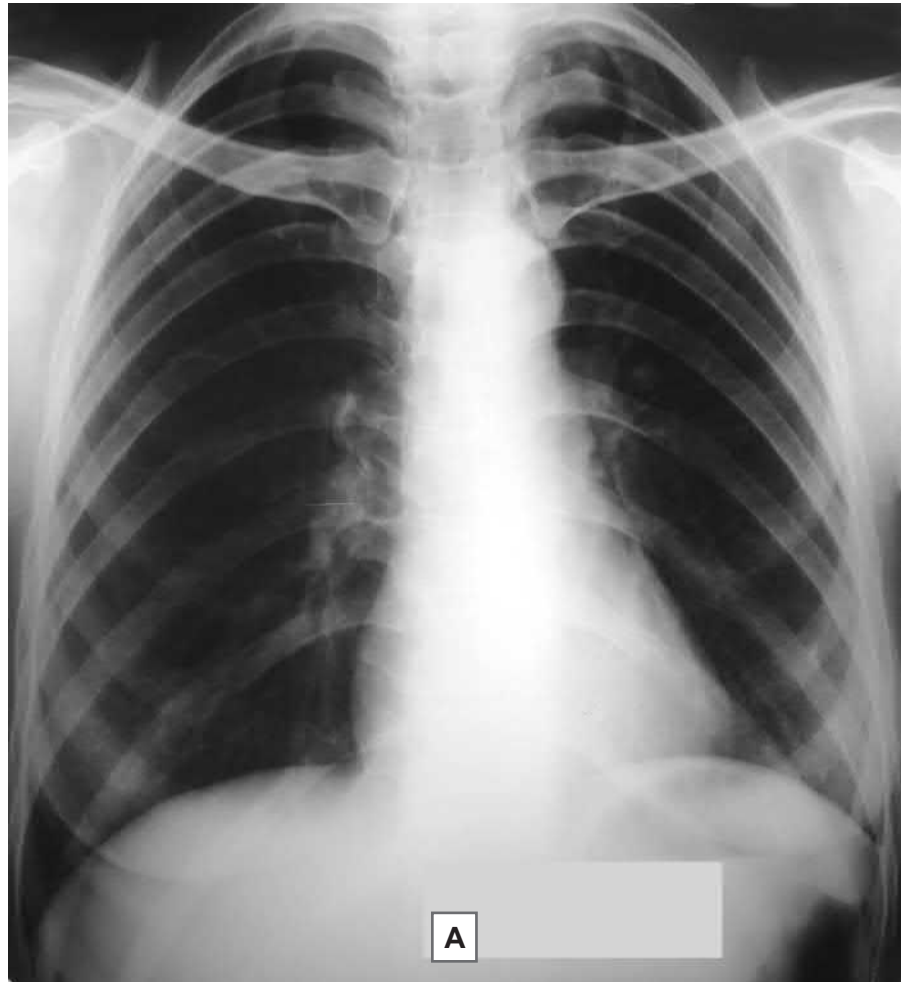


#### Comentarii

Tuberculomul constituie 5-6% dintre toate cazurile de TB pulmonară. Particularitățile imagistice și clinice îl aduc pe lista de diagnostic diferențial al nodulului pulmonar solitar. Tuberculomul poate fi atât leziune a bolii active (primară sau post-primară), cât și sechelă post-vindecare. Prezentarea clinică mai frecvent este asimptomatică. Radiologic apare ca opacitate ovoidă, relativ omogenă, cu sau fără excavație, cu contur net, regulat, cu diametrul de 0,5-4 cm, sau chiar peste. Tuberculoamele pot fi singulare sau multiple, focare satelit fiind prezente în până la 80%, iar calcificările în 20-30% dintre cazuri. Evoluția poate fi diferită, mai frecventă este staționarea. De asemenea, este posibilă reactivarea (25-60%) sau regresia, de obicei, fără resorbție completă.

Nu există un consens privind tratamentul tuberculoamelor. În cazurile cu confirmare microbiologică sau imagistică a bolii active trebuie inițiat neîntârziat tratamentul chimioterapic. În tuberculoamele cu diametrul peste 3 cm, precum și cele complicate, este recomandată rezecția chirurgicală, urmată de o cură completă de tratament antituberculos. În cazurile microbiologic pozitive conversia sputei trebuie să preceadă intervenția chirurgicală.





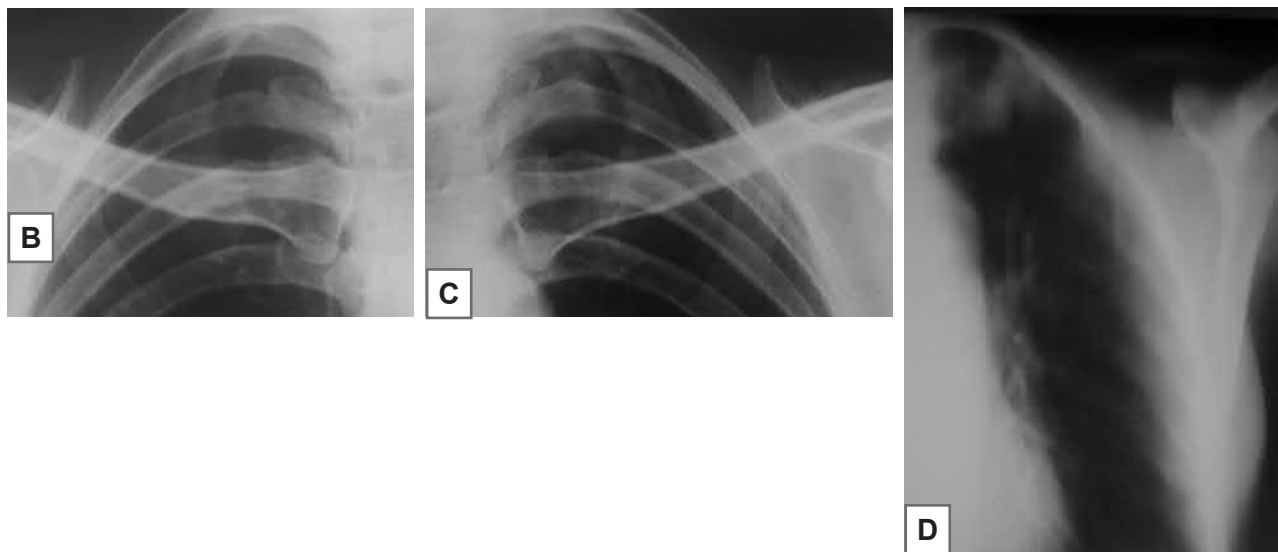
1. Descrieți modificările patologice prezente pe radiogramă.
2. Care este diagnosticul prezumptiv?
3. Ce examene imagistice sugerați?



1. Opacități nodulare multiple de dimensiuni mici, confluențe în spațiul intercostal I stânga.
2. Tuberculoza nodulară segmentul 1 pe stânga.
3. Radiografia în hiperlordoză (poziția Fleischner), tomografia plană, tomografia computerizată.

#### Caz clinic

Pacienta cu vârsta de 50 ani, casnică, depistată ocazional la microradiofotografie cu opacități nodulare la apexul pulmonar stâng. Acuze nu prezintă. Examenul obiectiv nesemnificativ. Microscopia sputei la BAAR negativă. Hemoleucograma fără devieri de la limitele normei. Peste 4 săptămâni parvenit rezultatul pozitiv al culturii LJ, TSM atestând tulpină pansensibilă.



#### Comentarii

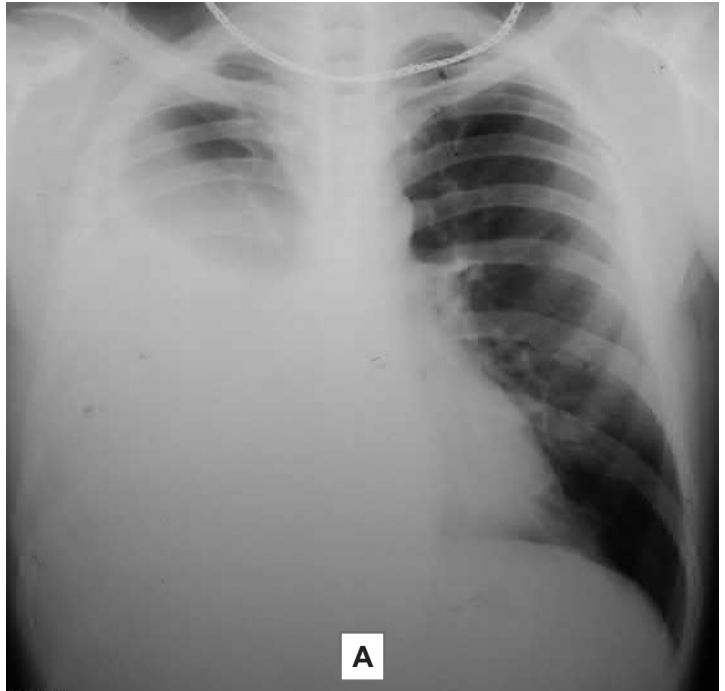
Tuberculoza nodulară este definită prin prezența unor leziuni nodulare, unice sau multiple, de mici dimensiuni (diametrul 3-10 mm), situate în regiunea apicodorsală a lobului superior ( $S_{1-2}$ ) sau inferior ( $S_6$ ), eventual bilateral.

În studii anatomoradiologice speciale cu tomografie computerizată a fost demonstrat, că acești noduli sunt situați centrolobular și reprezintă cazeumul solid în bronșiiolele terminale; examenele repetate au confirmat răspândirea endobronșică a tuberculozei.

În cazul evoluției favorabile nodulii se pot resorbi parțial sau total, iar zona centrală de necroză cazeoasă se poate calcifica. În jurul leziunilor se formează o fibroză densă (tuberculoză fibronodulară).

Aspectul radiologic al focarelor depinde de vechimea lor. Leziunile nodulare recente prezintă opacități de intensitate subcostală (noduli moi) cu contur șters; au potențial ftiziogen relativ mare. Leziunile mai vechi sunt mai dense, uneori calcificate, înconjurate de fibroză.

Semnele clinice sunt discrete. Micobacteriile tuberculozei sunt puse în evidență la 3-15% dintre pacienți după examinarea mai multor eșantioane de spută prin bacterioscopie și însămânțare.



1. Descrieți radiografia toracelui.
2. Numiți particularitățile citologice și biochimice ale colecțiilor pleurale lichidiene de etiologie tuberculoasă.
3. Numiți mecanismele patogenetice ale pleureziei tuberculoase.

1. Radiografia toracelui în incidență PA. Opacitate subtotală pe dreapta cu limita superioară clară, concavă, ascendentă la peretele toracic, lipsită de bronhogramă aerică. Deplasarea organelor mediastinului spre stânga.

2. În marea majoritate a cazurilor colecțiile pleurale lichidiene de origine tuberculoasă sunt exsudate limfocitare. Totuși, în primele două săptămâni de la debutul simptomelor în exsudatele tuberculoase pot predomina neutrofilele. Frecvent este înregistrat un nivel crescut al adenzin deaminazei (ADA) și IFN- $\gamma$ .

3. De regulă, pleurezia tuberculoasă apare prin reacție de hipersensibilitate întârziată față de MBT sau antigenele acestora din spațiul pleural. Mai rar - prin eruperea în cavitatea pleurală a unui focar subpleural de tuberculoză.

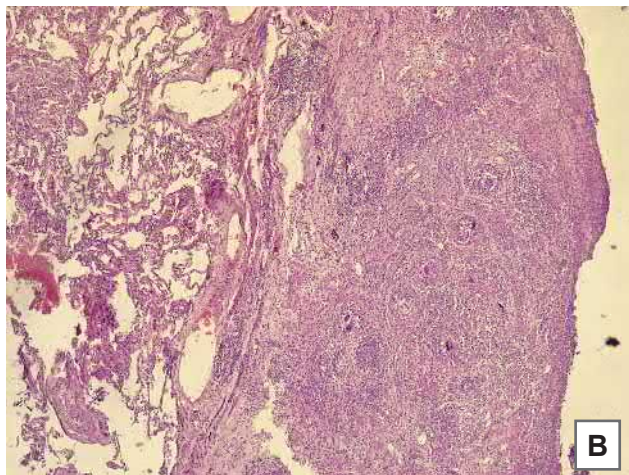
#### Caz clinic

Pacient în vârstă de 38 ani, fumător, IF 15 P/A, din focar familial de tuberculoză pulmonară sensibilă (tatăl și fratele), migrant de muncă în Rusia, consultat de pneumolog pentru dispnee mMRC 3 cu caracter progresiv, tuse seacă, febră până la 38°C, inapetență, astenie. Relatează debut insidios, cu câteva episoade de junghi toracic. Examenul fizic a evidențiat sindrom de colecție pleurală lichidiană inferior de coasta a III-a pe dreapta. Examenul lichidului pleural a confirmat un exsudat limfocitar (100%) și nivel crescut al ADA (77 mmol/l). Examenul bacteriologic (inclusiv pentru *Mycobacterium tuberculosis*) și citologice repetate din spută, din lichidul pleural și din spălăturile alveolobronșice nu au depistat microfloră patogenă. Considerând criteriile epidemiologice și caracteristicile exsudatului pleural, s-a decis etiologia tuberculoasă a acestuia și s-a inițiat tratament cu preparate de linia I cu o toleranță bună. La 6 luni de tratament cazul a fost calificat ca "vindecat".

#### Comentarii

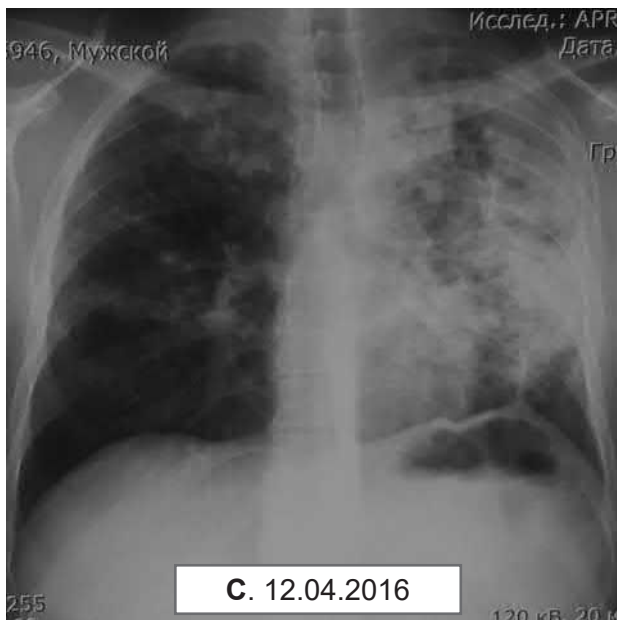
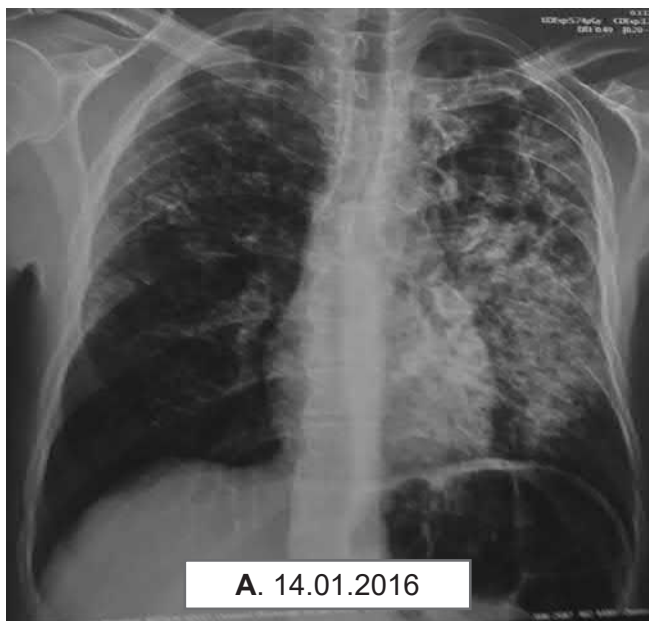
Pleurezia tuberculoasă este a doua cea mai frecventă formă de tuberculoză extrapulmonară și cea mai frecventă cauză de pleurezie în zonele endemice pentru tuberculoză. Poate fi manifestare atât a tuberculozei primare (mai frecvent la copii), cât și a reactivării bolii (de regulă la adulți). Mecanismele patogenetice ale pleureziei tuberculoase determină caracterul paucibacilar al acesteia și explică sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice de diagnostic (microscopia BAAR < 10%; cultura < 30%, Xpert MTB/Rif 15-45%).

Biopsia pleurală este un mijloc adjuvant de diagnostic pozitiv (atunci cand examenul bacteriologic este neconcludent, lichidul pleural fiind un produs paucibacilar) și permite stabilirea diagnosticului în peste 80% din cazuri (evidențind foliculii tuberculoși). Se practică toracoscopie cu biopsie dirijată sau toracotomie. Cultura din țesut pleural permite confirmarea diagnosticului în peste 90% din cazuri. Însă biopsia este rar disponibilă în regiunile cu povară înaltă a tuberculozei. Astfel, decizia diagnostică se bazează mai des pe argumentele clinice și epidemiologice complementate de rezultatele examenelor exsudatului pleural (caracterul limfocitar, nivel crescut de ADA și de IFN- $\gamma$ ).



B - Aspect histopatologic în tuberculoza pleurală - aria pleurei viscerale se prezintă îngroșată determinată de edem și tuberculi (foliculi tuberculoși) prezența prin predominarea inflamației productive specifice.

Colorație hematoxilină-eozină, x40.  
(Din colecția profesor Vladimir Vataman)



1. Descrieți modificările radiografice din *figura A* la un pacient tânăr diagnosticat cu tuberculoză pulmonară prin germeni sensibili.
2. Ce formă clinicoradiologică a tuberculozei pulmonare suspectați, considerând dinamica imagistică din *figurile B* și *C*, asociată cu febră și leucocitoză marcată?
3. Care este pronosticul în această formă de tuberculoză pulmonară?

1. Se observă opacități polimorfe confluențe cu contururi imprecise și multiple cavități de ramolism, ocupând aproape în întregime aria pulmonului stâng și diseminare în câmpul superior și în câmpul mediu ale pulmonului drept.

2. Evoluția progresivă a procesului pulmonar, cu opacifierea aproape totală a pulmonului stâng și creșterea numărului și intensității leziunilor infiltrative pe dreapta, sunt sugestive pentru pneumonia cazeoasă pe stânga cu diseminare bronhogenă.

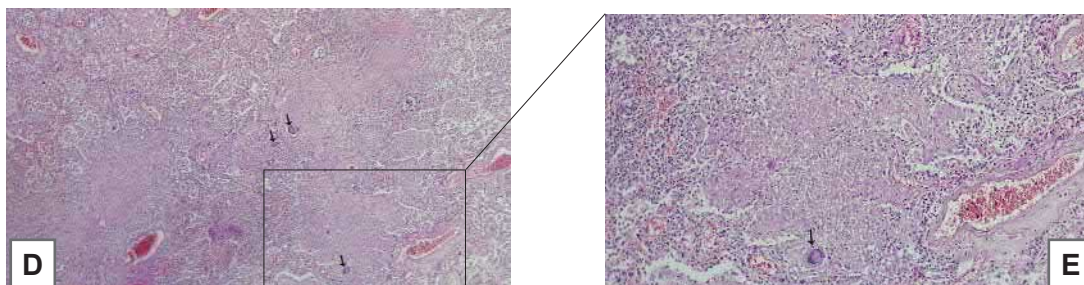
3. Evoluția pneumoniei cazeoase este gravă, într-o progresie rapidă, deseori finalizându-se cu deces sau cronicizare prin tuberculoză fibrocavitară; vindecarea, deși mai rară, este posibilă.

#### Caz clinic

Pacient 36 ani cu istoric de detenție și migrație de muncă în Europa de Est, fumător înveterat, consumator abuziv de alcool, se prezintă în clinica de pneumologie cu tuse productivă, expectorații mucopurulente (50 ml/24ore), dispnee la efort fizic minim, subfebrilitate, inapetență, astenie, artralгии (debutate insidios de 3-4 săptămâni) și tabloul imagistic din *figura A*. Anterior la medic nu se adresează. Examenul sputei la *Mycobacterium tuberculosis* prin microscopie și culturi (LJ și MGIT) pozitiv. Testele de sensibilitate la medicamente au confirmat profilul pansensibil al cazului. Stabilit diagnosticul de TB pulmonară infiltrativă bilaterală cu destrucție (pneumonie cazeoasă). Inițiat tratament cu HREZ, cu dinamică clinică și imagistică negativă în primele luni de tratament (*figurile B, C*), dar pe fondal de conversie microscopică și prin cultură, fapt, care a argumentat menținerea aceleiași scheme medicamentoase cu obținerea vindecării la 12 luni de la inițierea tratamentului.

#### Comentarii

Pneumonia cazeoasă reprezintă o formă clinică de tuberculoză infiltrativă, în care histologic predomină necroza cazeoasă (*figurile D, E*). Se poate dezvolta la copii, în special cei nevaccinați, și la maturi - pe fondalul imunității compromise, determinate de comorbidități, alimentație deficitară, corticoterapie de lungă durată. Radiologic se atestă leziuni pulmonare extinse, inițial opacități polisegmentare sau lobare omogene, ulterior apar zone hipertransparente polimorfe, cu contur flu. Pe măsura progresării cavitățile au aspectul tipic al cavernei cu formarea peretelui propriu. În interiorul cavernei tuberculoase are loc lichefierea cazeumului, în care bacilii tuberculoși se multiplică exponențial. Ulterior cazeumul se elimină prin bronhia de drenaj, determinând diseminarea bronhogenă. Clinic și biologic se atestă semne de impregnare infecțioasă pronunțată, frecvent, cu manifestări de insuficiență cardiorespiratorie. Evoluția adesea nefavorabilă cu progresare rapidă, se asociază cu o rată înaltă de deces sau cronicizare prin forme fibrocavitare.

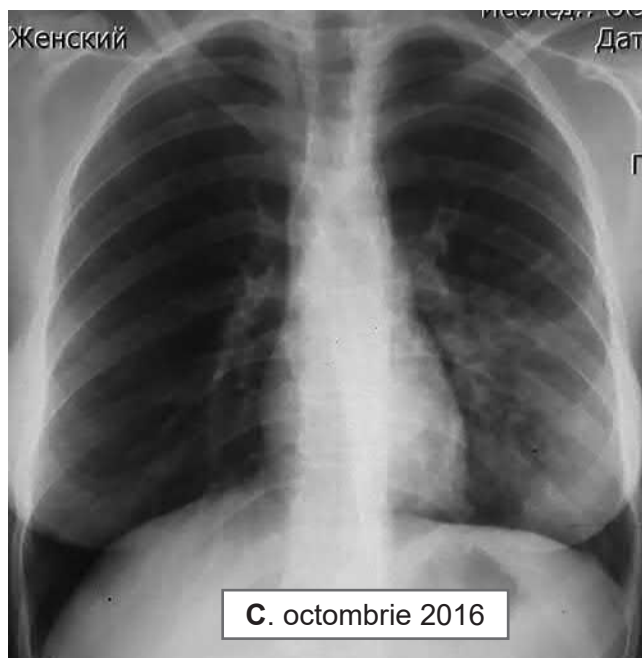
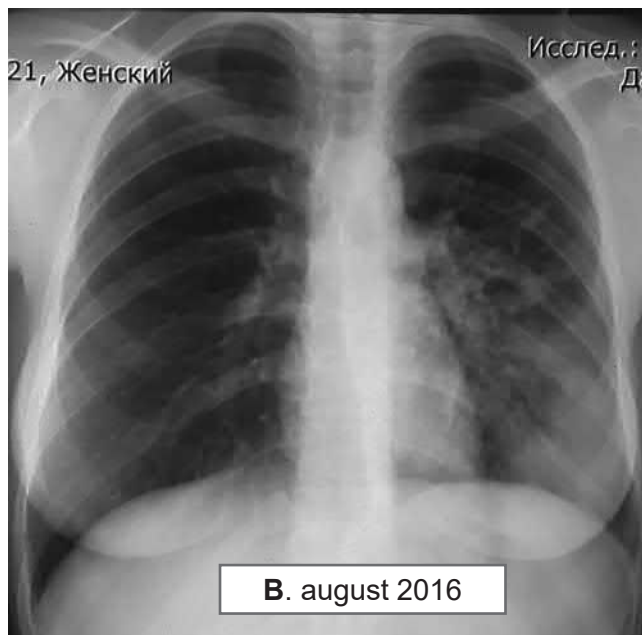
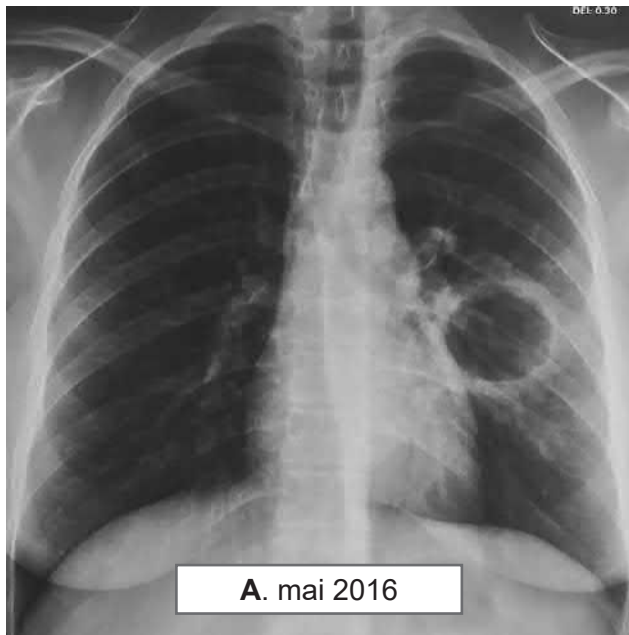


D, E - Aspect histopatologic al țesutului pulmonar în pneumonia cazeoasă: predominarea inflamației exsudative cu necroză cazeoasă extinsă cu reacție inflamatorie celulară productivă discretă la periferie și prezența celulelor gigante tip Langhans (săgeți).

Colorație hematoxilină-eozină, x100.

(Din colecția doctor în științe medicale Ruslan Pretula)





1. Descrieți leziunile vizibile pe radiograma toracică (*figura A*) obținută la momentul diagnosticării tuberculozei pulmonare și apreciați evoluția la 3 și la 5 luni de tratament (*figurile B și C*).
2. Ce forme clinicoradiologice ale tuberculozei pulmonare se pot complica cu leziuni de tip cavitare?
3. Care poate fi evoluția leziunilor cavitare din tuberculoza pulmonară?



1. În *figura A* pe stânga câmpul mediu – cavitate de formă rotundă, cu pereții îngroșați neuniform, contur intern neregulat, cu infiltrație pericavitară și opacități nodulare diseminate. Dinamica radiologică la 3 luni (*figura B*): reducerea cavității în volum pe stânga, menținerea elementelor infiltrative pericavitare. La 5 luni (*figura C*) se atestă resorbția nesemnificativă a opacităților nodulare  $S_{1-2}$ ,  $S_{8,9}$ , apariția noilor elemente infiltrative în  $S_6$  pe stânga.

2. Leziunile cavitare pot complica evoluția majorității absolute a formelor clinicoradiologice de tuberculoză pulmonară secundară (infiltrativă, nodulară, tuberculomul, diseminată *etc.*), precum și tuberculoza primară.

3. În evoluția leziunilor cavitare din tuberculoza pulmonară poate fi urmărită închiderea cavității cu persistența sechelelor fibrotice fine sau cronicizarea leziunii cavitare cu instalarea formei fibrocavitare.

#### Caz clinic

Pacienta 21 ani, ex-fumătoare, cu istoric recent de migrație de muncă, consultată în a doua săptămână a perioadei post-partum după o sarcină rezolvată în termen cu nașterea unui copil sănătos. Patru luni anterior prezenta tuse uscată, pentru care a urmat remedii naturiste. La 2 săptămâni după naștere a reapărut tusea cu expectorații mucopurulente în volum de 25 ml/24h, febră până la 39,4°C cu frison și transpirații nocturne. Examenul obiectiv atestă suflu cavitătar pe hemitoracele stâng. Microscopia și culturile sputei (LJ și MGIT) au evidențiat infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. TSM a determinat o rezistență extinsă - XDR (HRSEtoLfx-CmAm) a tulpinii izolate. Schema de tratament a fost ajustat rezultatelor TSM.

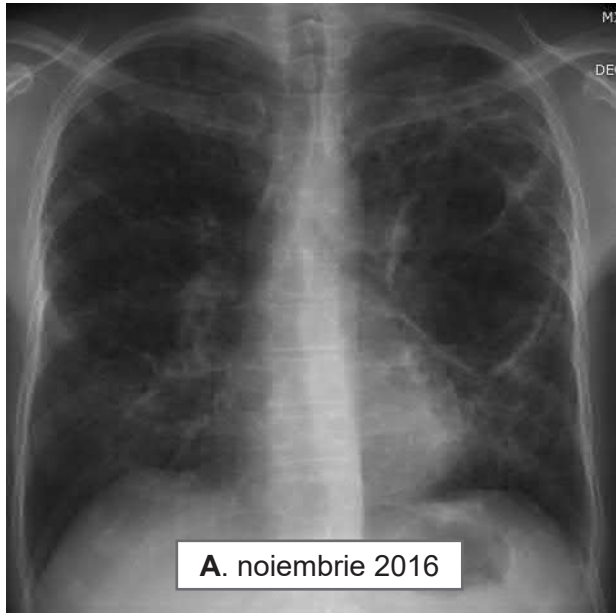
#### Comentarii

Leziunile cavitare sunt întâlnite în 40-87% din toate cazurile de TBC pulmonară. Deși, unii autori evidențiază "tuberculoza cavitătară" drept o formă distinctă de tuberculoză pulmonară secundară, cavitățile tuberculoase mai curând trebuie privite drept un stadiu de tranziție ("faza distructivă") dintre forma radiologică inițială de tuberculoză (infiltrativă, diseminată, nodulară *etc.*) și stadiul de tuberculoză fibrocavitară. Mai des, leziunile cavitare complică formele infiltrative de tuberculoză pulmonară, mai frecvent fiind descrise în cazurile de retratament. Cavitățile tuberculoase pot fi unice sau multiple, uni- sau bilaterale, angrenate în complexe policavitare.

Clasic, în tuberculoză se descriu mai multe tipuri de cavități (caverne):

- caverne recente; au aspect de infiltrat neomogen, cu o hipertransparență și contur neregulat în cadrul infiltratului;
- caverne elastice; au perete propriu subțire, fără conținut cazeos și sunt situate în parenchim pulmonar normal;
- caverne fibroase; sunt cavități vechi cu perețele fibrozat, îngroșat (3-4 mm), bine conturat, frecvent de o formă neregulată;
- caverne buloase - rezultate prin "mecanism de supapă";
- caverne "în acordeon"; mărimea cavernei variază în timp secundar obstrucției și dezobstrucției bronhiei de drenaj;
- caverne deterjate; cu pereții subțiri și aspect pseudochistic.

Sindromul radiologic cavitătar din tuberculoză poate fi însoțit și de alte tipuri de leziuni, cel mai adesea, de noduli acinari diseminați, semn al extinderii bronhogene.



1. Descrieți modificările pulmonare de pe radiogramele din *figurile A și B*, obținute la o pacientă cu istoric de consum abuziv de alcool și contact cu un caz letal de tuberculoză.
2. Ce investigații impune prezența disfoniei la un pacient cu diagnostic de tuberculoză?
3. Care sunt modificările laringoscopice în tuberculoza laringiană?

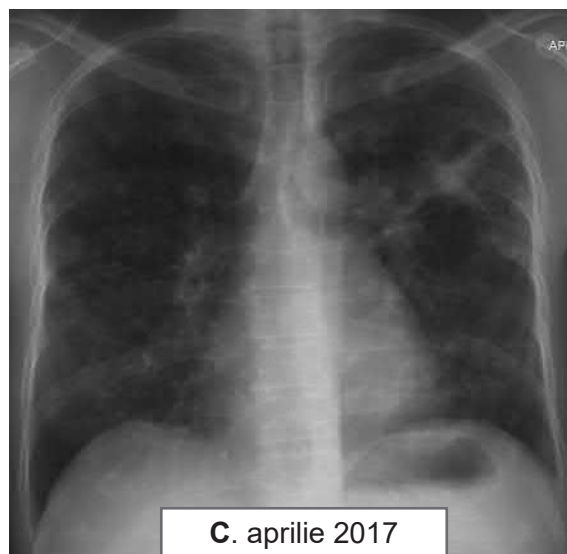
1. Opacități nodulare multiple, răspândite difuz bilateral, două cavități cu pereți subțiri și contur net în câmpul pulmonar mediu pe stânga.

2. Considerând posibilitatea afectării tuberculoase a laringelui, se impune laringoscopia cu biopsia mucoasei laringiene.

3. Prezentarea laringoscopică în tuberculoza laringiană poate include edem, hiperemie, granulație (tuberculi), ulceratii, micșorarea aperturilor anatomice. Prezentări mai specifice sunt epiglotă în "turban" și condrita polipoasă. Tradițional, leziunile sunt localizate la nivelul glotei posterioare, dar se pot extinde și în anterior, implicând oricare dintre structurile laringiene.

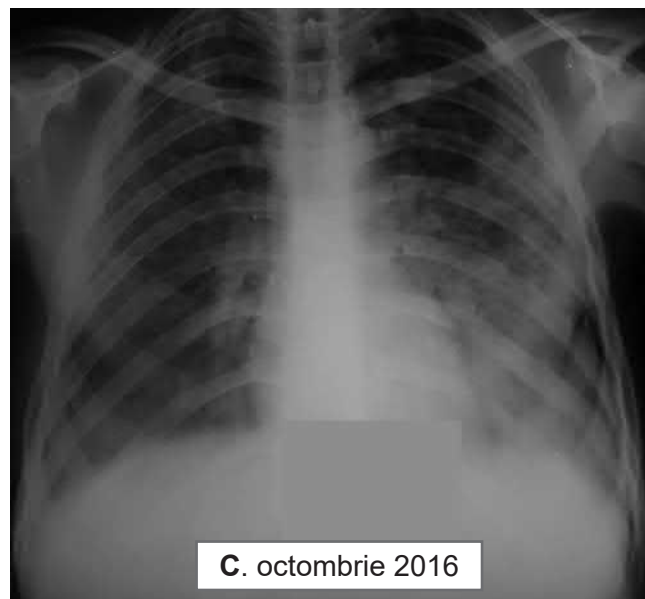
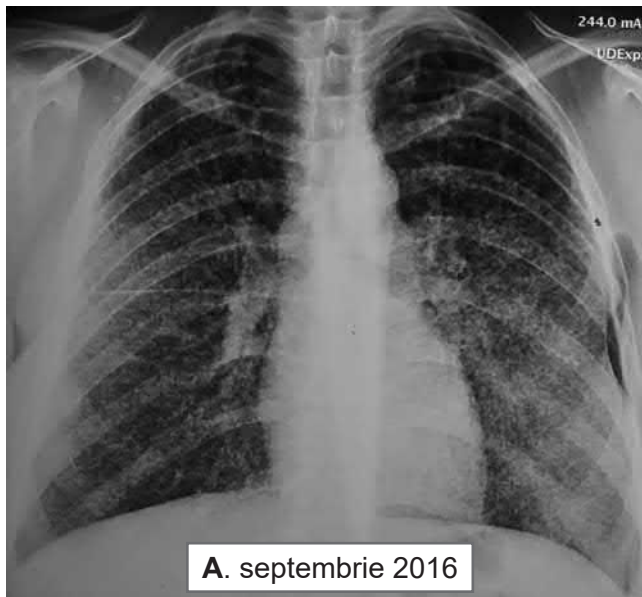
### Caz clinic

Pacientă 50 ani, cu istoric de consum abuziv de alcool și contact domiciliu cu un bolnav decedat de TBC. Spitalizată pentru disfonie, odinofagie, tuse cu expectorații mucopurulente minime, dispnee la efort fizic mic și astenie, instalate progresiv pe parcursul ultimelor 3 luni. Subponderală (IMC  $17 \text{ kg/m}^2$ ) și cu modificări minime la auscultație - murmur vezicular diminuat bilateral. Diagnosticul de tuberculoză pulmonară a fost susținut de modificările radiologice prezentate în figurile A și B, și de rezultatele pozitive ale examenelor sputei la *M.tuberculosis* prin microscopie, Xpert MTB/RIF și culturi (MGIT și LJ). Suplimentar, laringoscopic au fost obiectivate modificări sugestive pentru tuberculoza de laringe - ulceratii și zone limitate de infiltrație la nivelul glotei și a corzilor vocale, în secrețiile colectate la nivel laringian determinându-se *M.tuberculosis*. Stabilită rezistența la HRES a tulpinii micobacteriene izolate din spută și inițiat tratamentul corespunzător (EtoLfxCmCsZ). La două luni de la inițierea medicației a fost înregistrată conversia sputei. Dinamică radiologică moderat pozitivă la 5 luni de tratament (figura C).



### Comentarii

Tuberculoza laringiană este o formă rară de boală (~1% din toate cazurile de tuberculoză), având o frecvență mai mare la persoanele imunocompromise. De regulă, este asociată TB pulmonare (86-92%), leziunea laringiană fiind considerată secundară diseminării bronhogene sau limfohematogene, inclusiv din focare extrapulmonare. Cel puțin teoretic, afectarea laringiană izolată ar putea avea loc prin inocularea primară a micobacteriilor la nivelul mucoasei laringiene. Tradițional, laringita tuberculoasă este abordată ca o formă de tuberculoză cu contagiozitate sporită, în același timp rata cazurilor cu microscopie pozitivă variază între 20-80%. Semnul clinic de alertă este disfonia persistentă, care poate fi însoțită de odinofagie și semne generale de inflamație. Diagnosticul implică examen laringoscopic cu confirmare bacteriologică și histologică. Aspectul macroscopic este nespecific și nu permite diferențierea de leziunile cancerose, fapt care impune obligativitatea biopsiei, în special, pentru cazurile cu examinări microbiologice negative.



1. Descrieți leziunile pulmonare prezente pe radiograme la un bolnav HIV pozitiv diagnosticat cu tuberculoză diseminată.
2. Care ar fi diferența dintre formele miliară, diseminată și generalizată de tuberculoză?
3. Care poate fi evoluția clinică a tuberculozei miliare?

1. Multiple opacități micronodulare simetrice, difuz răspândite pe întreaga arie pulmonară. Hilurile îndurate, reacția pleurei interlobare pe dreapta.

2. Tuberculoza diseminată descrie forma clinicomorfologică de TB ce rezultă prin diseminarea hematogenă a micobacteriilor dintr-un focar primar pulmonar sau extrapulmonar la nivelul altor organe. Termenul de tuberculoză miliară este aplicat cazurilor de tuberculoză diseminată, în care focarele granulomatoase secundare diseminării la examenul morfologic sau imagistic au aspect miliar. Termenul de tuberculoză generalizată este utilizat de către unii autori pentru a descrie, în special, tuberculoza cu diseminare extrapulmonară.

3. În cazul când tuberculoza miliară complică TB primară (generalizarea precoce), boala are un debut acut cu evoluție rapid progresivă, potențial fatală. În cadrul TB secundare (generalizare tardivă) tuberculoza miliară poate avea evoluție rapid progresivă (tuberculoză miliară acută), subacută sau cronică.

### Caz clinic

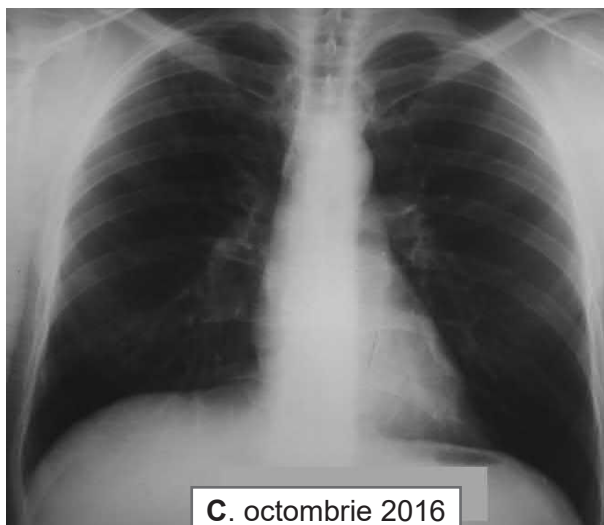
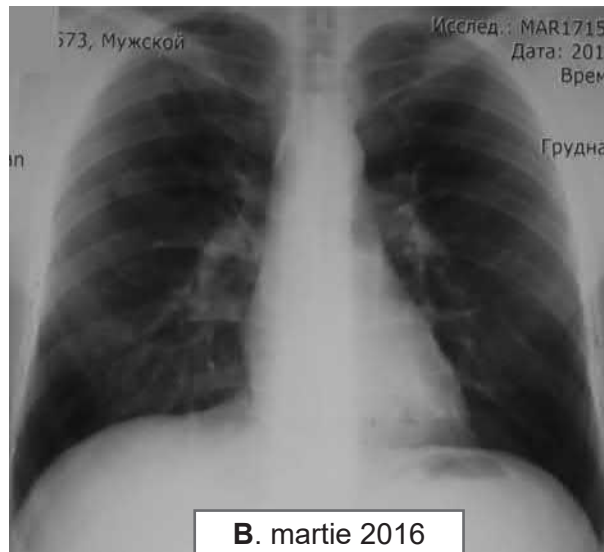
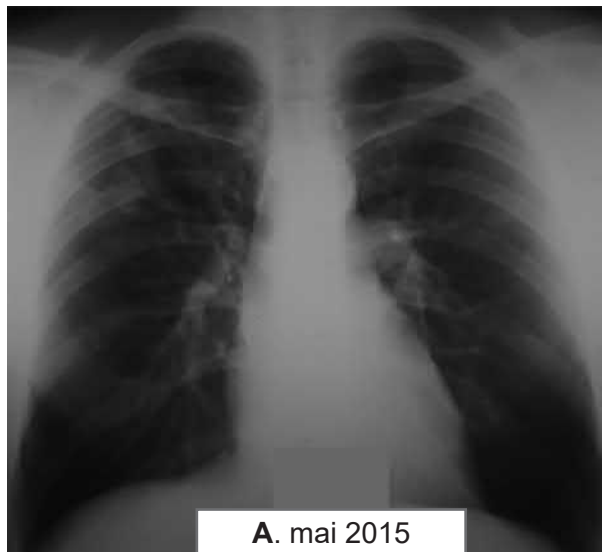
Pacientă 27 ani, HIV pozitivă, cu aderență intermitentă la tratamentul antiretroviral, consultată de pneumolog pentru tuse cu expectorații seroase minime, dispnee la efort fizic mic, transpirații nocturne, febră vesperală 40°C, scădere ponderală (10 kg ultimele 4 luni), diaree (4-5 scaune/zi), astenie, debutate de o lună. Examenul obiectiv a relevat tahipnee, SaO<sub>2</sub> 85%, raluri crepitante fine preponderent pe dreapta, hepatosplenomegalie confirmată la ultrasonografie. Leziunilor radiologice prezentate în figurile A și B li se asociau modificările de laborator: anemie (Hb 83 g/l, Er 2,8 x 10<sup>12</sup> /l), PCR 30 mg/l, CD<sub>4</sub> 360 celule /mm<sup>3</sup>, CD<sub>8</sub> 490 celule /mm<sup>3</sup>, ARN HIV 2,0 x 10<sup>6</sup> copii/ml. Rezultatele microscopiei la BAAR și Xpert MTB/RIF al sputei, maselor fecale și urinei au confirmat tuberculoza diseminată cu germeni sensibili (cu implicare pulmonară, genitourinară și intestinală). Complementar, microscopia sputei pentru *Pneumocystis jiroveci* a confirmat co-infecția fungică (figura D). Inițiat tratamentul cu HREZ, co-trimoxazol și continuată terapia antiretrovirală.



Spălături alveolobronșice. Colorație hematoxilină-eozină. Structuri extracelulare tridimensionale, formă globulară, cu aspect vacuolizat. În interiorul vacuolelor numeroși nucleii ai trofozoizilor și sporozoizilor de *Pneumocystis jiroveci*. (Din colecția dr. Liubov Semiceva)

### Comentarii

Tuberculoza miliară este o formă tipică de TB diseminată, caracterizată morfologic sau/și imagistic prin tuberculi de dimensiuni miliare (< 3 mm). Diseminarea, pe cale hematogenă, poate implica unul sau mai multe organe, un impact pronostic critic având diseminarea cerebrală. Riscul de deces sporit asociat tuberculozei miliare impune păstrarea vigilenței diagnostice și inițierea promptă a tratamentului antituberculos, chiar și în lipsa certitudinii diagnostice. La pacienții imunocompromiși și la cei vârstnici tuberculoza miliară, adeseori, are o prezentare clinică, dar și imagistică estompată, motiv pentru care termenul de tuberculoză diseminată este preferat celui de "miliară" în cazul acestor bolnavi.



1. Numiți leziunile pulmonare din *figura A* la un pacient cu tuberculoză bacteriologic negativă și apreciați evoluția la 10 luni de tratament antituberculos (*figura B*)?
2. Descrieți aspectul endoscopic B<sub>3</sub> dreapta (*figurile D, E*) la 5 luni de la încheierea tratamentului, sputa și aspiratul bronșic fiind microscopic și bacteriologic pozitive pentru MBT.
3. Care sunt mecanismele de dezvoltare a tuberculozei bronșice?



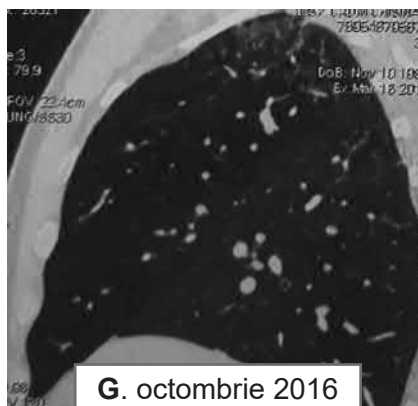
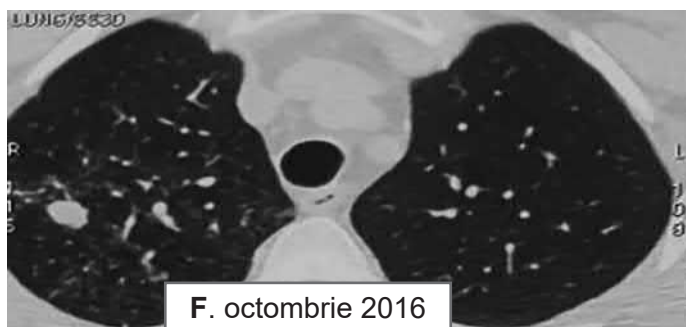
1. *Figura A*. Leziuni nodulare multiple, confluențe, de intensitate costală și subcostală, în câmpul pulmonar superior drept, ulterior cu resorbție pe fondal de tratament antituberculos (*figura B*).

2. *Figurile D și E*. Pe dreapta LSD preponderent B<sub>3</sub> leziuni activ cazeoase (cu obstrucții de bronhii segmentare prin cazeum - neprezentat în imagini). Mucoasa edemată și cu multiple infiltrații.

3. Afectarea tuberculoasă a bronhiei poate avea loc prin extinderea directă de la parenchimul adiacent afectat, diseminare hematogenă, eroziunea ganglionilor limfatici în bronhii, drenaj limfatic din parenchim în regiunea peribronhială.

### Caz clinic

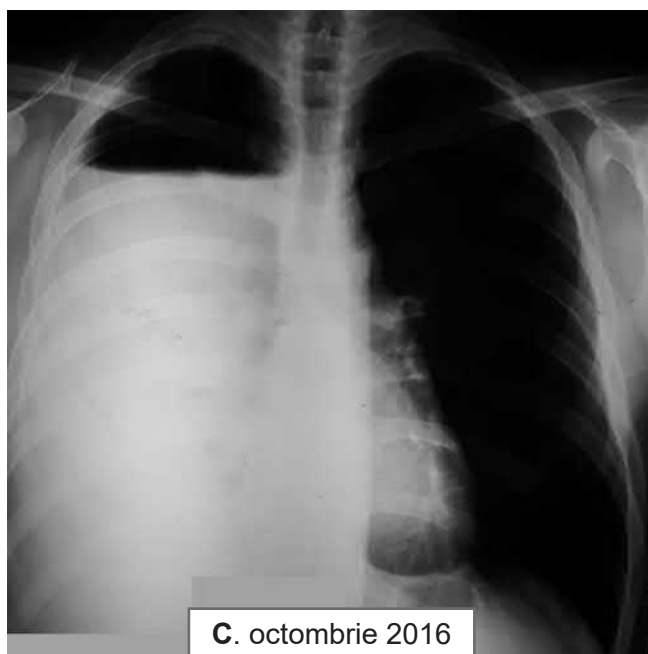
Bărbat de 34 ani, nefumător, cu istoric de tuberculoză pulmonară în 2008, recidivă în 2015 (*figura A*) microbiologic negativă, pentru care urmează tratament cu antituberculoase de linia I, fiind calificat ca și vindecat. La 5 luni de la finalizarea tratamentului pentru recidivă menționează tuse și subfebrilitate. Imagistic (*figurile C, F, G*) se atestă focare polimorfe multiple, dense, noduli centrolobulari, pe fondal de fibroză locală în segmentele 1, 2 și 6 ale plămânului drept, iar endoscopic (*figurile D și E*) - leziuni infiltrative cazeoase. Examenul sputei și al aspiratului bronșic a atestat *Mycobacterium tuberculosis* prin metoda microscopică (BAAR pozitiv), molecular genetică (Xpert MTB pozitiv, Rif rezistent) și culturi pozitive MGIT. TSM au arătat rezistență HRS. A inițiat tratamentul cu CmCsLfxZEt și E cu o toleranță bună.



### Comentarii

Tuberculoza bronșică este prezentă la 15-40% dintre pacienții cu tuberculoză pulmonară secundară, mai frecvent la adulții tineri, cu predominanță la femei și la HIV infectați. Simptomele nespecifice (tuse persistentă cu expectorații mucopurulente, uneori cu hemoptizii) și radiografia fără modificări patologice în 20-30% cazuri pot fi cauzele unui diagnostic întârziat al tuberculozei bronșice.

Endoscopic se vizualizează leziuni infiltrativcongestive, granulomatoase, ulceratii ale mucoasei, leziuni cazeoase, aspect pseudotumoral, obstrucții de segmentare prin cazeum cu atelectazie distală. Leziunile endobronșice pot evolua în polip hiperplazic-inflamator sau în fibroză cu stenoză de bronhie. HRCT poate detecta leziunile traheobronșice și localiza stenoza. Afectarea căilor aeriene mici se vizualizează imagistic prin *pattern*-ul arborelui înmugurit (noduli centrolobulari mici și pereții bronșiolelor îngroșați).



1. Identificați leziunile vizibile pe radiografia toracică din *figura A*.
2. Apreciați modificările procesului după circa o lună, *figurile B, C*.
3. Indicați lista de diagnostic diferențial pentru sindromul radiologic pleural mixt.

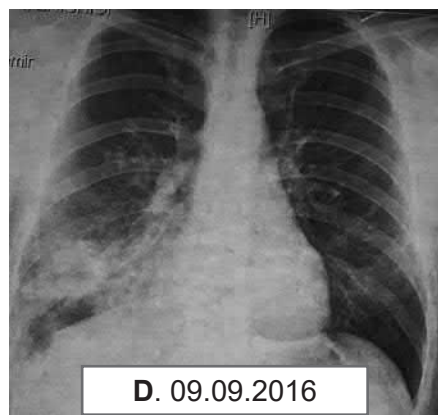
1. În câmpul pulmonar inferior drept sindrom radiologic pleural mixt, hidroaeric cu limita superioară a lichidului inferior de coasta V, segmentul anterior. Adiacent, consolidare pulmonară cu bronhogramă pozitivă. Accentuarea hilului pulmonar drept.

2. Film supraexpus. Progresare radiologică, lichidul ocupând hemitoracele drept inferior de coasta a doua. Deplasarea nesemnificativă a organelor mediastinului spre stânga.

3. Hidropneumotorace, empiem pleural (bacterian, tuberculos), abcesul pulmonar, stare după pulmon-/lobectomie, hernie diafragmatică.

### Caz clinic

Pacient 33 ani, HIV negativ, cu istoric de contact familial (soția bolnavă de TB) la adresare acuză debut treptat de câteva luni cu tuse productivă (expectorații mucopurulente în cantitate de 10 ml/24h), inapetență și pierdere ponderală. În spitalul de nivel secundar diagnosticat cu pneumonie comunitară LMD și LID (*figurile D, E*), indicat tratament antibacterian (necunoscut). Din lipsa efectului clinic, dar și imagistic (*figura A*), s-a solicitat chirurgul toracic, care stabilește diagnosticul de abces pulmonar cronic și indică ceftazidim. Starea cu deteriorare progresivă, apare dispneea mixtă mMRC 3, junghiul toracic, semnele fizice ale sindromului de revărsat pleural lichidian pe dreapta, se agravează impregnarea infecțioasă cu febră, leucocitoză ( $19,7 \times 10^9/l$ ) cu devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH 70 mm/h. Din spută s-a izolat *M.tuberculosis* sensibil la preparatele de linia I. Tabloul radiografic este prezentat în *figurile B, C*. Prin puncția cu ac gros a cavității pleurale pe dreapta evacuate 600 ml lichid purulent (*figura F*), care la examenul microbiologic a fost microscopic BAAR pozitiv, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, RIF sensibil, MGIT pozitiv, HRES sensibil. Tratament medicamentos finalizat cu vindecare peste 12 luni.



### Comentarii

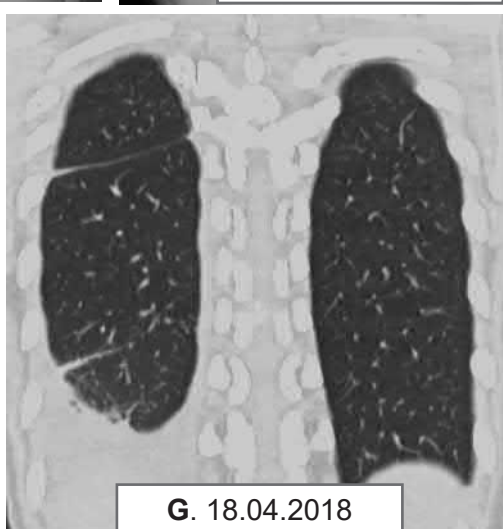
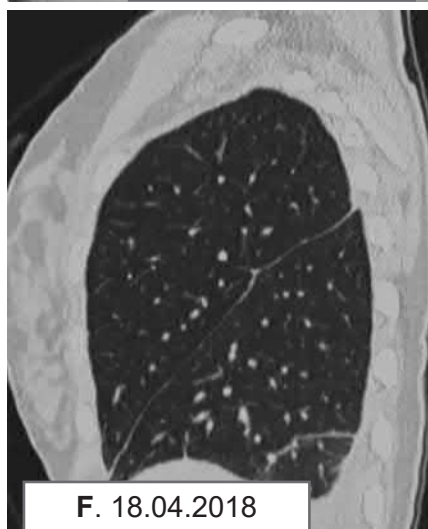
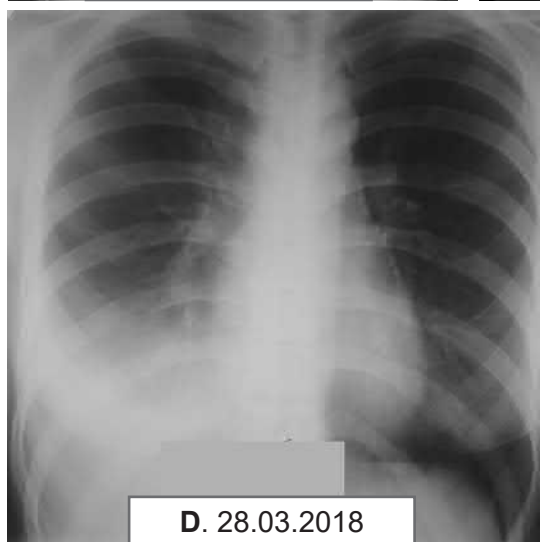
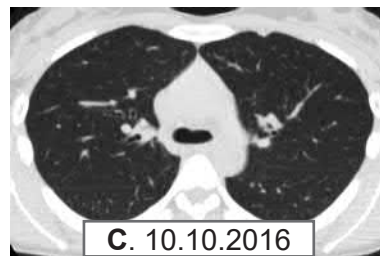
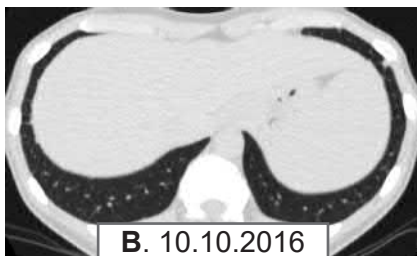
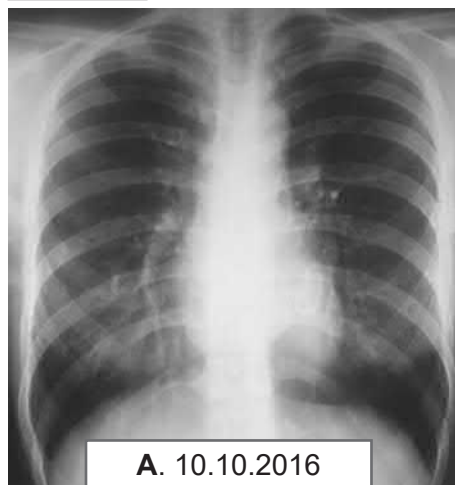
Empiemul pleural (pleurezie purulentă, piotorace, abces pleural) reprezintă colecția pleurală purulentă. Este o afecțiune gravă prin prisma sindromului septicotoxic cu pronostic vital sever. Empiemul este, de obicei, secundar infecțiilor din structurile anatomice alăturate, cum ar fi pneumoniile bacteriene, abcesul pulmonar, tuberculoza pulmonară, infarctele pulmonare infectate, bronșiectaziile.

Empiemul tuberculos rezultă din efracția colecției cazeoase localizate subpleural cu drenarea cazeumului în cavitatea pleurală. Mai rar, transmiterea infecției poate avea loc hematogen, în contextul unui proces tuberculos miliar. Tabloul clinic este dominat de sindromul toxicoinfecțios, junghi toracic și sindromul bronșic. Fistula bronhopleurală este o complicație frecventă a empiemelor tuberculoase, instalarea căreia se traduce prin expectorația unei cantități mari de spută purulentă cu apariția imaginii radiologice de colecție pleurală mixtă (piopneumotorace). Aspiratul pleural poate identifica atât micobacteria tuberculozei, cât și flora nespecifică asociată, mai frecvent stafilococi, streptococi, bacilul piocianic. În cazul în care empiemul tuberculos nu este

tratat în mod corespunzător, acesta poate perfora pleura parietală cu extinderea spre fasciile și mușchii peretelui toracic (*empyema necessitatis*) cu/sau fără destrucții osoase. CT toracică cu contrast este necesară pentru identificarea comunicării între cavitatea pleurală și peretele toracic, în cazul aplicării contrastului oferă imaginea tipică de pleură despicată.

Tratamentul antibacterian trebuie ajustat la spectrul de sensibilitate a agenților patogeni, inclusiv cei micobacterieni. Pentru prevenirea dezvoltării aderențelor pleurale masive este obligatorie drenarea cavității pleurale. În unele cazuri este necesară debridarea chirurgicală a pleurei cu îndepărtarea fizică a septurilor fibroase și a conținutului purulent al cavității pleurale. Se va opta pentru intervenții minim-invazive prin toracoscopie video-asistată. Decorticarea prin toracotomie este de preferat în empiemul cronic.

## CAZUL 40



1. Care este etiologia probabilă a nodulilor pulmonari subpleurali (*figura B*) la o pacientă de 22 ani?
2. Descrieți evoluția imagistică peste 2 ani (*figurile D-G*)?

1. Tuberculoză, sarcoidoză, îngroșări pleurale postinflamatorii.
2. Afectare pleurală: pleurezie, îngroșarea pleurei interlobare și a septurilor intersegmentare pe dreapta, aderențe spre pleură și fibrozarea sinusului costodiafragmatic drept.

#### *Caz clinic*

Pacientă de 22 ani, se prezintă la infecționist cu sindrom cataral și sindrom toxicoinfecțios moderat exprimate, debutate acut de 4 zile, interpretate ca și infecție respiratorie virală acută; tratamentul simptomatic neeficace. Ulterior se asociază junghiul toracic pe dreapta și astenia pronunțată. Radiografic (*figura D*) și ultrasonografic se atestă revărsatul pleural; evacuate 800 ml lichid limfocitar 100%, BAAR și GeneXpert MTB/Rif negativ. Retrospectiv, pe imaginile CT din 2016 (*figurile B și C*) se identifică 3 noduli subpleurali, subestimați la acel moment (HRCT efectuată în legătură cu o pneumonie comunitară LID).

În spitalizarea actuală antigenul urinar pentru *Streptococcus pneumoniae* pozitiv (+), urmează tratament antipneumococic. Între timp este confirmată tuberculoza prin microscopie și Xpert din spută, tulpină pansensibilă. Imagistic (*figurile D, E, F, G*) se atestă îngroșarea pleurei interlobare și a septurilor intersegmentare pe dreapta, aderențe spre pleură și fibrozarea sinusului costodiafragmatic drept. S-a inițiat tratamentul antituberculos cu toleranță bună a medicamentelor.

#### *Comentarii*

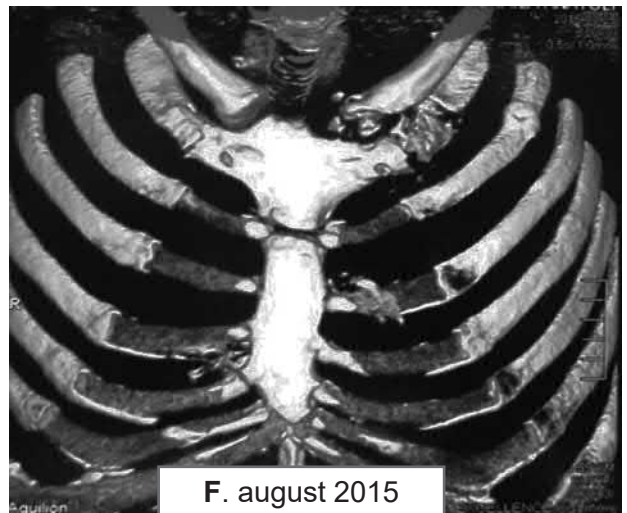
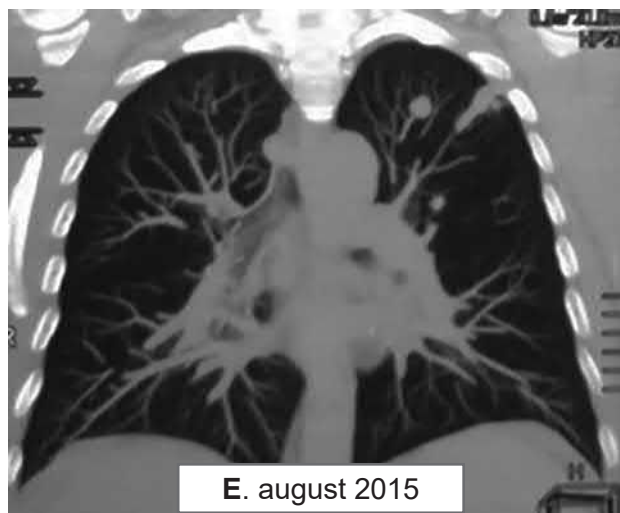
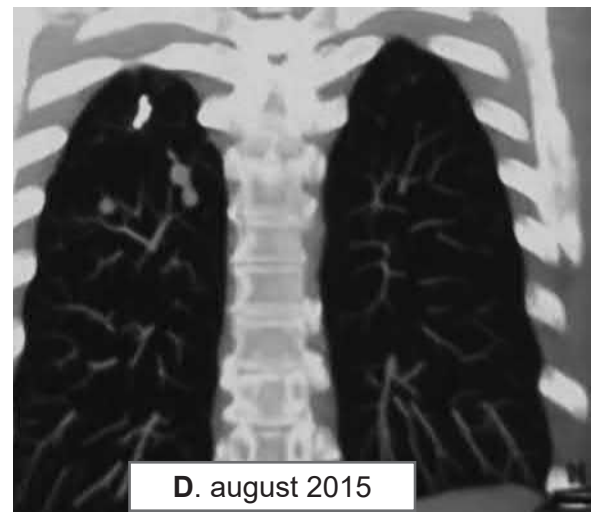
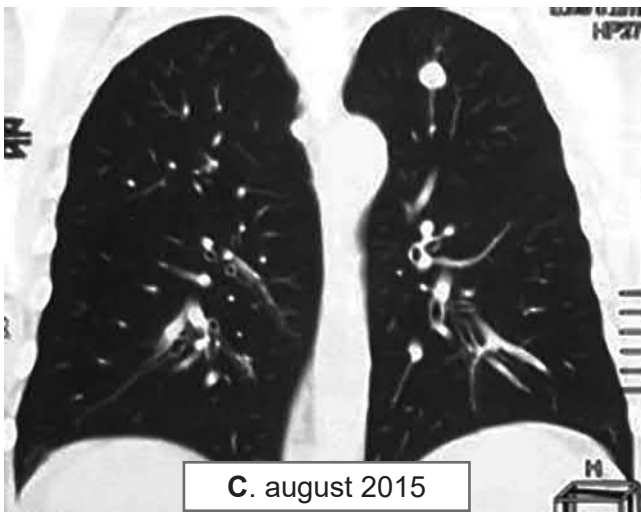
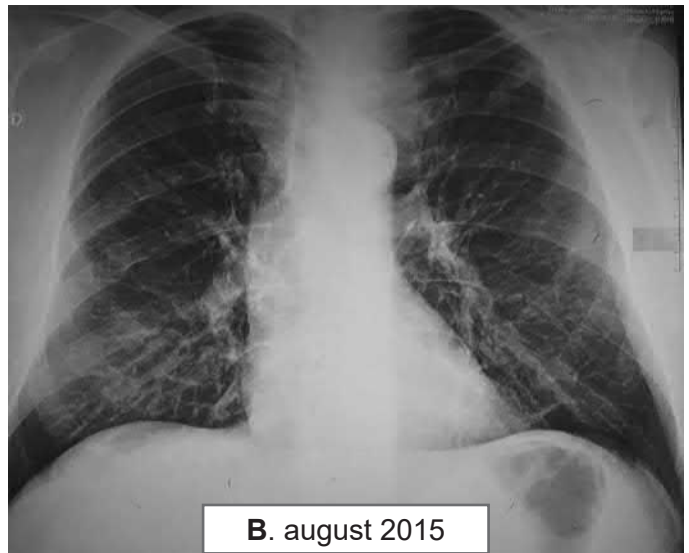
Majoritatea pacienților cu tuberculoză pleurală (85%) prezintă concomitent și modificări pulmonare identificate prin HRCT, altele decât sechelele posttuberculoase, cum ar fi, îngroșarea septurilor interlobulare, micronoduli subpleurali sau peribronhovasculari, indicând afectare limfatică regională. Însă, prezența nodulilor izolați, care se pot forma din confluarea unui grup de micronoduli, este considerată neinformativă, insuficientă pentru definirea tuberculozei pulmonare active (în lipsa confirmării microbiologice).

Răspândirea limfogenă este observată mai frecvent decât cea bronhogenă la pacienții tineri, anterior sănătoși, cu o ușoară predominanță a genului masculin. Nodulii subpleurali pot fi prima manifestare a tuberculozei, de regulă, fiind subestimați.





CAZUL 41



1. Descrieți modificările vizibile pe radiogramă.
2. Ce modificări se evidențiază suplimentar la CT toracică?
3. În care nosologii s-ar încadra leziunile pulmonare și osoase?

1. Opacități nodulare multiple, neomogene, cu contur flu, localizate în câmpul superior stâng, cu zone infiltrative în jur și în câmpul pulmonar mediu, cât și inferior drept.
2. CT toracică confirmă nodulii pulmonari în lobii superiori, detectează calcinate bilateral apical. Evidențiat un proces distructiv al articulațiilor sternoclaviculare și sternocostale I pe stânga.
3. Tuberculoză generalizată, neoplasm cu metastaze pulmonare și osoase.

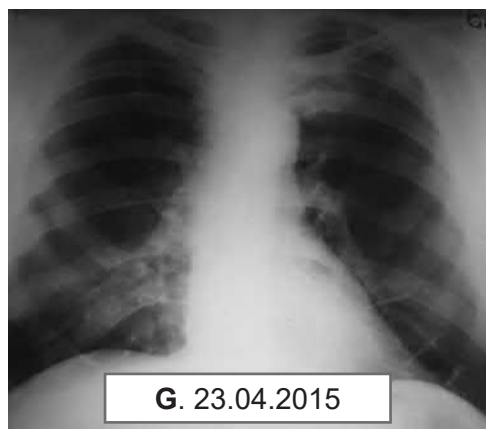
### Caz clinic

Pacient 55 ani, migrant, spitalizat pentru tuse cu expectorații mucopurulente, dispnee la efort fizic, disfonie, transpirații nocturne, astenie marcată, formațiune dureroasă fistulată la nivelul articulației sternoclaviculare stângi. Menționează apariția acestei tumefieri de 5 ani (din 2010), inițial indolore și cu țesut cutanat adiacent nemodificat. Ulterior (în 2013) s-a asociat disfonia. Solicită asistența medicului abia în aprilie 2015 pentru o fistulă la nivelul articulației sternoclaviculare stângi cu eliminarea unui lichid purulent dens. După excizia formațiunii s-a recomandat monoterapia cu o cefalosporină de generația I. Ulterior tumefierea țesuturilor moi reapărută în volum mai mare. Modificările pulmonare la radiografia din 23.04.2015 au fost subestimate (figura G).

În clinica de pneumologie este examinat în august 2015: microscopia sputei la BAAR negativ, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, rifampicin sensibil; la biopsia fistulei (figura H) se atestă țesut de granulație tuberculoasă, iar la examenul ORL - laringită cronică hipertrofică, prin care se explică disfonia. CT a relevat distrucția articulației sternoclaviculare.

A fost stabilit diagnosticul de tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală, articulației sternoclaviculare stânga, laringită cronică hipertrofică.

Particularitatea cazului: *omiterea examenului microbiologic la etapa de spitalizare raională* (atât la flora nespecifică, cât și pentru MBT) la un pacient cu modificări patologice pulmonare și osteoarticulare.



### Comentarii

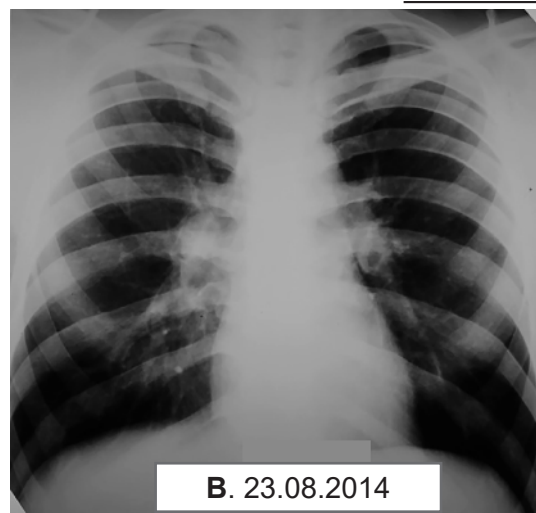
Implicarea sistemului osteoarticular are loc în 1-3% din totalul cazurilor de tuberculoză. Articulațiile solicitate gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale) sunt cele mai frecvent afectate. Principala cale de răspândire a infecției tuberculoase este cea hematogenă. Examenul fizic atestă o monoartrită cu semne locale ușoare și moderate (ce determină întâzieri semnificative de diagnostic): artralgie (diminuată în repaus), mobilitate articulară redusă prin durere și contractură musculară și semne generale de impregnare bacilară.

Examenul radiologic relevă osteoporoză periarticulară, eroziuni osoase periferice, diminuarea spațiului articular. În stadiile inițiale (sinovită și artrită) se determină demineralizarea periarticulară și eroziune subcondrală minimă, în stadii avansate (eroziuni și distrucții) - distrucții cartilajinoase complete; distrucții osoase importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate sau dislocate, mai rar, anchiloză fibroasă.

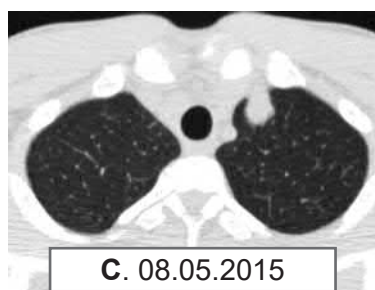
În lichidul sinovial numărul de leucocite este crescut, iar examenul microscopic, bacteriologic și prin teste moleculargenetice pentru *Mycobacterium tuberculosis* poate fi pozitiv; sensibilitatea acestor teste este mai mare în materialul bioptic din țesutul osos/articular.



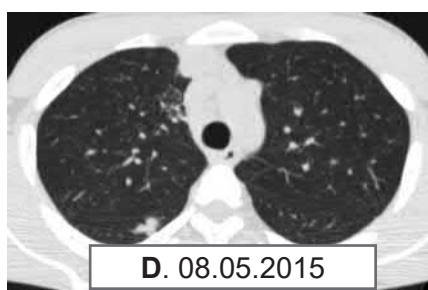
A. 23.05.2014



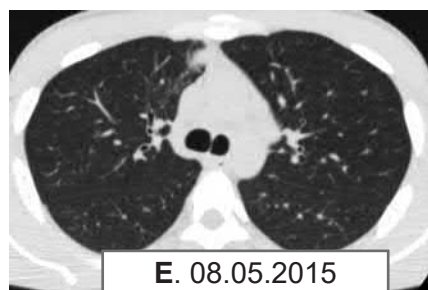
B. 23.08.2014



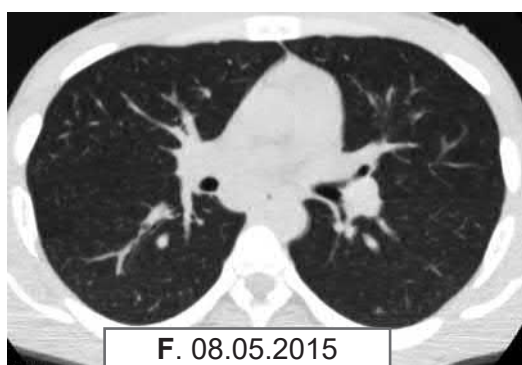
C. 08.05.2015



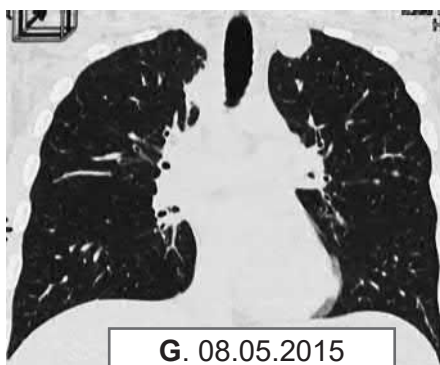
D. 08.05.2015



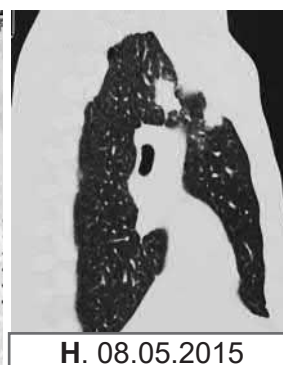
E. 08.05.2015



F. 08.05.2015



G. 08.05.2015



H. 08.05.2015

1. Descrieți modificările pe fragmentul de radiogramă din 23.05.2014 la un pacient HIV pozitiv. Care este evoluția la 3 luni (23.08.2014) de tratament antituberculos cu preparate de linia I?
2. Ce informație suplimentară oferă CT pulmonară?
3. Cu care nosologii se impune diagnosticul diferențial la un pacient imunocompromis?



1. *Figura A* - hilul drept indurat, astructurat, dilatat; în zona parahilară două calcinate mici parenchima-toase. *Figura B* - radiografia repetată la 3 luni de tratament antituberculos atestă adenopatie bilaterală cu aspect asimetric ( $D > S$ ), cu implicarea GL hilari, pe stânga cu hipertransparență determinată de necroza centrală. Bilateral se determină o nodulație fină și opacități confluențe în  $S_1$  dreapta.

2. HRCT toracică (*figurile C-H*) efectuată la aproximativ un an de la prima radiografie atestă multipli noduli centrolobulari tip sticlă mată difuz răspândiți (în  $S_1$  cu aspect de "ram înmugurit"), iar în segmentele 1 și 6 pe dreapta, segmentul 1 pe stânga prezente infiltrații polimorfe, cu margini neregulate. Se confirmă adenopatia hilară bilaterală (*figurile F, G*), dar și implicarea GL paraortali (*figura D*).

3. Infecțiile oportuniste (tuberculoză, fungi, etc.), neoplazii (limfoame, sarcomul Kaposi etc).

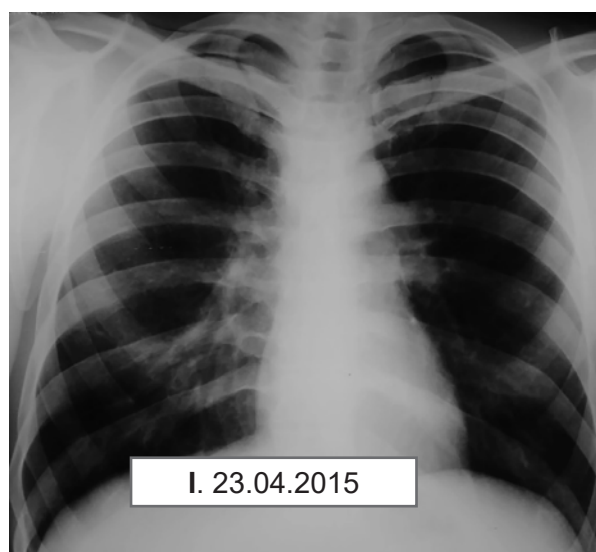
#### Caz clinic

Pacient 28 ani, fumător curent (IF 25 P/A), IMC  $19 \text{ kg/m}^2$ , cunoscut cu infecția HIV din 2009, dar TARV inițiat din 2014 (efavirenz, emtricitabină, tenofovir). În mai 2014 diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă segmentele 2,3,6 pe dreapta, BAAR negativ, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, RIF sensibil, BACTEC pozitiv, izoniazid rezistent. Urmează tratament antituberculos cu rifampicină, pirazinamidă, etambutol și streptomycină din mai 2014 până în aprilie 2015, când se adresează pentru apariția unor tumefieri dureroase laterocervical, supraclavicular și axilar pe dreapta. La ultrasonografia regiunii cervicale se determină pe dreapta GL hiperplaziată  $0,8-1,2 \text{ cm}$ , iar pe stânga - o formațiune lichidiană încapsulată. GL periferici laterocervicali, supraclaviculari, axilari măriți în dimensiuni, țesutul cutanat adiacent nemodificat. Efectuat drenajul GL supraclaviculari pe dreapta (*figura J*), eliminările purulente BAAR pozitiv, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, rifampicin sensibil, cultura negativă.  $CD_4$  325 celule  $/\text{mm}^3$ .

Pe radiografia toracelui (23/04/2015) la 12 luni de tratament antituberculos (*figura I*) persistă leziunile nodulare tip miliară, adenopatia hilară cu o ușoară regresie, lipsa semnelor de necroză pe stânga. HRCT toracică (08.05.2015) confirmă nodulația fină tip sticlă mată difuz răspândită bilateral, cu aspect de ram înmugurit în lobii superiori, dar și arii de consolidare, cu margini neregulate în  $S_{2,3,6}$  pe dreapta și  $S_1$  pe stânga. Microscopia sputei la BAAR pozitivă și cultura pe medii solide pozitivă. Cazul calificat ca și eșec terapeutic, inițiat tratament antituberculos după schemă individuală: ampicilină, levofloxacină, rifampicină, pirazinamidă, etambutol.

Diagnostic: tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală, limfadenită tuberculoasă hilară, mediastinală, cervicală, axilară bilaterală, monorezistență la izoniazidă. Infecție HIV simptomatică.

Calificat tratament încheiat la 10 luni de medicație antituberculoasă în schemă individuală.



### Comentarii

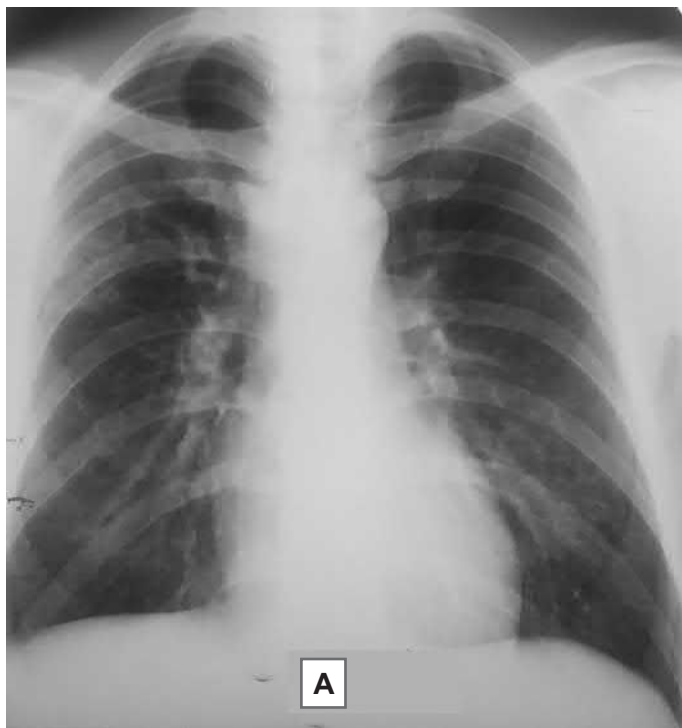
O interacțiune biologică complexă are loc între *M.tuberculosis* și HIV în gazda coinfectată, ceea ce cauzează progresarea ambelor patologii. *M.tuberculosis* amplifică replicarea HIV, accelerând evoluția infecției virale. Pe când virusul imunodeficienței umane dereglează producția IFN- $\gamma$  și determină progresia infecției TB latente.

Manifestările clinice sunt dependente de gradul de imunosupresie. La un nivel CD<sub>4</sub> peste 200 celule/mm<sup>3</sup> pot fi prezente leziuni pulmonare tipice, mai frecvent cavități, implicarea pleurală și a GL periferici. Odată cu diminuarea CD<sub>4</sub> sub 200 celule/mm<sup>3</sup>, are loc diseminarea hematogenă și limfatică a infecției tuberculoase, sunt caracteristice localizările "atipice" ale modificărilor pulmonare (opacități în câmpurile pulmonare inferioare, lipsa cavităților, *pattern* miliar, adenopatii hilare și mediastinale, revărsate pleurale și pericardice).

Pentru confirmarea tuberculozei sunt necesare examinarea clinică și confirmarea microbiologică a infecției tuberculoase prin examenul specimenelor relevante (pulmonare și extrapulmonare). La pacienții cu infecție diseminată sau cu imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturile.

În cazul, în care diagnosticul de tuberculoză rămâne neconfirmat, pentru a exclude infecțiile bacteriene nespecifice, de obicei, se administrează o cură de antibiotice cu spectru larg de acțiune. Dar, în general, confirmarea/infirmarea infecțiilor oportuniste (în primul rând fungice) și tumorilor asociate imunodeficienței este o sarcină foarte laborioasă și dificil de realizat în practica cotidiană.





1. Ce elemente patologice se observă pe radiografia din *figura A*, obținută la un bolnav HIV pozitiv diagnosticat cu tuberculoză?
2. Ce formă clinică de tuberculoză suspectați la un imunocompromis cu leziuni pulmonare (*figura A*), formațiune în fosa axilară dreaptă (*figura B*) și istoric de scaune moi frecvente?
3. Care este patogenia acestei forme de tuberculoză?

1. O zonă de consolidare neomogenă în S<sub>2-3</sub> pe dreapta. Multiple opacități nodulare și reticulo-nodulare în S<sub>4-5</sub> bilateral.
2. Tuberculoza diseminată cu afectare pulmonară, intestinală și de ganglioni limfatici.
3. Tuberculoza diseminată se dezvoltă prin răspândirea hematogenă sau/și limfogenă a micobacteriilor tuberculoase dintr-un focar pulmonar sau extrapulmonar.

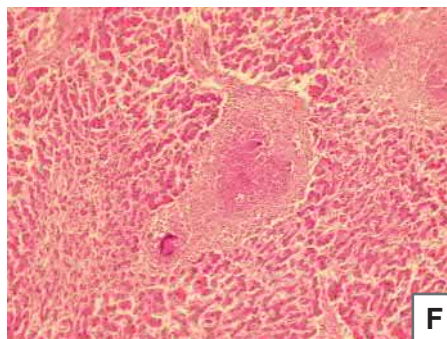
### Caz clinic

Pacient 38 ani, nefumător, examinat pentru tuse productivă, dispnee, astenie marcată, subfebrilitate, dureri în regiunea GL măriți (submandibulari, cervicali și axilari), scaune moi, toate instalate de aproximativ o lună. Patru luni anterior internării diagnosticat cu infecția HIV (CD<sub>4</sub> 50 celule/mm<sup>3</sup>), aflat în tratament antiretroviral. La examenul obiectiv cașectic (IMC 15 kg/m<sup>2</sup>), ganglioni limfatici cervicali, submandibulari și axilari (*figura B*) măriți în volum, unii fluctuanți, cu țesut cutanat adiacent nemodificat, dureroși la palpare. Efectuată excizia GL axilari (*figura C*) cu examinare histologică și bacteriologică.



Auscultativ murmur vezicular și unice raluri crepitante pe dreapta. Examenul radiologic toracic a evidențiat modificările din *figura A*. Forma diseminată de tuberculoză a fost confirmată prin rezultate pozitive în microscopia la BAAR, Xpert MTB/RIF, culturi MGIT și LJ pentru toate probele colectate de spută, aspirat din ganglioni limfatici, masele fecale și urină.

Testele de sensibilitate la medicamente au confirmat un *pattern* pre-XDR de rezistență (HRESEtoLfx). Inițiat tratament antituberculos (Mfx 0,4, Cm 1,0, Lzd 0,6, Imp 2,0, Z 1,2, Cs 0,5, Amx/Clv 2,0) și asigurată drenarea GL supurați. Pe tratament leziunile pulmonare s-au menținut, conversia sputei nefiind atinsă, decesul la 9 luni de la inițierea tratamentului din progresarea tuberculozei. Necropsia a confirmat tuberculoza generalizată cu implicare pulmonară, GL, ficat (*figurile D-F*) și intestin.

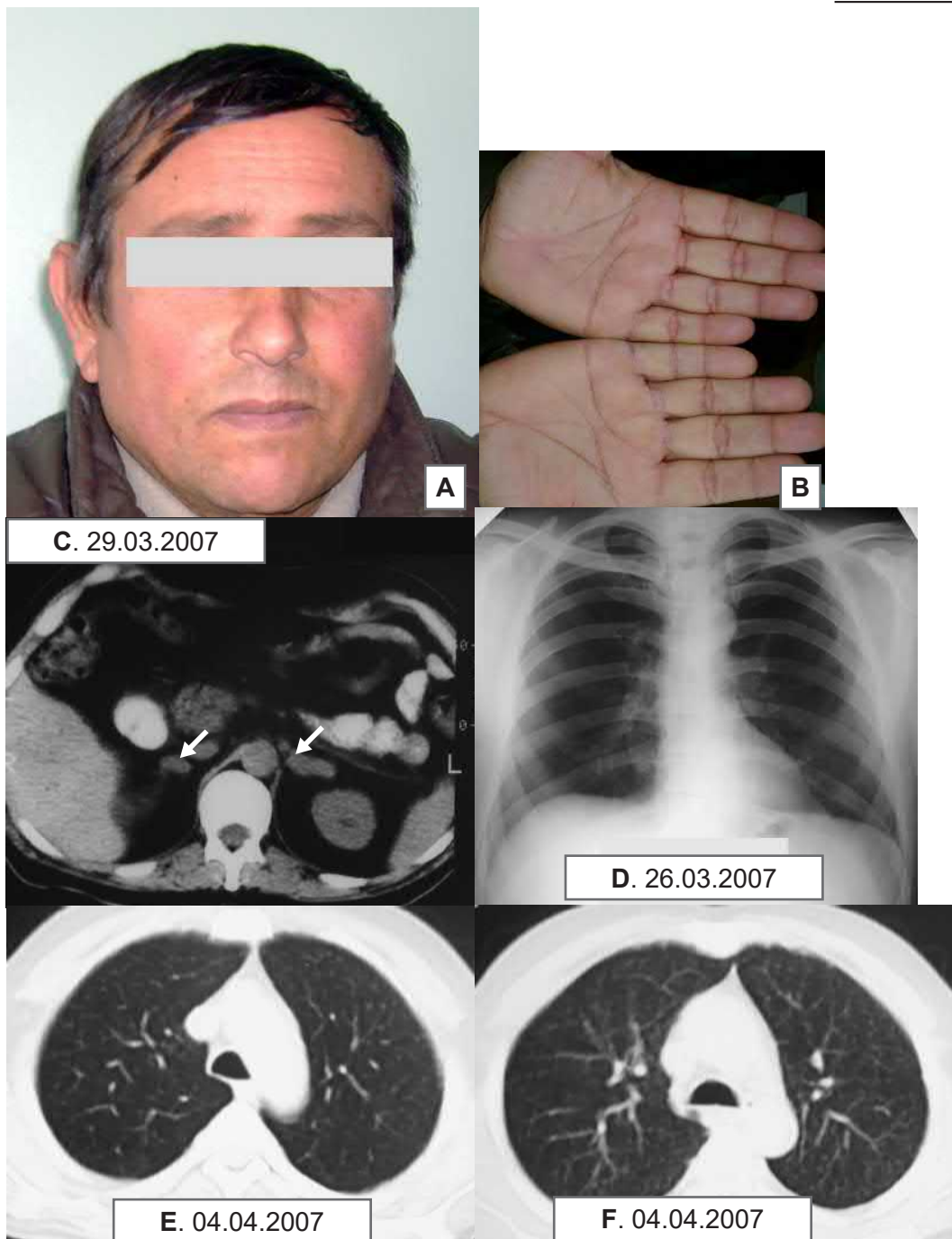


D, E - Aspect macroscopic al ficatului cu tuberculoză miliară: multipli noduli difuz răspândiți (vizualizați pe suprafața ficatului și în secțiune), culoare cenușie-gălbuie, dimensiuni 0.2-0.5 cm.  
 F - Aspect histopatologic al țesutului hepatic: granuloame tuberculoase evidențiate prin necroza cazeoasă centrală cu unice celule gigante Langhans și celule epitelioid discrete la periferie.  
 Colorație hematoxilină-eozină, x400.  
 (Din colecția profesor Vladimir Vataman)

### *Comentarii*

Tuberculoza diseminată este o formă clinică a tuberculozei cauzată de răspândirea limfohematogenă masivă a infecției tuberculoase. Diseminarea poate avea loc atât în cadrul episodului de tuberculoză primară, cât și drept manifestare a tuberculozei secundare (postprimare). În literatură sunt utilizați mai mulți termeni ce denumesc aceeași formă a bolii, care vin să sublinieze anumite particularități de prezentare sau evoluție - diseminată, generalizată, hematogenă, miliară. Diseminarea poate avea loc la nivelul unui singur organ (< 5%) sau a mai multor organe, inclusiv la nivel cerebral.

Formele diseminate de boală constituie 1,5-5% din toate cazurile de tuberculoză, cu un risc sporit de apariție la persoanele imunocompromise din HIV, diabet, insuficiență renală terminală, transplant, malignități și la copiii sub 5 ani, la persoanele subnutrite. TB diseminată poate cauza o rată majoră a decesului asociată cu întârzierea tratamentului antituberculos; inițierea precoce a tratamentului adecvat reduce rata letalității sub 10%.



1. Ce modificări patologice pun în evidență imaginile din *figurile A, B*?
2. Ce investigație este prezentată în *figura C* și ce reprezintă structurile marcate prin săgeți?
3. Considerând modificările prezentate în *figurile A-C* la un pacient cu hipotensiune arterială, care este cel mai probabil diagnostic?
4. Descrieți leziunile imagistice din *figurile C-F* și cel mai probabil diagnostic etiologic al insuficienței corticopurarenaliene la un pacient cu astfel de leziuni imagistice.

1. Hiperpigmentarea tegumentelor cu un aspect intens bronzat al feței și al pliurilor de flexie ale palmelor.
2. CT abdominală cu mărirea în dimensiuni a glandelor suprarenale (mai pronunțat pe stânga).
3. Insuficiența corticosuprarenaliană (boala Addison).
4. Radiografia toracelui (D) în incidență posteroanterioară se prezintă cu aspect normal. CT cutiei toracice secțiuni axiale (grosime 10 mm) la nivelul arcului aortei (E) și bifurcației traheii (F) în fereastra parenchimatooasă prezintă bilateral multipli noduli tip sticlă mată cu distribuție centrolobulară și aspect de ram înmugurit, semne sugestive pentru o infecție, etiologia tuberculoasă fiind cea mai probabilă. Afectarea suprarenalelor la pacienții cu tuberculoză este suspectată la apariția semnelor și simptomelor de insuficiență corticosuprarenaliană.

### Caz clinic

Pacient de 51 ani, șofer pe ambulanță, internat în secția chirurgie în martie 2007 cu suspjecție de abdomen acut. Primele manifestări clinice apărute de 6 luni prin inapetență, astenie, scăderea capacității de muncă, grețuri, dureri abdominale tranzitorii, rareori însoțite de vome, toate fiind atribuite acutizărilor de colecistită din litiază biliară. Menționată scăderea ponderală 5 kg în ultimul an, precum și pigmentarea tegumentelor (în special, zonele mai expuse la soare: mâini și față) și a pliurilor de flexie ale palmelor, coatelor, mucoasei bucale (*figurile A, B*). La internare prezenta dureri abdominale difuze, mai intense în epigastru și hipocondrul drept, greață, vome repetate și diaree. Obiectiv, subponderal (IMC 17 kg/m<sup>2</sup>), tegumente hiperpigmentate, TA 90/60 mmHg, puls tahicardic 100 /min, oligurie. Testele biochimice au evidențiat un dezechilibru electrolitic sever (potasiu 7,1 mmol/l, sodiu 118 mmol/l) și insuficiență renală (ureea 18 mmol/l, creatinina 210 μmol/l, rata filtrării glomerulare 38 ml/min). Suspectată insuficiența corticosuprarenaliană cronică, care a fost confirmată prin dozarea cortizolului seric bazal 136 nmol/l (N 213-660 nmol/l). Inițiat tratamentul pentru corecția diselectrolitemiei și de substituție cu doze mari de hidrocortizon (125 mg/zi, apoi în descreștere). Mai dificilă s-a dovedit confirmarea diagnosticului etiologic al insuficienței corticosuprarenale primare. USG abdominală nu a identificat modificări ale rinichilor sau suprarenalelor. CT abdominală a determinat două formațiuni de volum (*figura C* - săgeți) în proiecția glandelor suprarenale (pe dreapta 1,5 x 1,0 cm, pe stânga 2,5 x 1,2 cm), etiologia tuberculoasă sau metastatică fiind cele mai probabile. Examinarea endoscopică a tractului gastrointestinal, ultrasonografia tiroidei și a prostatei nu au determinat modificări patologice.

Tuberculoza suprarenaliană frecvent este asociată unui proces activ pulmonar, renal sau peritoneal. Deși radiografia toracelui nu a pus în evidență leziuni pulmonare, la examinarea prin computer tomografie pulmonară s-a determinat un *pattern* nodular cu distribuție centrolobulară; menționăm și aspectul de tip "ram înmugurit". Lipsa tusei și a sputei a făcut mai dificilă confirmarea bacteriologică a infecției tuberculoase. Examenul urinei la BAAR a fost pozitiv, iar cultura pe mediu solid a identificat *M.tuberculosis* sensibil la antituberculoasele de linia I.

### Comentarii

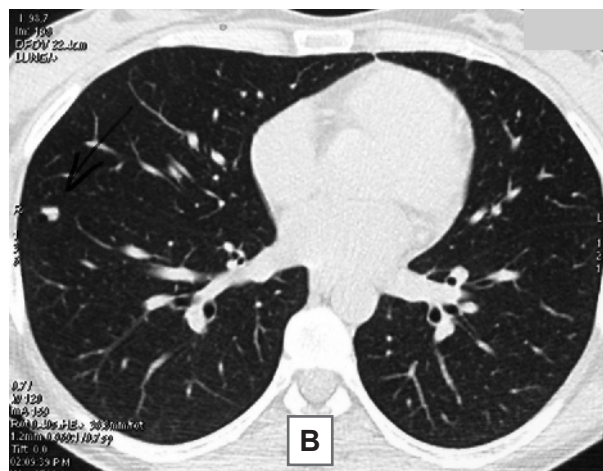
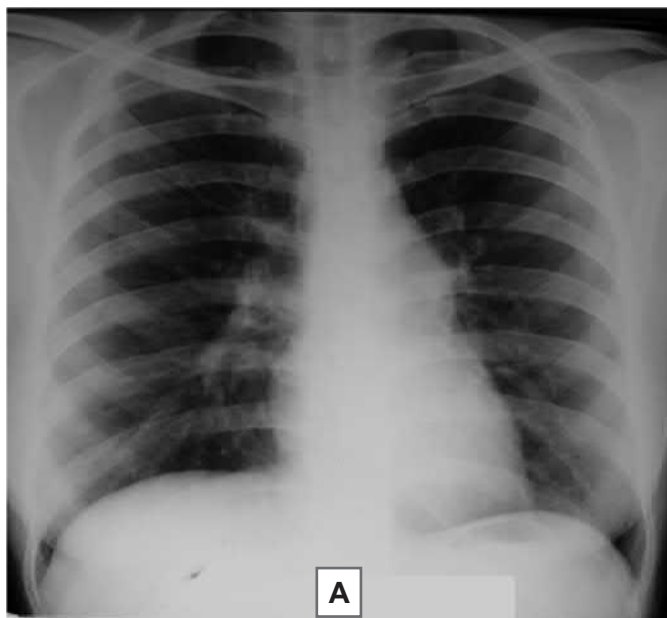
În structura etiologică a insuficienței corticosuprarenaliene primare sunt evidențiate următoarele cauze: autoimună (80%), tuberculoza suprarenaliană (10%), adrenoleucodistrofia (6%) și un grup de afecțiuni mai rare: amiloidoza, hemoragii și infarcte adrenale, sarcoidoza, metastaze, hemocromatoza, iatrogenia. În țările în curs de dezvoltare, cu o incidență sporită a tuberculozei, boala Addison de etiologie tuberculoasă cuprinde un procent mai mare (20-30%).

Răspândirea infecției tuberculoase la glandele suprarenale are loc pe cale hematogenă. Infecția asimptomatică nu este o raritate, manifestările clinice pot deveni evidente după câțiva ani. Implicarea suprarenalelor a fost descrisă în 6% printre pacienții cu tuberculoză activă. Utilizarea pe scară largă a tomografiilor computerizate a permis o diagnosticare mai exactă a leziunilor glandelor suprarenale în tuberculoză. Se determină afectarea atât a stratului cortical, cât și a celui medular. Glandele suprarenale morfologic apar mărite în dimensiuni, atingând masa de 28 g, în normă fiind 4-10 g. Majoritatea pacienților cu boală activă sau recent dobândită (< 2 ani) au implicarea bilaterală a suprarenalelor, în timp ce calcificarea și atrofia sunt semne de o infecție suportată. Semnele clinice de insuficiență corticosuprarenaliană apar la o destrucție de 90% din glande.

În funcție de durata și severitatea insuficienței suprarenaliene, manifestările clinice variază de la oboseală cronică ușoară până la șocul fulminant, asociat cu o destrucție acută a glandelor. Tetradă manifestărilor clinice obligatorii pentru boală include: pigmentarea tegumentelor și mucoaselor, hipotensiune arterială, astenie neuromusculară, tulburări gastrointestinale (greață, vomă, diaree, anorexie, pierdere ponderală 10-15 kg, pseudoabdomen acut) agravate de stres, de schimbări de temperatură, efort fizic. Hiperpigmentarea prezintă în 60-100% cazuri poate fi importantă, cu o colorație maro a tegumentelor, sau cu un aspect bronzat. Intensitatea pigmentării este direct proporțională cu evoluția bolii (diminuează la ameliorarea bolii, se intensifică la agravarea bolii). Pentru stabilirea diagnosticului este necesară confirmarea de laborator a hipocorticismului (dozarea cortizolului plasmatic, dozarea aldosteronului plasmatic și urinar, dozarea cortizolului liber în urina pe 24 h, ACTH plasmatic bazal, teste funcționale de stimulare cu ACTH, ionograma). Diselectrolitemia se caracterizează prin potasiu crescut și micșorarea sodiului, clorului.

Pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană primară necesită tratament de substituție pentru corecția deficitului de glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Creșterea insuficientă a dozei de steroizi pentru terapia de substituție poate duce la apariția crizei suprarenaliene. Chimioterapia antituberculoasă nu pare să restabilească funcția în cazurile de tuberculoză suprarenaliană cu manifestări clinice severe. Se va ține cont și de efectul rifampicinei asupra metabolismului glucocorticosteroidilor.





1. Descrieți modificările de pe radiogramă.
2. Descrieți modificările de pe imaginea HRCT pulmonară și HRCT cerebrală.
3. Ce modificări se atestă la RMN cerebrală?

1. Radiograma fără modificări patologice.
2. Pe dreapta nodul pulmonar solitar sub 1 *cm*, omogen, margini clare, contur lobulat, fără noduli sateliți (mai probabilă etiologia benignă). Hidrocefalie marcată și multiple formațiuni cu diametrul până la 2 *cm* în regiunea frontală și parietală bilateral.
3. În regiunea emisferei cerebeloase pe stânga o leziune extinsă, cu efect de masă, cu multiple centre hipodense.

#### *Caz clinic*

Pacientă 24 ani, internată într-o clinică chirurgicală cu febră 39-40°C, dureri lombare, inapetență și pierdere ponderală. Operată pentru un abces retroperitoneal pe dreapta, care la examenul histologic a demonstrat o masă de țesut adipos, conjunctiv, fibrozat și hialinoză cu multiple calcinate.

Peste 3 luni a fost drenat repetat spațiul retroperitoneal. La examenul histologic a fost evidențiată mezadenita tuberculoasă. Radiografia cutiei toracice a fost apreciată ca și normală. Doar la CT toracică a fost evidențiată afectarea tuberculoasă.

Pacienta a fost transferată în serviciul de pneumologie și inițiat tratamentul cu 5 medicamente antituberculoase de linia I-a. La a 39-a zi de tratament antituberculos apar dureri violente în regiunea cervicală și occipitală pe dreapta. CT cerebrală a evidențiat o formațiune de volum în fosa posterioară, cu dimensiunile 35 x 30 *mm* și densitatea 32 *UH* (sporește la 42 *UH* după administrarea de contrast). Semnalate edemul țesutului adiacent și compresia ventriculului IV, precum și multiple zone hipodense cu diametrul până la 18 *mm* în regiunea parietală bilateral. Specialiștii în imagistică au sugerat abcesul cerebral cu diseminare.

Tomografia prin RMN a evidențiat în regiunea vermisului și emisferei cerebeloase pe stânga o leziune extinsă cu antrenarea ventriculului IV, cu efect de masă asupra punții și mezencefalului. Leziunea se încadra în masă granulomatoasă cu multiple centre necrotice, lichefiate. Astfel, a fost sugerată afectarea cerebrală tuberculoasă - conglomerat de abcese la nivelul fosei posterioare și diseminare corticosubcorticală. LCR se prezenta incolor, cu 27 celule/*ml* (limfocite 100%), cu glucoza 2,7 *mmol/l*, proteina 0,5 *g/l*. Examenul sputei prin microscopie la BAAR și cultura prin metoda MGIT au fost negative. Examenul la infecția HIV de asemenea a fost negativ.

Pe fondalul tratamentului specific și simptomatic starea pacientei s-a ameliorat. Radiografia toracelui peste 43 zile de tratament rămânea fără modificări. Pacienta a fost externată după 2,5 luni de tratament în staționar pentru a continua tratamentul antituberculos, faza intensivă la domiciliu. Însă peste 4 săptămâni starea pacientei s-a agravat din nou. Cefaleea a devenit mai exprimată, au apărut sindromul cerebelos și semnele de hidrocefalie ocluzivă. A fost internată în secția neurochirurgie. S-a efectuat decompresia fosei posterioare și înlăturarea tuberculomului intracerebelar al emisferei stângi.

La această etapă LCR demonstrează 159 celule/*ml* (84% neutrofile și 16% limfocite), proteină 1,2 *g/l*. Analiza histologică a fragmentelor a demonstrat țesut cerebelos cu necroză cazeoasă inflamatorie tuberculoasă.

Pacienta revine în clinica ftizipneumologie în stare generală satisfăcătoare. S-a continuat tratamentul specific cu cinci preparate (de linia I). Tomografia prin RMN în dinamică (2 luni după operație) a arătat diminuarea numerică și dimensională a focarelor patologice la nivelul creierului și cerebelului. Radiografia toracelui se prezenta fără modificări. Pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare pentru faza de continuare a tratamentului specific.

#### *Comentarii*

Afectarea SNC este cea mai importantă dintre toate formele de TB extrapulmonară. Dintre toate formele de TB a SNC cea mai frecventă este meningita tuberculoasă, tuberculomului revenindu-i 15-30% din ele. Fiind mai frecvente la copii și tineri, tuberculoamele cerebrale au localizarea tipică în trunchiul cerebral și în cerebel. Pot fi solitare sau multiple.

Tuberculoamele constituie 2-12% din toate neoformațiunile cerebrale. Stabilirea diagnosticului de tuberculom cerebral adeseori este dificilă. Semnele de focar și de hipertensiune intracraniană mai des determină clinicianul să suspecteze o tumoră. Dificultățile de diagnosticare sunt determinate și de faptul că tuberculomul

are o evoluție cronică, de multe ori asimptomatică. Astfel că, adeseori se confirmă doar la examenul histologic - necroptic sau la cercetarea materialului înlăturat chirurgical.

Tuberculomul cerebral reprezintă un nodul ferm granulomatos (granulom cu celule limfoide, epitelioid, celule gigante), nevascularizat, care poate atinge 2-8 cm în diametru. De regulă, este bine delimitat de țesutul adiacent, care la rândul său este compresionat, edemațiat. În centrul tuberculomului poate fi o zonă de necroză - o substanță cazeoasă, ocazional o masă groasă, purulentă, în care pot fi evidențiați bacilii tuberculoși. Mico-bacteriile ajung în SNC hematogen.

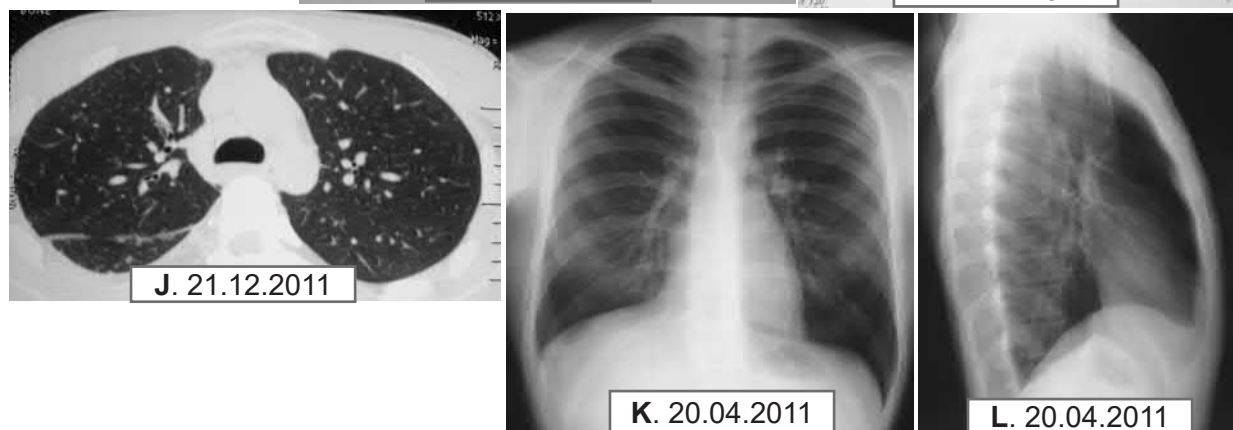
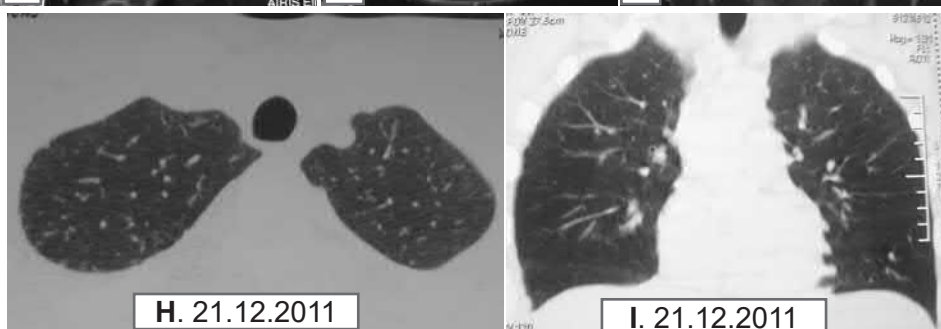
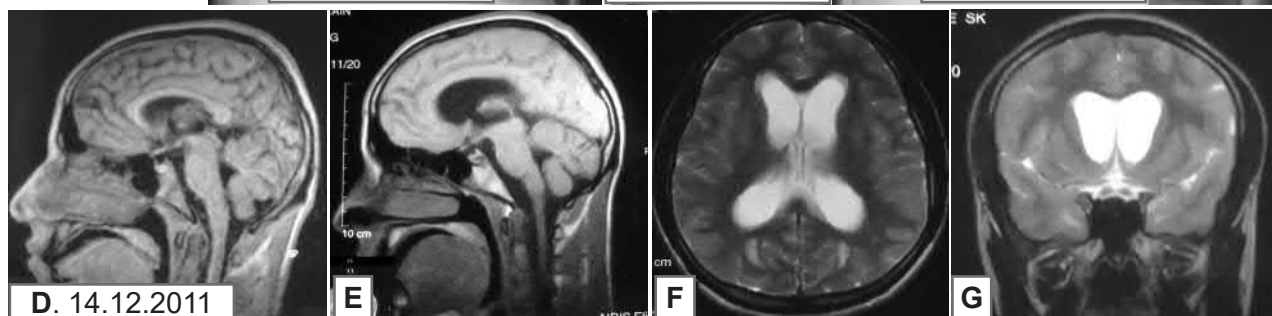
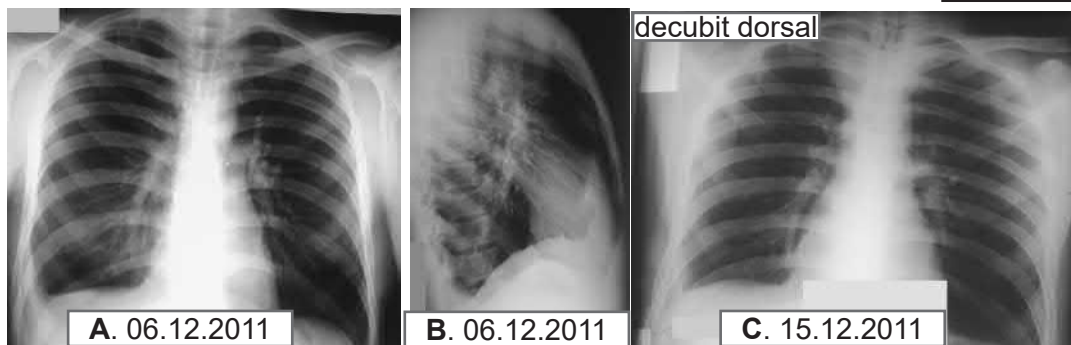
Manifestările clinice ale tuberculomului cerebral sunt variate și nespecifice. Deseori pacienții se adresează cu simptome din hipertensiune cerebrală (astenie, inhibiție, cefalee, grețuri, vomă) sau deficit motor, instalate treptat - în 1-2 luni, până la un an. Simptomele neurologice ale tuberculomului cerebral sunt determinate de localizare. Semnele de tuberculoză pulmonară la acești pacienți deseori sunt discrete, iar în circa 2/3 cazuri sunt lipsă. În 50% cazuri radiografia toracică este normală, sau poate demonstra sechele posttuberculoase. Unii pacienți pot prezenta antecedente de TB pulmonară. Parametrii LCR, de asemenea, nu de fiecare dată sunt modificați.

Evoluția tuberculomului este lent progresivă, necroza cazeoasă se poate răspândi, determinând encefalita purulentă și meningita. Adeseori neformațiunea bacilară este descoperită ocazional la necropsie.

La CT tuberculomul se prezintă ca o masă rotundă ori lobulată de o densitate joasă sau înaltă, care, după administrarea substanței de contrast, determină o opacitate intensă omogenă sau inelară. Are un perete neregulat de grosime variată. Edemul țesutului adiacent este de la moderat până la pronunțat.

Semnul "țintei", anterior considerat patognomonic pentru tuberculom, definește opacitatea inelară cu o calcificare centrală (în interiorul inelului), care se accentuează postcontrastare.

Mortalitatea în tuberculoamele cerebrale depășește 10%.



1. Ce modificări patologice se observă pe radiogramele din 06.12.2011 la un pacient de 20 ani?
2. Ce modificări suplimentare apar pe radiograma din 15.12.2011 și care ar fi geneza acestora?
3. Descrieți imaginile obținute la RMN cerebrală. Coroborate cu manifestările toracice și semnele meningiene pozitive ce etiologie sugerează?
4. Care a fost indicația pentru HRCT pulmonară și ce leziuni suplimentare s-au evidențiat?
5. Evaluați dinamica imagistică a leziunilor identificate la radiografie peste 4,5 luni.

1. Pleurezie mică pe dreapta cu acumularea lichidului preponderent în sinusul costodiafragmatic anterior, pătrunderea lichidului în scizura oblică și cea orizontală. Calcinat mici la nivelul hilurilor pulmonare.

2. Lărgirea opacității mediastinului superior cu apariția unei opacități triunghiulare în lobul superior drept paravertebral. În decubit dorsal se atestă lărgirea umbrelor mediastinale, comparativ cu radiografia în incidență PA, iar în acest caz, dilatarea asimetrică a mediastinului superior este determinată de deplasarea (în decubitus) lichidului pleural cu acumulare apicală.

3. Edem cerebral difuz, îngustarea spațiilor subarahnoidiene convexitale și dilatarea hidrocefalică a ventriculilor laterali și III (fără semne de stenozare a ductului Silvian) asociată cu imbibitiție lichidiană transependimară moderată. Structurile mediane fără deplasare, modificări de focar intracerebrale absente. Meningoencefalita tuberculoasă.

4. Cele mai frecvente forme de diseminare hematogenă extrapulmonară sunt meningita tuberculoasă și pleurezia tuberculoasă, care se determină mai des la pacienții cu tuberculoză pulmonară miliară, diseminată sau cavitară. La radiografia toracelui nu au fost identificate modificări infiltrative sau cavitare, motiv pentru care a fost indicată HRCT pulmonară, care a vizualizat multipli noduli pulmonari, mai numeroși în lobi superiori, cu distribuție centrolobulară, subpleurală, periscizurală. Pleurezia este în volum mai mic, dar la fel se acumulează apical paravertebral.

5. Evoluție pozitivă cu reducere evidentă a volumului pleureziei (sinusul costodiafragmatic posterior este liber) și nu au apărut infiltrații pulmonare.

#### *Caz clinic*

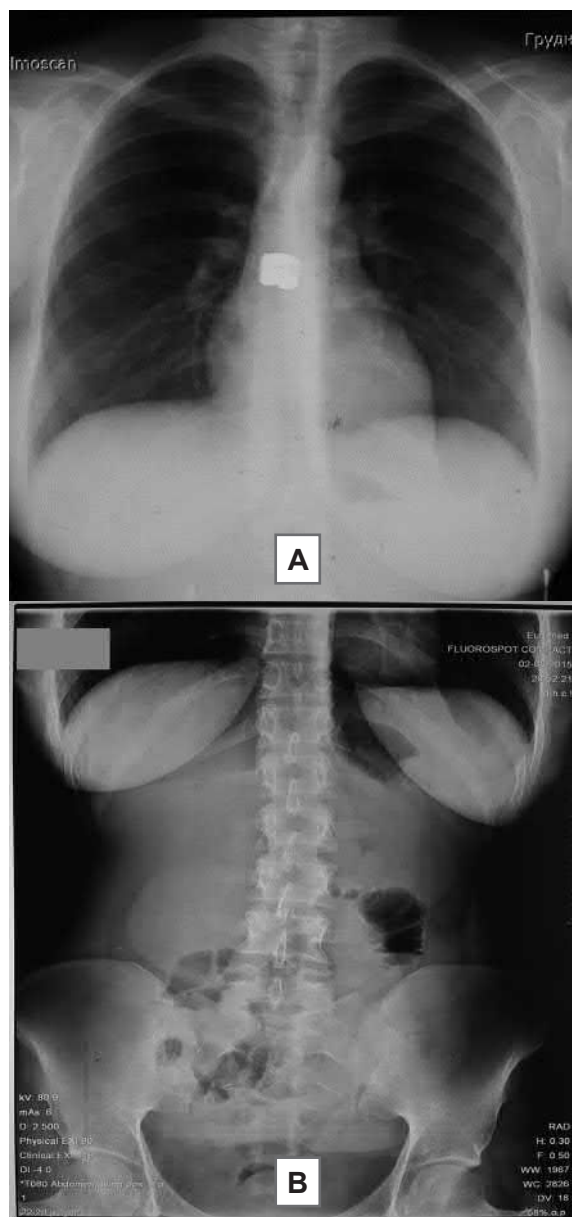
Pacient 20 ani, a fost spitalizat în spitalul de nivel secundar în perioada 30 noiembrie - 4 decembrie 2011 cu un sindrom de impregnare infecțioasă pronunțată (febră 40°C, cefalee, episoade de dezorientare, de confuzie), tuse rară, junghi toracic pe dreapta. Diagnosticat cu pneumonie LID complicată cu pleurezie și administrate peniciline. Pe fondalul tratamentului antibacterian starea pacientului se agravează cu intensificarea cefaleei, apariția vertijului, halucinațiilor vizuale și auditive. Neurologic identificat sindromul meningian. RMN cerebrală a constatat edemul cerebral difuz, îngustarea spațiilor subarahnoidiene convexitale și dilatarea hidrocefalică a ventriculilor laterali și III. Examenul LCR a atestat semne ale meningitei purulente, repetat peste 2 săptămâni - ale meningitei seroase. Prin metoda culturală în LCR a fost identificată micobacteria tuberculozei pansensibilă.

#### *Comentarii*

Meningita tuberculoasă rezultă din localizarea procesului în straturile superficiale ale substanței cerebrale, în plexurile coroide și în foițele meningeale. Se descriu: meningita complicând TB primară sau miliară, meningita complicând TB secundară, meningita aparent primitivă.

Simptomatologia meningitei este nespecifică și înșelătoare inițial, datorită multiplelor sale variante clinice. Debutul meningitei este precedat de un prodrom (de la o săptămână până la o lună), în care se pot observa modificări de caracter, bolnavul fiind febril, acuză cefalee și o serie de tulburări digestive: inapetență, vărsături și constipație. Mai apar și o serie de tulburări neurologice, printre care hiperestezia cutanată și musculară. Perioada de stare se caracterizează prin accentuarea simptomelor inițiale plus sindroame de focar neurologic. Cefaleea persistă în mod constant, cu sediul frontooccipital și nu cedează la analgezice. Perioada finală este dominată de manifestările encefalitei (pareze, plegii centrale) și instalarea comei meningeale.





1. Ce afecțiuni presupuneți la o pacientă de 26 ani (cezariană efectuată cu 30 zile anterior adresării) cu dureri în hipogastru, subfebrilitate și astenie?
2. Ce examene sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului?



1. Salpingită, pelvioperitonită.
2. Histerosalpingografia, laparoscopia diagnostică cu prelevate la flora specifică și nespecifică, examen histologic.

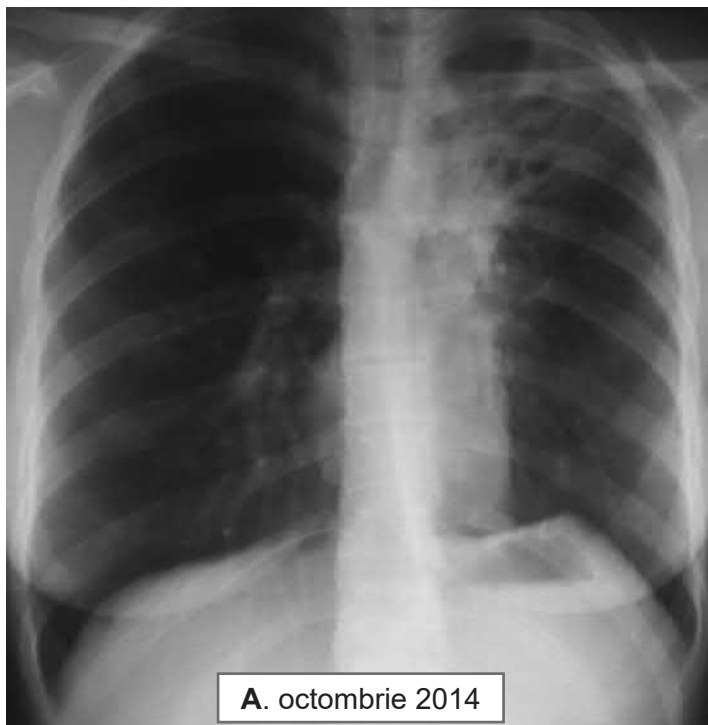
#### *Caz clinic*

Pacientă 26 ani, la a 30-a zi *postpartum* (naștere prin cezariană, copil sănătos) prezintă febră 39°C, dureri pronunțate în hipogastru, astenie marcată. A fost spitalizată în serviciul ginecologie pentru endometrită acută, pelvioperitonită acută. Efectuată laparoscopia diagnostică cu tubectomie unilaterală, ulterior laparotomie cu histerectomie totală cu anexectomie pe dreapta. Histologic constatat un proces infiltrativ granulomatos în anexa dreaptă. Examenele pentru *M.tuberculosis* (microscopie, GeneXpert MTB/Rif, cultura pe medii lichide și solide) din spută, urină, eliminări vaginale, mase fecale au fost negative. Tratament antituberculos 4HREZ + 6HRE (probabil, imposibilitatea monitorizării microbiologice a eficacității tratamentului a impus extinderea duratei).

#### *Comentarii*

TB organelor genitale feminine este secundară tuberculozei pulmonare, rareori renale, gastrointestinale sau osteoarticulare, calea de răspândire fiind preponderent hematogenă și limfogenă. În același timp, sunt descrise cazuri rare de salpingită tuberculoasă izolată, patogenia acesteia fiind controversată.

Un debut insidios (de câteva luni sau ani) cu scădere ponderală, astenie pronunțată, subfebrilitate, dureri de intensitate ușoară sau moderată în hipogastru, istoric de infertilitate primară (fără o cauză aparentă la examenul clinic) poate sugera diagnosticul de tuberculoză genitală. Cea mai frecventă localizare este în trompele uterine și în endometriu. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară biopsia sau efectuarea culturilor la MBT din prelevate obținute prin dilatare și chiuretaj. Sunt cunoscute 2 forme morfologice de salpingită tuberculoasă: 1) exsudativă - trompele uterine sunt mărite în dimensiuni, mobile, conțin o cantitate mare de cazeum; 2) productiv-adezivă - vizualizată mai frecvent prin laparoscopie/laparotomie, cu trompele uterine împânzite de granuloame cazeoase, fiind aderente la organele adiacente. Vindecarea rezultă în fibroză și calcificări.



1. Descrieți leziunile vizibile pe radiograma toracică.
2. Descrieți leziunile vizibile la urografia intravenoasă.
3. Care sunt principiile de tratament în tuberculoza urogenitală?

1. Lobul superior pe stânga micșorat în volum cu modificări fibrotice grosiere (tracțiunea traheii, ascensionarea și deformarea hilului pe stânga) și infiltrații peribronhovasculare.
2. Rinichii de formă și localizare obișnuită. Ureterele contrastate cu stricturi fiziologice.
3. Tratamentul de bază este cel medicamentos cu scheme terapeutice bazate pe spectrul sensibilității *M.tuberculosis*. Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor de rinichi distrus total sau plastiei de microcist, fiind indicat după încheierea tratamentului medicamentos.

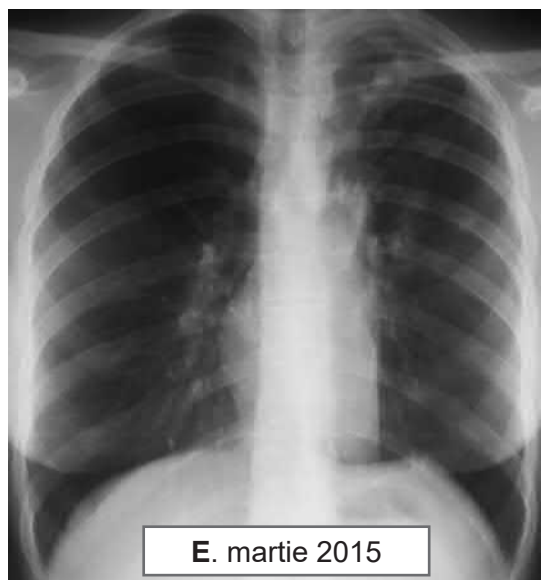
#### Caz clinic

Pacientă 20 ani, nefumătoare, din contact cu tatăl bolnav de TB MDR (decedat 3 ani anterior), care *nu fusese investigată ca și contact*. Prezintă de aproximativ 2 luni tuse cu expectorații mucopurulente (25 ml/24h), junghi toracic pe stânga, febră până la 38,5°C, transpirații nocturne, inapetență, pierdere ponderală (4 kg în ultimele 3-4 luni) și astenie generală. Subponderală (IMC 18 kg/m<sup>2</sup>), fără antecedente patologice. La auscultație s-au evidențiat raluri ronflante și sibilante subclavicular pe stânga. În examenele de laborator s-a notat, în mod repetat, piurie sterilă.

Efectuat examenul bacteriologic al sputei pentru MBT (microscopia BAAR pozitivă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent, BACTEC pozitiv, HRSEto rezistent) și urină (BAAR negativ, cultura LJ pozitiv, HRSEto rezistent).

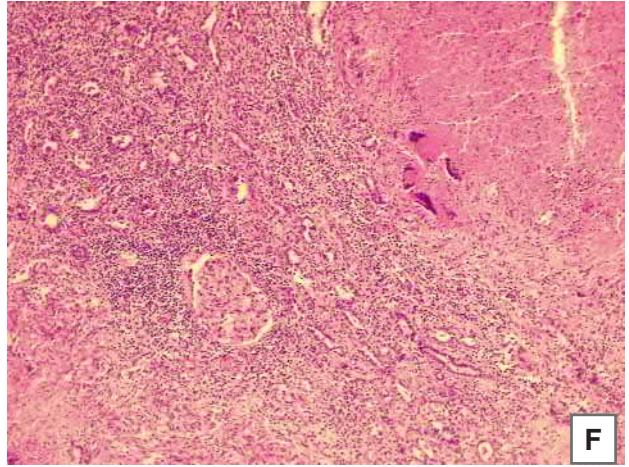
Tratamentul standard pentru TB MDR cu asocierea etambutolului tolerat satisfăcător. Dinamica clinică la 5 luni de tratament - pozitivă: afebrilă, diminuarea intensității tusei, reducerea expectorațiilor, spor în greutate 5 kg. Evoluția radiologică (*figura E*) pozitivă prin resorbția elementelor infiltrative. Conversia culturii urinei la 3 luni.

După 21 luni de tratament constatată vindecarea.



#### Comentarii

Tuberculoza urogenitală constituie 15-40% dintre toate cazurile de tuberculoză extrarrespiratorie. Afectarea renală adesea este asimptomatică în stadiile inițiale sau confundată cu o infecție bacteriană a căilor urinare, etiologia tuberculoasă fiind sugerată de lipsa efectului în urma tratamentului antibacterian. Progresia lentă a procesului inflamator granulomatos fără răsunet clinic, duce la diagnosticarea tardivă a bolii, uneori, în faza de destrucție sau autoamputare renală unilaterală. Odată cu progresia bolii, pacientul poate prezenta disurie, hematurie, nicturie și durere lombară. Rareori bolnavii se prezintă în stadiul de insuficiență renală. Infecția



Tuberculoză renală.  
 În câmpul vizual marginea unui granulom, prezentat prin material amorf de mase necrotice (\*), cu o zonă periferică inflamatorie din celule epitelioidoide, celule gigante Langhans (săgeți) și infiltrat limfoplasmocitar. Colorație hematoxilină-eozină, x100.  
 (Din colecția profesor Vladimir Vataman)

tuberculoasă renală poate descinde către uretere și vezica urinară, cauzând diferit grad de obstrucție ureterală sau microcist. Afectarea prostatei, epididimului sau testiculelor este mai puțin frecventă. La femei, afectarea trompelor uterine și endometrului poate duce la dureri lombare, tulburări menstruale și infertilitate.

Piuria sterilă (prezența leucocitelor în urină în absența infecției bacteriene) este un semn sugestiv pentru TB urogenitală. Radiografia abdominală nativă poate prezenta calcificări ale rinichilor sau altor componente ale căilor urogenitale (de exemplu, prostata). Diagnosticul se stabilește în baza modificărilor imagistice la urografia intravenoasă (UIV) sau CT cu contrast și a rezultatelor examenului bacteriologic al urinei la MBT.

În circa 90% cazuri, TB renală prezintă modificări la UIV. Se poate prezenta sub 2 forme: pielonefritică (imagistic hipoperfuzie și dilatarea totală/parțială a sistemului calice bazinet) și pseudotumorală. În cazul formei pseudotumorale sunt descrise o serie de modificări imagistice incipiente (secreția întârziată și concentrația redusă a substanței de contrast; eroziunea papilei și nișa tuberculoasă; amputarea calicelor sănătoase), precum și un șir de leziuni avansate (contururile șterse ale papilelor și calicelor afectate; opacifierea neomogenă a calicelor, datorată nodulilor tuberculoși și ulcerățiilor prezente pe mucoasa lor; stenozări ale tijelor caliceale secundare, dilatarea globuloasă a calicelor secundare în formă de "floare de margaretă").

La CT în stadiile inițiale se depistează necroză papilară (unică sau multiplă) cu caliectazii inegale. Progresiv, leziunile evoluează spre stricturi multifocale, ce pot afecta orice porțiune a sistemului colector, hidronefroză focală sau generalizată, îngroșarea pereților sistemului colector, atenuare redusă a parenchimului renal, în fazele finale subțierea parenchimului renal cu calcificări distrofice ale întregului rinichi "rinichi mortar".





Din colecția conferențiar universitar Mircea Bețiu

1. Considerând confirmarea histopatologică a originii tuberculoase a leziunilor cutanate faciale (*figurile A-B*) și trunculare (*figurile C-D*) în acest caz, care este forma de tuberculoză cutanată?
2. Enumerați formele clinice de tuberculoză cutanată.
3. Care sunt factorii ce determină manifestările clinice în tuberculoza cutanată?
4. Numiți mecanismele atingerii cutanate tuberculoase.



1. Lupusul vulgar (LV). Este o formă severă de TB a pielii, mai des afectând fața, cu formare de aglomerări roșii-maronii de noduli în derm cu progresie periferică și atrofie centrală, ce cauzează ulcerări și cicatrici, eventual distrugerea cartilajului la nivelul locațiilor implicate.

2. Șancrul tuberculos primar, tuberculoza verucoasă, lupus vulgar, tuberculoza miliară acută, goma tuberculoasă (abces tuberculos metastatic), scrofuloderma, tuberculoza orificială, *lichen scrofulosorum*, tuberculide papulonecrotice, eritemul indurat Bazin.

3. Tuberculoza cutanată are un tablou clinic polimorf, dependent de locul de inoculare, de calea de infectare, de statutul imun al pacientului și, nu în ultimul rând, de virulența micobacteriană.

4. Tuberculoza cutanată poate fi determinată atât prin inocularea directă a agentului infecțios, așa cum se întâmplă în șancrul tuberculos primar și în TB verucoasă, cât și prin răspândirea endogenă, pe cale hematologică, pe cale limfatică, prin continuitate sau prin autoinoculare. Răspândirea pe cale hematogenă sau limfatică este întâlnită în LV, TB miliară acută, goma tuberculoasă. Scrofuloderma și TB orificială sunt determinate prin infecția din aproape în aproape de la un focar de vecinătate de la nivelul ganglionilor limfatici sau oaselor și, respectiv, al orificiilor nazal, bucal sau anal. *Tuberculidele* reprezintă o categorie specială și heterogenă de tuberculoză cutanată, paucibacilară, întâlnită la indivizii cu grad înalt de hipersensibilitate la *Mycobacterium tuberculosis*, și asociată cu infecție tuberculoasă activă. Tabloul lor clinic este polimorf, incluzând formele: *lichen scrofulosorum*, tuberculide papulonecrotice, eritemul indurat Bazin. Absența bacililor se poate explica fie prin distrugerea rapidă a micobacteriilor, fie prin faptul că la nivelul pielii ajung numai antigenele acestora.

#### Comentarii

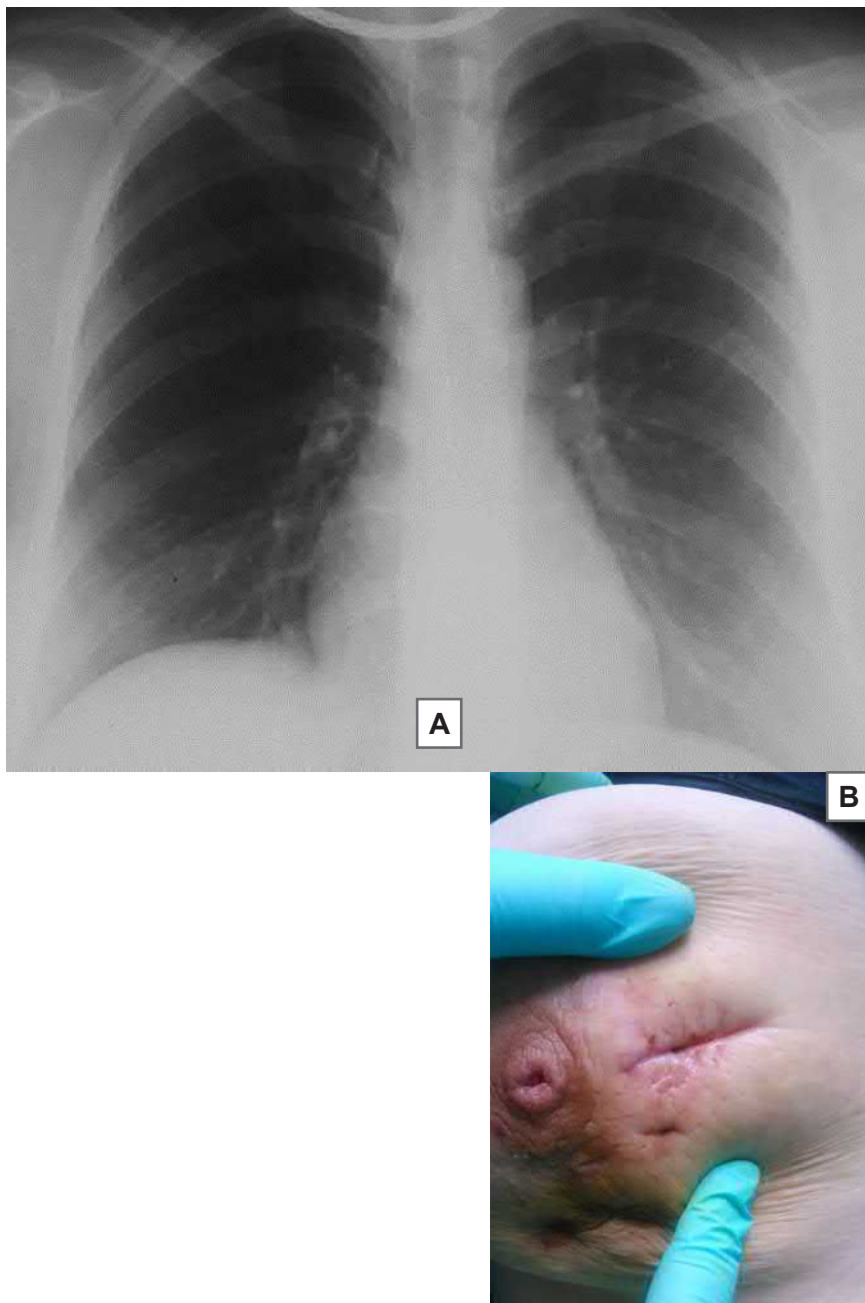
TB cutanată rămâne o afecțiune rară (1-2% din formele extrapulmonare de TB), dar care ridică probleme semnificative de diagnostic și tratament, în cadrul unui spectru larg de forme clinice. Principalii agenți etiologici ai TB cutanate sunt *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* și, uneori, bacilul Calmette-Guerin.

Formele *multibacilare*, în care MBT poate fi detectată ușor în țesutul cutanat, cum ar fi șancrul tuberculos primar, scrofuloderma, tuberculoza orificială, tuberculoza miliară acută și goma tuberculoasă, pot fi diagnosticate cu mai multă ușurință prin examene microbiologice. Detectarea MBT în leziuni prin metode culturale sau biomoleculare reprezintă standardul de aur pentru determinarea infecției active și permite diferențierea de alte micobacterioze, precum și stabilirea sensibilității la antibiotice. În schimb, în formele *paucibacilare*, în care bacilii sunt rari sau chiar absenți la examenul histopatologic și care includ tuberculoza verucoasă, lupusul vulgar, eritemul indurat Bazin, lichenul scrofulosorum și tuberculidele papulonecrotice, diagnosticul etiologic este dificil, mai ales în absența unor focare interne active de tuberculoză.

O modificare histopatologică caracteristică în TB cutanată este granulomul tuberculoid (*cazul 3*). Deși granulomul tuberculoid este o descoperire frecventă în tuberculoza cutanată, detectarea lor nu confirmă prezența TB, iar absența lor nu exclude diagnosticul. Lepra, sifilisul terțiar, rosacea granulomatoasă, infecțiile fungice profunde și alte afecțiuni, la fel, pot să prezinte granulom tuberculoid. Granuloamele clasice din sarcoidoză diferă de granulomul tuberculoid: tind să fie mai circumscrise, prezintă mai puține celule inflamatorii periferice (așa-numitele "granuloame goale") și mai rar prezintă necroză cazeoasă centrală.

Lupus vulgaris este o formă cronică și progresivă de TB cutanată, mai des post-primară, la persoanele cu imunitate moderată/ridicată împotriva MBT. Apare fie prin extindere directă dintr-un focar subiacent de TB, fie prin răspândire limfatică/hematogenă. De asemenea, a fost raportată ca o complicație rară a vaccinării BCG sau a TB inoculare (șancrului primar).

Manifestările sunt variabile. Tipul de placă clasică începe ca o colecție de papule discrete, roșii-maronii, care se coagulează ulterior pentru a forma o placă asimptomatică, ce crește treptat periferic pentru a ajunge la o dimensiune de 0,5-10 cm și dezvoltă rezolvare centrală și atrofie. Granițele pot fi serpiginose sau verucoase. Există și forme hipertrofice, ulcerative și vegetative ale LV. Leziunile secundar infectate pot prezenta o eliminare seropurulentă și cruste. Distribuția leziunilor este de regulă pe cap și gât, mai rar, la nivelul extremităților inferioare sau feselor. În lipsa tratamentului antituberculos leziunile din LV persistă, placile pot crește la dimensiuni enorme, iar ulcerarea și distrugerea țesuturilor subiacente (nas, urechi, buzele) pot provoca o desfigurare severă.



1. Care este lista de diagnostic diferențial la o pacientă de 30 ani cu zone de indurație la nivelul glandei mamare drepte, sensibile la palpare, cu hiperemie locală și limfadenopatie axilară omolaterală? (*figura B* - stare după abcesectomie).
2. Numiți formele clinice ale mastitei tuberculoase.
3. Care sunt factorii de risc pentru mastita tuberculoasă?

1. Cancerul de glandă mamară, mastita cu celule plasmaticice, abcesul periareolar, tuberculoza, mastita granulomatoasă idiopatică, mai rar, ar putea fi cazul unor infecții fungice (actinomicoza, blastomicoza).
2. Forme clinice ale mastitei tuberculoase: nodulară, diseminată, sclerozantă, obliterantă și miliară acută.
3. Vârsta reproductivă, multiparitatea și infecția HIV.

### Caz clinic

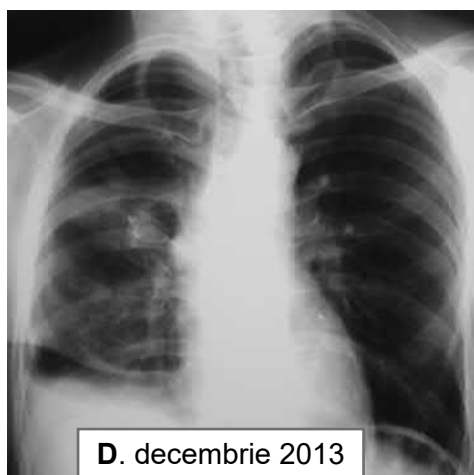
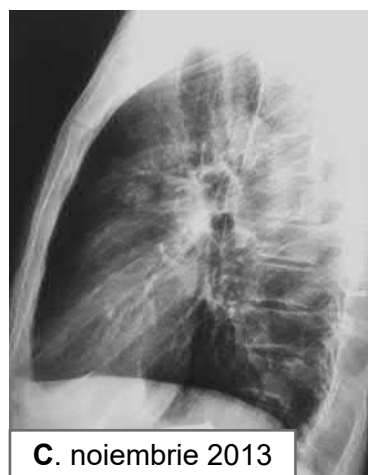
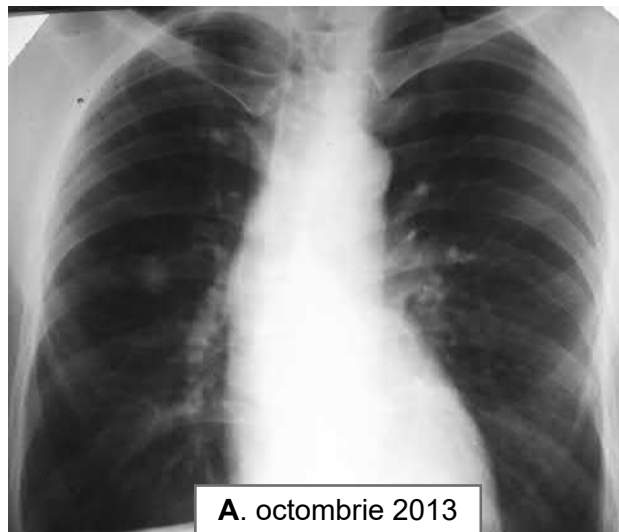
Pacientă de 30 ani, anterior sănătoasă, HIV negativă, nulipară, se adresează la medicul ginecolog pentru dureri pronunțate și edem al glandei mamare pe dreapta; antibioterapia empirică fără ameliorare. Spitalizată cu diagnosticul de mastită acută nelactogenă pe dreapta, faza de abcedare și organizare. Practicată abcesectomia sectorială a glandei mamare pe dreapta; histologic confirmat procesul tuberculos. Examenul radiologic al cutiei toracice (*figura A*) fără modificări patologice.

Inițiat tratament antituberculos cu HREZ. La 10 zile de la inițiere apar două focare noi cu semne de fluctuație, în cadranele III și IV, complicate cu fistule – eliminări minime purulente (*figura B*). Prelevatele din fistule la microscopie BAAR, GeneXpert MTB/Rif și culturi cu rezultate negative.

### Comentarii

Tuberculoza glandei mamare este o formă rară de boală (aproximativ 0,1% din toate patologiile glandei mamare), având o frecvență mai mare (circa 4%) în țările endemice. De obicei, este unilaterală. Călea de grefare a infecției tuberculoase în țesutul mamar poate fi hematogenă, limfatică, prin extinderea directă de la peretele toracic, ganglionii limfatici axilari sau prin inoculare la nivelul tegumentului lezat. Sunt descrise mai multe forme de mastită tuberculoasă: nodulară (masă circumscrișă, indoloră, cu limite regulate, creștere lentă), diseminată (focare multiple cu tegumentele adiacente îngroșate, cu posibile ulcerări), sclerozantă (predomină fibroza extinsă, mai frecvent dezvoltată la femeile în etate), obliterantă (infecția ducturilor lactifere, care produce proliferarea și fibroza marcată epitelială și periductală; ducturile apar obliterare, formând spații chistice) și miliară acută (parte a tuberculozei miliare generalizate). Ultimele două forme sunt cazuistice. Mamografia și ecografia nu demonstrează modificări specifice pentru mamita tuberculoasă. Diagnosticul este confirmat prin examen histologic - prezența granuloamelor cazeoase. Evoluția este spre fistulizare, iar eliminările sunt paucibacilare. Tratamentul constă în ablația formațiunii, asociată cu medicație antituberculoasă.





1. Ce modificări observați la radiografiile toracice din *figurile A-B* la un pacient de 52 ani?
2. În contextul imaginii pacientului (*figura E*) și a radiografiei toracice repetate (*figura D*), ce intervenție chirurgicală suspectați?
3. Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru concretizarea diagnosticului în asemenea leziuni?



1. Nodul pulmonar solitar pe dreapta: opacitate nodulară intensă în spațiul intercostal 3 (*figurile A, B*), localizată în lobul superior drept, segmentul 3 (*figura C*).

2. Pacientul prezintă sutură postoperatorie după toracotomie anterolaterală. Se poate presupune toracotomia pentru rezecția formațiunii nodulare din LSD. Radiografia din *figura D* atestă modificări postoperatorii cu elevarea hemidiafragmului drept, cu prezența suturilor metalice și semnelor de consolidare a parenchimului pulmonar periscizural, dar și opacitatea dată de plica cutanată (iese din câmpul pulmonar).

3. CT toracic, PET-CT, VATS cu biopsie pulmonară, examen microbiologic al sputei (pentru bacterii, fungi, micobacterii), examenul histologic completat cu examene microbiologice în piesa rezecată (colorație Ziehl-Neelsen, teste moleculargenetice) și examen imunohistochimic.

#### Caz clinic

Pacientul de 52 ani, cu antecedente de ulcer gastric perforat operat (sutura) și cu migrație de muncă în Rusia 5 ani anterior. Cu 2 luni în urmă (octombrie) radiografia toracelui, prilejuită de un accident rutier, a evidențiat un nodul pulmonar pe dreapta (*figurile A-C*). A urmat spitalizarea în serviciul oncologic cu toracotomie și rezecția formațiunii 2 x 2 cm din LSD (în noiembrie), care la examenul histologic a prezentat modificări sugestive de tuberculoză infiltrativă. Pacientul redirecționat în clinica de fiziopneumologie (decembrie) pentru tratamentul antituberculos (2HREZ/4HR).

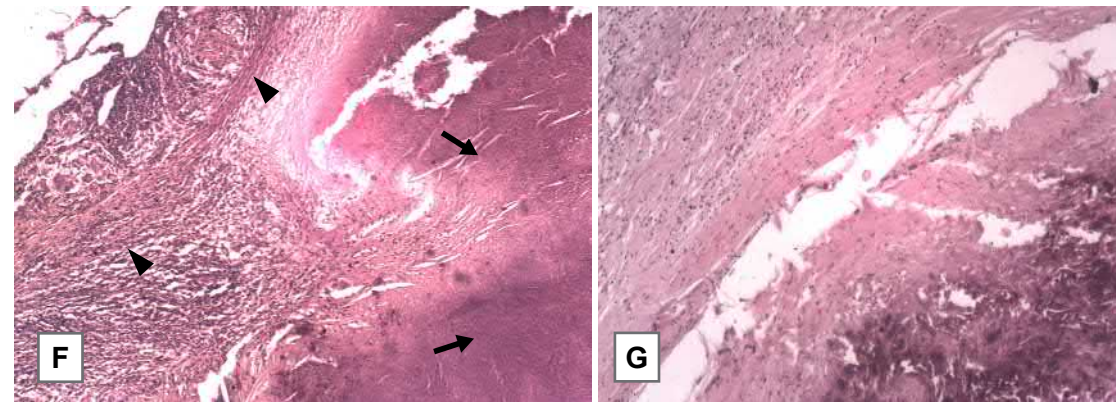
#### Comentarii

Nodul pulmonar solitar (NPS) este un termen folosit pentru a defini opacitatea de la nivelul parenchimului pulmonar, de regulă rotundă, omogenă, bine delimitată, cu un diametru sub 3 cm, nefiind însoțită de alte modificări imagistice la nivel toracic. Cel mai des NPS este descoperit întâmplător la un examen radiologic.

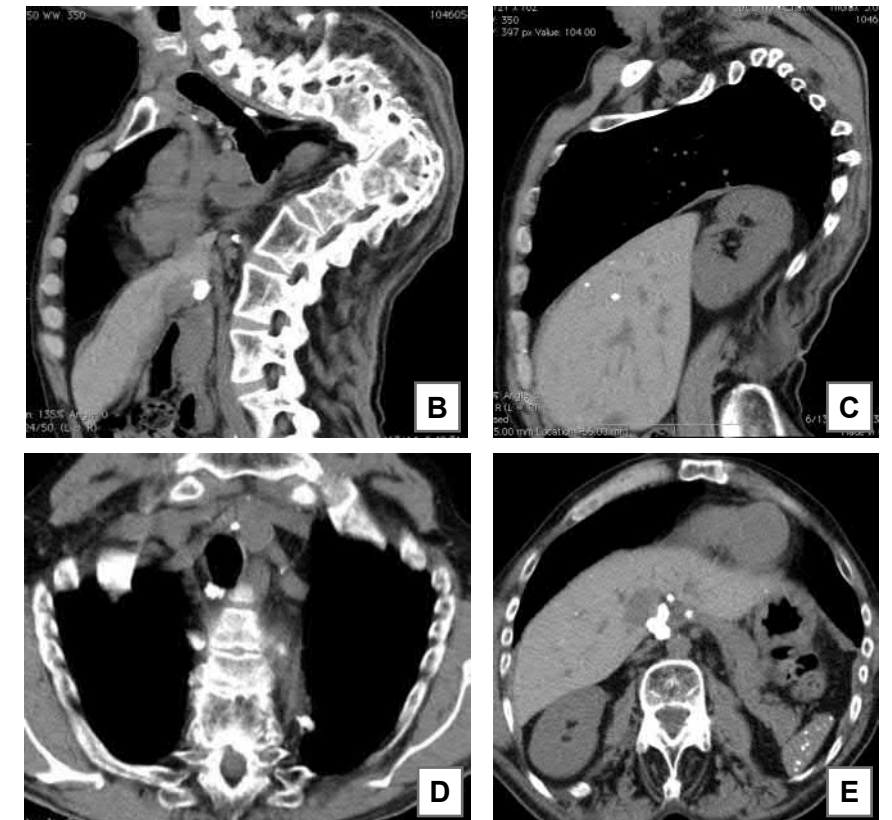
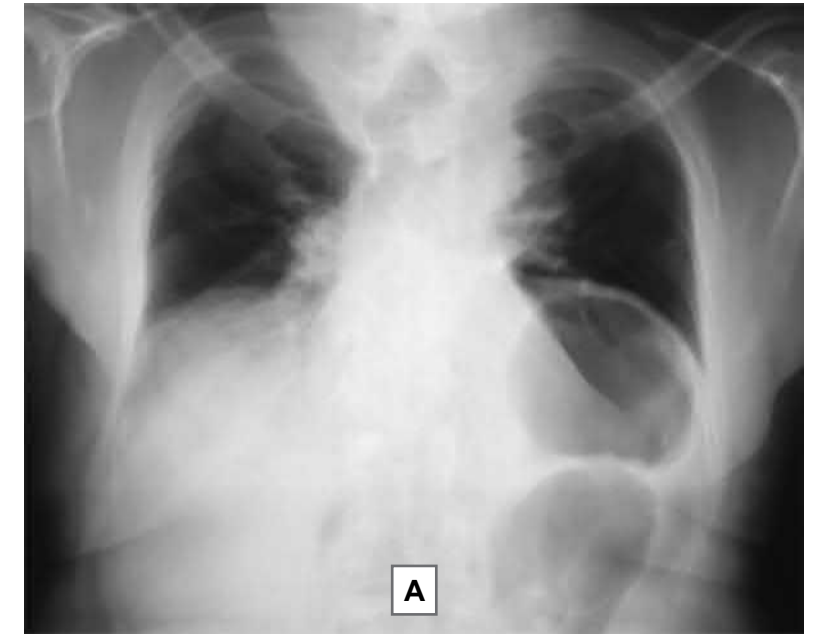
Nodul solitar, odată identificat la o radiografie toracică standard, trebuie investigat prin alte metode pentru a demonstra malignitatea sau benignitatea lui. Mulți NPS se dovedesc a fi cancere pulmonare primitive în stadii timpurii, curabile prin intervenție chirurgicală.

Tuberculomul pulmonar, numit și tuberculoză nodulară, este una dintre cele mai frecvente leziuni care se prezintă radiologic ca un nodul pulmonar solitar. Datorită utilizării pe larg a radiografiei toracice și CT toracice această formă de tuberculoză este evidențiată mai des. Este dificilă diferențierea tuberculomului de NPS de altă natură, benignă sau malignă. În imaginile radiologice tuberculomul poate fi sugerat de calcificări și prezența nodulilor sateliți, polimorfi, eventual cu fibroză pulmonară. Actualmente, toracosopia videoasistată (VATS) are un rol important în diagnosticul și tratamentul nodulului pulmonar solitar.

Din punct de vedere histologic, tuberculomul pulmonar are un miez masiv cazeos (necroza cazeoasă), înconjurat de capsula fibroasă. O parte din pacienții cu tuberculom pulmonar vor necesita intervenție chirurgicală, ca regulă, urmată de chimioterapie antituberculoasă pe o durată de 6 luni.



F, G - Examenul microscopic (colorația hematoxilină-eozină) al unei secțiuni din tuberculom prezintă miezul de necroză cazeoasă (săgeți) și capsula fibroasă din jur (vârf de săgeți).  
(Din colecția profesor Ion Haidarfi)



1. Descrieți modificările patologice prezente pe radiogramă.
2. Care semne sugerează etiologia deformațiilor coloanei vertebrale?
3. Ce eponime sunt utilizate pentru această boală?
4. Care sunt indicațiile pentru tratamentul chirurgical în această boală?



1. Deformare cifoscoliotică a coloanei vertebrale și a cutiei toracice, ascensionarea hemidiafragmelor bilateral până la coasta a 3-a, semne de hiperinflație pulmonară, deformarea hilurilor bilateral mai exprimată pe stânga, calcinate hilare bilateral, un calcinat în LSS.

2. Calcinatul din LSS și calcinatele multiple la nivelul hilurilor sunt sechela infecției tuberculoase, iar modificările coloanei vertebrale sunt secundare spondilitei tuberculoase.

3. Morbul lui Pott, boala lui David, curbatura lui Pott, boala lui Pott.

4. Indicațiile tratamentului chirurgical pentru boala lui Pott includ deficitul neurologic cu deteriorare neurologică acută, parapareză, paraplegie; deformarea spinală cu instabilitate și durere; lipsa răspunsului la tratamentul medicamentos; abcesul paraspinal mare.

#### Comentarii

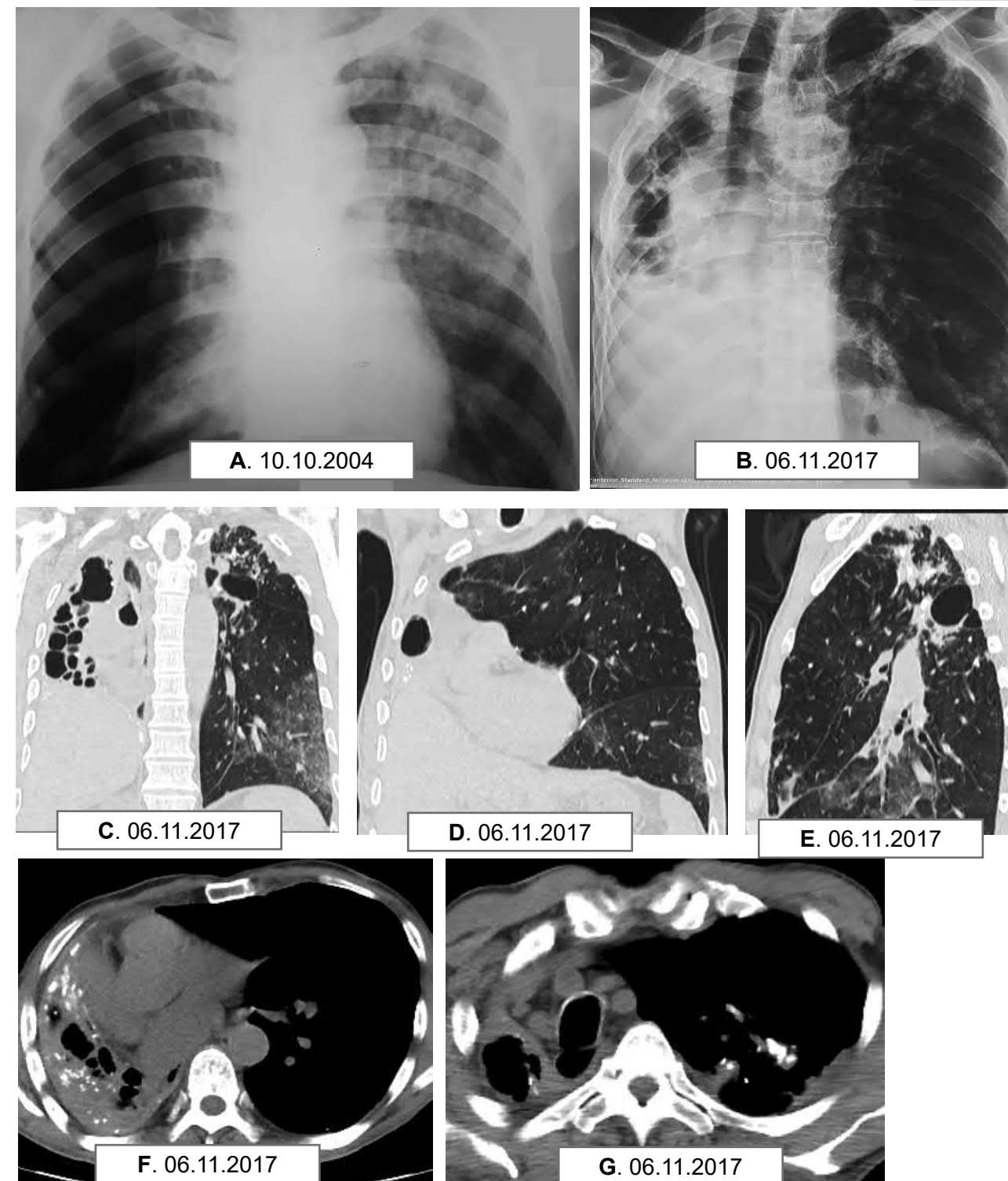
Spondilita tuberculoasă se dezvoltă la mai puțin de 1% dintre bolnavii cu tuberculoză. Fiind una dintre cele mai vechi boli ale umanității a fost descrisă pentru prima dată de Percivall Pott în 1779. Odată cu descoperirea medicației antituberculoase tuberculoza vertebrală a devenit mai rară în țările dezvoltate, dar rămâne a fi o cauză importantă de paraplegie în țările în curs de dezvoltare.

Boala lui Pott implică mai ales coloana toracică (vertebrele toracice inferioare) și lombară și doar în 10% coloana cervicală. De obicei, este secundară unei surse extraspinal de infecție, leziunile distructive se întâlnesc, de regulă, la nivelul corpurilor vertebrale, arcul neural fiind rar afectat. Tuberculoza se poate răspândi la discurile intervertebrale adiacente, deficitul neurologic fiind determinat de invazia durală prin țesut de granulație și de compresia generată de debrisurile și sechestrile osoase, de discurile intervertebrale distruse sau vertebrele dislocate. La adulți afectarea discului este secundară extinderii infecției de la corpul vertebral, la copii discul este vascularizat și poate fi sursa primară.

Distrugerea osoasă progresivă conduce la colaps vertebral și cifoză. Deformarea cifotică este cauzată de colapsul coloanei anterioare (localizarea toracică mai frecventă față de cea lombară). Extinderea infecției la ligamentele adiacente și țesuturile moi va conduce la apariția unui abces rece.

Durata medie a simptomelor până la diagnostic este de 4 luni și se datorează debutului nonspecific cu durere de spate (cel mai timpuriu și comun simptom), transpirații nocturne, febră, scădere în greutate și anorexie. Afectarea neurologică (compresia medulară cu paraplegie, pareză, hipoestezie, durere radiculară și sindrom de coadă de cal) poate apărea în orice stadiu al bolii, chiar și după ce bolnavul a fost considerat aparent vindecat și la ani distanță, datorită extensiei medulare în canalul osos modificat patologic. Tuberculoza coloanei cervicale este mai neobișnuită, dar potențial mai severă datorită complicațiilor neurologice. Distrugerea vertebrală este considerată semnificativă când 50% din corpul vertebral este colapsat (ori distrus) sau există o deformare spinală peste 5 grade.

Modificările pe radiografia toracelui apar relativ tardiv și includ distrugerea litică a porțiunii anterioare a corpului vertebral, creșterea curburii anterioare, colapsul corpului vertebral, scleroza reactivă la un proces litic progresiv, umbra psoasului mărită cu/ sau fara calcificări, corpurile vertebrale osteoporotice; discurile intervertebrale pot fi distruse, umbra fusiformă paravertebrală indică formarea unui abces. CT arată leziunile mai precoce și este mai eficientă pentru definierea calcificărilor și abceselor țesuturilor moi, aduce mai multe detalii privitor la leziunile osoase. Rezonanța magnetică nucleară este utilă în evaluarea infecțiilor spațiilor discale și a osteomielitei coloanei, este mai eficientă în demonstrarea extinderii bolii la țesuturile moi și a compresiei neurale, poate diferenția spondilita tuberculoasă de cea piogenică.



1. Descrieți leziunile pulmonare prezente pe radiograma din figura A (2004) la un pacient cu tuberculoză pulmonară activă.
2. Numiți sechelele posttuberculoase vizualizate radiografice și la CT pulmonară din figurile B-G obținute 13 ani mai târziu (06.11.2017).
3. Care sunt criteriile de diagnosticare a sechelelor posttuberculoase?



1. Pneumotorace pe dreapta, plămânul drept incomplet colabat, calcinate în câmpul superior pe dreapta. Noduli pulmonari multipli, confluenți, de intensitate costală și subcostală în câmpul pulmonar superior și mediu pe stânga.

2. Plămân drept distrus: multiple cavități polimorfe, calcificări pleurale multiple, mediastinul complet deplasat spre dreapta. Din stânga - cavități cu pereți neuniformi, în S<sub>1-2</sub> și S<sub>6</sub> cu zone de fibroză și îngroșări pleurale, calcinate masive, bronșiectazii de tracțiune, unele supurate (semnul "degetului de mână"); noduli polimorfi (fibrotizați?), hil stâng tracționat cranial. În LIS, preponderent segmentele bazale, zone extinse de "sticlă mată".

3. Istoric de tuberculoză pulmonară sau pleurală activă, primară sau secundară, supusă tratamentului, cu vindecare clinică și bacteriologică de cel puțin 2 ani, prezența simptomelor, care să nu țină de o reactivare a bolii, dar care să exprime tabloul morbid posttuberculos.

#### Caz clinic

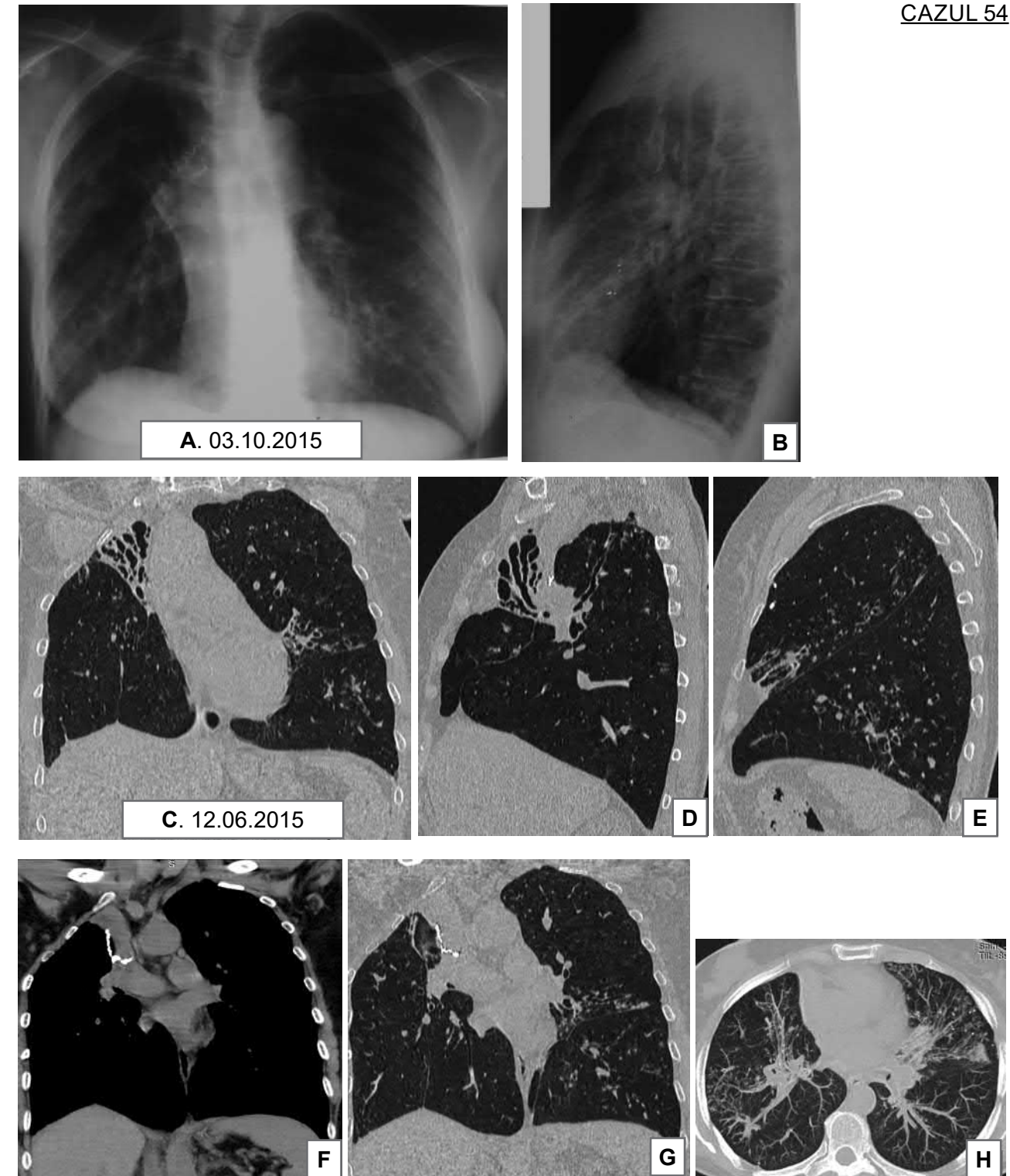
Pacient de 66 ani, nefumător. Cu 13 ani anterior diagnosticat cu TB pulmonară infiltrativă cu destrucții, confirmată prin microscopie și complicată cu pneumotorace spontan pe dreapta. A urmat tratament antituberculos cu o durată de 12 luni, schema terapeutică necunoscută.

După vindecare au persistat tusea cronică seacă rară și dispneea la efort fizic moderat. Actualmente se adresează la pneumolog pentru o agravare de 10 zile cu febră (39-40°C), junghi toracic pe dreapta, dispnee la efort moderat, tuse seacă. Examenul imagistic a evidențiat modificările din figura B. Examenul repetat al sputei și spălăturilor alveolobronșice prin microscopie, Xpert MTB/Rif și culturi au fost negative. Evaluarea pulmonară funcțională VEMS 55%, CVF 45%, test Tiffneau 96%, TLC 76%, VR 106%, DLCO 41%. La testul de mers de 6 min a parcurs 440 m (82% din prezis) cu scăderea SaO<sub>2</sub> de la 97% la 94%. Indicat tratament cu cefuroxim și metronidazol soldat cu o ușoară ameliorare clinică și scăderea febrei.

#### Comentarii

Tuberculoza pulmonară se poate solda cu complicații severe, precum ar fi distrugerea pulmonară unilaterală, care survine în faza finală a tuberculozei primare progresive sau a reactivării bolii, denumită de unii autori ftizie fibroasă densă sau ftizie cirotică. Plămânul distrus unilateral este o complicație tardivă, ireversibilă, manifestată radiologic prin opacifierea totală a hemitoracelui afectat, iar tomografic prin pierdere unilaterală a volumului pulmonar, cavități și dilatații bronșice importante, micșorarea diametrelor vaselor pulmonare, hernierea parenchimului pulmonar controlateral cu sindrom de hiperinflanție compensatorie, emfizem și bronșiectazii frecvent asociate. Răspunsul fibrotic marcat duce la rețracția hemitoracelui afectat, ascensionarea hemidiafragmului, deplasarea mediastinului spre partea afectată.

Deși extensia radiologică este importantă, datele clinice sunt, de regulă, modeste - dispnee doar la efort, tuse cu expectorații în cantități reduse, absența febrei. Evoluția este de lungă durată cu dezvoltarea cordului pulmonar cronic, infecția tuberculoasă tinde să fie inactivă, dar se asociază diverse suprainfecții, de obicei, determinate de micobacterii nontuberculoase, fungi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*.



1. Numiți tipurile de intervenții chirurgicale toracice utilizate în tratamentul chirurgical al tuberculozei.
2. Care este geneza opacităților metalice identificate pe radiograme (figurile A, B) și CT toracică (figurile F, G) și ce tip de tratament traduc acestea la o pacientă cu istoric de tuberculoză pulmonară?
3. Identificați sindroamele posttuberculoase vizualizate în figurile A-H.
4. Descrieți mecanismele de dezvoltare a bronșiectaziilor posttuberculoase.

1. Drenaje pleurale, decorticări, exereze lobare, segmentare, pneumonectomii, toracoplastii și tehnici combinate.

2. Capse de tantal utilizate pentru suturarea țesutului pulmonar și a structurilor bronhovasculare. Prezența și localizarea acestora la pacienta în cauză traduc exereza bisegmentară în lobul superior pe dreapta, utilizată în cazul eșecului tratamentului medicamentos sau unor complicații ale vindecării (*ex.*: hemoptizie masivă, cavernă reziduală, bronșiectazii posttuberculoase *etc.*).

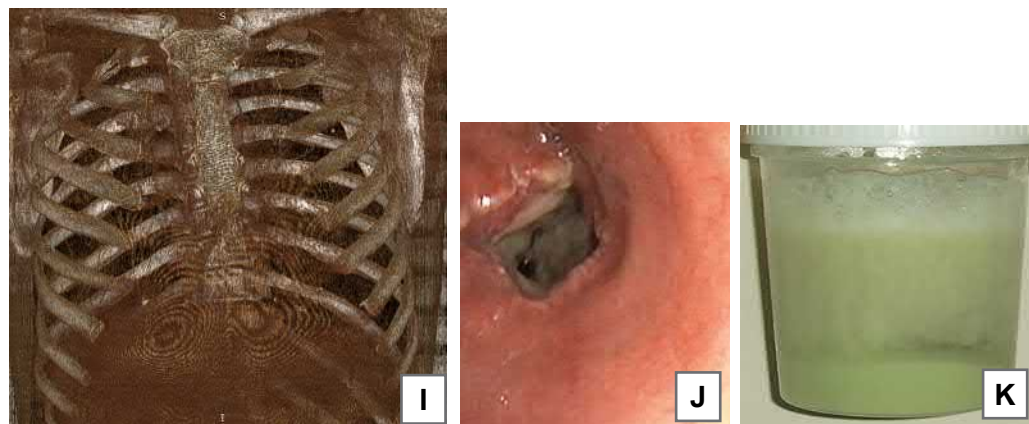
3. Lobită fibroasă retractilă, sindrom bronșiectazic (segmentul păstrat din LSD la moment se prezintă colabat și substituit de bronșiectazii varicoase - *figurile C, D*; bronșiectazii cilindrice și varicoase difuz răspândite bilateral), simfize pleurale, scolioză.

4. Bronșiectaziile apar în cursul și din cauza unei tuberculoze pulmonare sau bronșice active și persistă în mod cronic și după vindecarea acesteia. De regulă, bronșiectaziile posttuberculoase se produc prin tracțiunea pereților bronșici de către țesutul pulmonar fibrotic sechelar (bronșiectazii de tracțiune) sau prin dilatarea poststenotică pe stricturile bronșice secundare tuberculozei de bronh. Pot surveni și mai tardiv de la vindecarea tuberculozei, mai ales după plastronul toracoplastiilor practicate în trecut, sau în cadrul lobitelor scleroase și al fibrotoraxului.

#### Caz clinic

Pacientă 61 ani, spitalizată pentru tuse cu spută purulentă, culoare verzuie (circa 100 ml/zi), dispnee la efort fizic mic, *wheezing*, astenie, palpitații, toate instalate treptat în 2 săptămâni. La vârsta de 37 ani (1991) a suportat TB pulmonară, complicată cu cavernă reziduală în segmentele 1, 2 pe dreapta și hemoptizii importante, pentru care s-a decis exereza segmentelor 1, 2 și toracoplastie cu excizia coastelor 1-3 pe dreapta (din spusele pacientei, acte medicale confirmative lipsesc). Reconstrucția scheletică a CT pune în evidență o scolioză toracală, dar fără rezecții costale (*figura I*).

Tusea și puseele infecțioase au persistat permanent după finalizarea tratamentului antituberculos - o manifestare a sindromului bronșitic cronic posttuberculos. Ultimii 7 ani relatează cantități mai mari de spută (30 ml zilnic în perioada remisiunilor și până la 150 ml în perioada exacerbărilor infecțioase) și persistența culorii verzi a sputei (*figura K*), periodic hemoptizii în volum mic. Examenul imagistic prin HRCT confirmă sechele masive posttuberculoase cu bronșiectazii, fibroză, calcinate de perete bronșic și parenchimotoase (*figura E*), precum și atestă bronșiolita infecțioasă prin identificarea multiplilor noduli centrolobulari, inclusiv cu aspect tip ram înmugurit, în special în ariile cu bronșiectazii extinse (reconstrucție MIP - *figura H*). Fibrobronhoscopia prezenta un tablou de endobronșită purulentă mai severă pe dreapta, cu deformare importantă și îngustarea bronhiei principale și lobare superioară pe dreapta (*figura J*). Sputoculturi repetate pe parcursul ultimilor trei ani confirmă colonizarea cu *P.aeruginosa* fără rezistență la antibiotice antipiocianice. La fiecare exacerbare infecțioasă pacienta a fost testată prin examenele microbiologice și genice la MBT, dar toate testările au fost negative.



#### Comentarii

Sindromul posttuberculos reprezintă totalitatea tulburărilor și simptomelor de natură variată, preponderent ireversibile, care apar pe fondalul leziunilor de tuberculoză ale aparatului respirator, după ce a avut loc conversia bacteriologică și regresia anatomoradiologică a acestora.

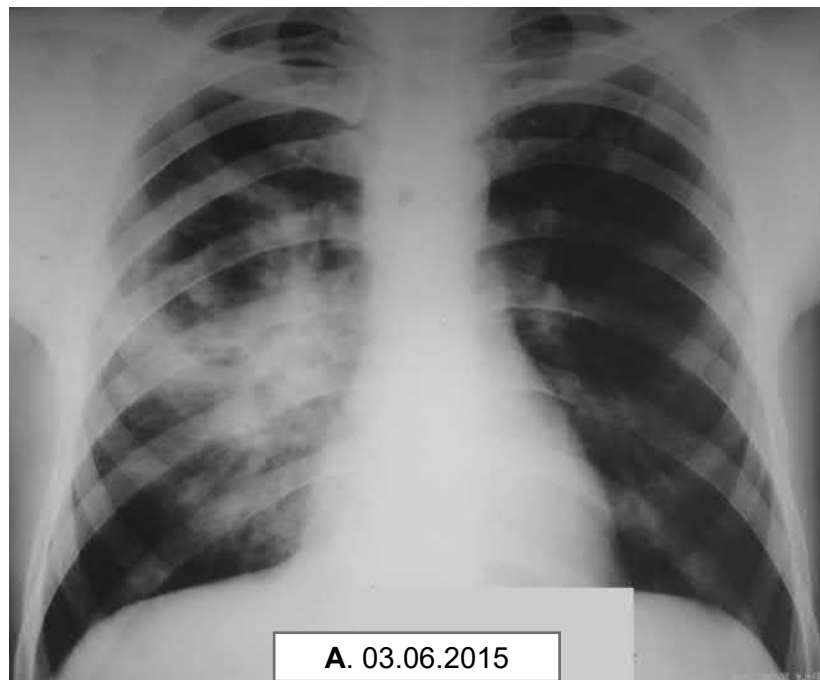
#### Criterii:

- istoric de TB pulmonară și/sau pleurală activă, primară sau secundară, supusă tratamentului;
- cel puțin 2 ani după finalizarea tratamentului, cu BK negativ la culturi;
- existența unor simptome și manifestări nespecifice, care să nu țină de o reactivare TB;
- fără antecedente de boli pulmonare cronice (bronșiectazii congenitale, BPOC).

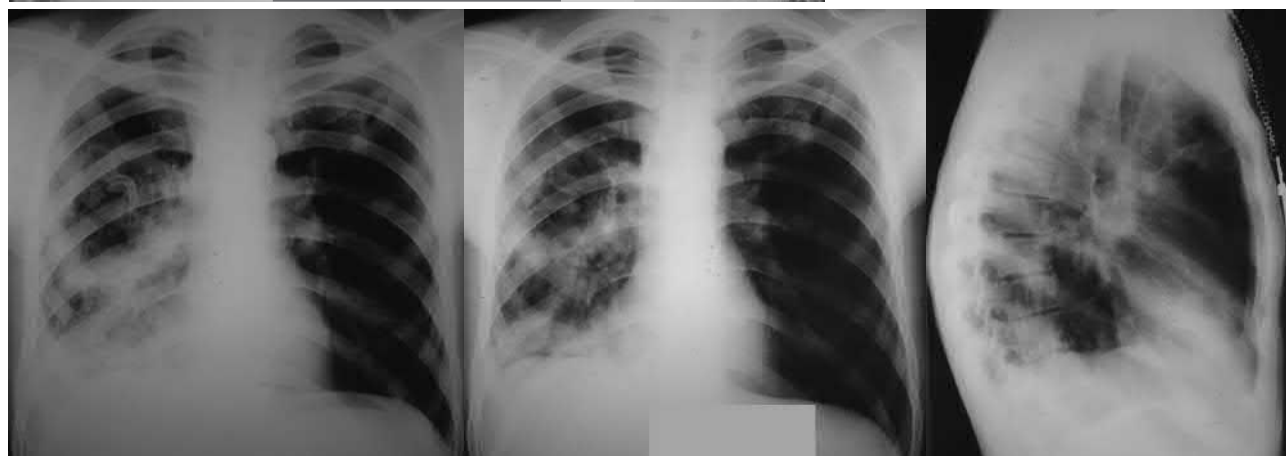
Se cunosc un șir de sechele posttuberculoase: bronșiectazii, procese supurative cronice, distrofie buloasă, scleroză retractilă, îngroșări pleurale, bronholitiază, insuficiență respiratorie cronică, cord pulmonar cronic post-tuberculos *etc.*

Frecvența sindromului bronșiectazic este apreciată la 15-20% din sindroamele posttuberculoase, dar aceasta crește până la 60%, dacă sunt considerate și bronșiectaziile nemanifeste clinic, care sunt identificate mult mai frecvent datorită accesibilității HRCT toracice. Sunt localizate, de obicei, la nivelul lobilor superiori (75%), de formă cilindrică sau moniliformă, mai rar sacciforme. Cauzele suprainfecțiilor sunt: alterarea mecanismelor de *clearance* mucociliar bronșic și de apărare a macrofagelor alveolare (la nivelul țesutului pulmonar distrus); staza retrostenotică și la nivelul bronșiectaziilor a secrețiilor, care se suprainfectează. Flora de suprainfecție este diversă: coci Gram pozitivi, bacili Gram negativi, anaerobi, fungi (*Aspergillus*). Colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* fiind dovedită a fi un factor de prognostic nefavorabil, cu un declin mai rapid al funcției pulmonare și letalitate ridicată.





A. 03.06.2015



B. 17.07.2015

C. 04.08.2015

D. 04.08.2015

1. Sindrom cavitărilor cu nivel lichidian orizontal "în gură de cuptor" localizat în S<sub>6</sub> dreapta, aderențe pleurodiafragmale și micșorarea ariei pulmonare drepte. Opacitate omogenă cu contur neregulat, stelat în S<sub>3</sub> stânga.

2. Hemoragia asociată tuberculozei poate avea loc din ramurile arterei bronșice sau ale arterei pulmonare (anevrism Rasmussen) erodate de către cavități, bronșiectazie, *fungus ball*, bronholitiază. Ocazional, surse de hemoragie pot fi arterele intercostale, artera mamară internă sau a. subclaviculară.

3. Este recomandată următoarea consecutivitate de intervenții până la obținerea stopării hemoragiei: a) aplicarea măsurilor conservative - repaus la pat, poziționarea bolnavului în decubit lateral pe partea afectată, stabilizarea parametrilor coagulării sanguine, administrarea antitusivelor și tratamentul etiologic; b) efectuarea bronhoscopiei pentru asigurarea permeabilității căilor respiratorii prin aspirație, izolarea zonei de hemoragie prin obturarea bronhiei relevante, administrarea intrabronșică a medicației coagulante; c) tratament endovascular minim invaziv - embolizarea arterei bronșice; d) tratament chirurgical.

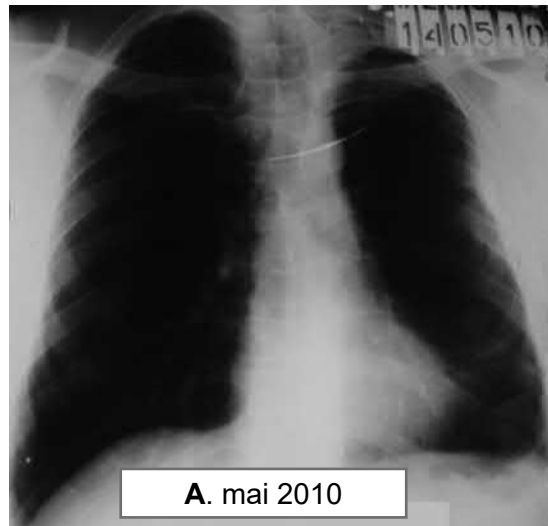
#### Cazul clinic

Bărbat 35 ani, anterior sănătos, consultat pentru un episod acut de hemoptizie în volum de 15-20 ml. Spitalizat la etapa de raion cu diagnosticul de pneumonie comunitară (figura A). Hemoptizia nu s-a repetat. Examinarea sputei prin microscopie la BAAR și Xpert MTB/RIF a dat rezultate negative. Examenul radiologic după 12 zile de tratament antibacterian combinat a evidențiat progresarea modificărilor. După o lună de tratament în condiții de ambulatoriu (figura B-D) transferat în clinica chirurgie toracică, unde se instalează drenul (figura B). La 2 luni de la debut a parvenit rezultatul culturii MGIT pozitiv pentru *M.tuberculosis* pansensibil. După 6 luni de tratament antituberculos cu preparate de linia întâi a fost înregistrat eșecul terapeutic în baza izolării din spută a *M.tuberculosis* cu un spectru semnificativ de rezistență (HRESEtoOfx). Medicația modificată conform spectrului de rezistență.

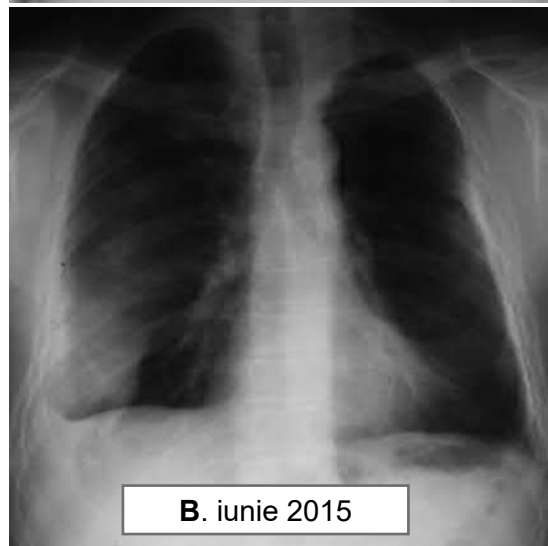
#### Comentarii

Hemoptizia complică până la 10% dintre toate cazurile de tuberculoză pulmonară activă. Sechelele pulmonare posttuberculoase, la fel, pot fi o cauză importantă de hemoptizie. În acest caz hemoptizia poate sugera reactivarea infecției tuberculoase. Volumul hemoptiziei la bolnavii de tuberculoză poate varia de la câteva striuri până la volume cu risc vital. Tratamentul endovascular minim invaziv prin embolizarea arterei bronșice, la etapa actuală, este standardul de aur pentru tratamentul hemoragiilor masive sau recurente. Tratamentul chirurgical ar trebui rezervat doar cazurilor cu recurența hemoragiei pulmonare după intervenția de embolizare.

1. Ce leziuni radiologice observați pe radiogramele (A-C) unui pacient cu hemoptizie?
2. Care sunt cauzele hemoptiziei la un bolnav de tuberculoză pulmonară?
3. Care este tratamentul hemoptiziei?



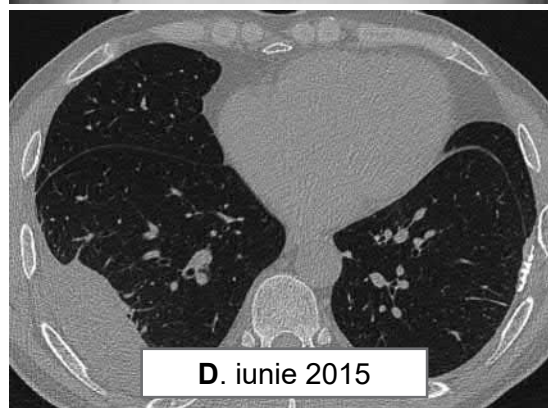
A. mai 2010



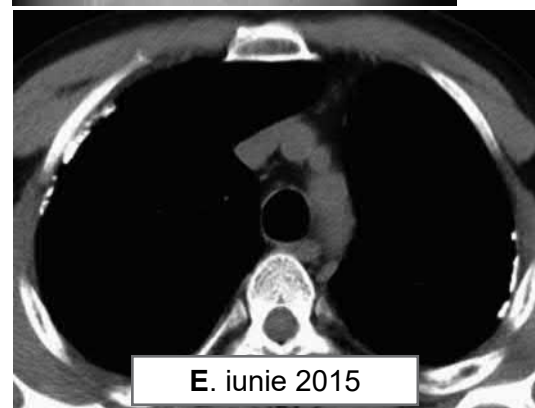
B. iunie 2015



C. iunie 2015



D. iunie 2015



E. iunie 2015

1. Reducerea dimensională a ariei pulmonare stângi cu deplasarea ipsilaterală a organelor mediastinului, obliterarea sinusului costodiafragmatic stâng, opacifierea apexului pulmonar stâng, calcificarea pleurei parietale pe stânga. Calcinate în hilul pulmonar drept.

2. Obliterarea sinusului costodiafragmatic drept. Colecție pleurală închistată pe dreapta.

#### Caz clinic

Pacient 51 ani, nefumător, epidemiologia TB neagravată (deși menționează tratament cu durată de 3 luni pentru pleurezie în 1981). Debut acut cu junghi toracic pe dreapta. Fără examen radiologic a fost diagnosticat cu neuralgie intercostală și tratat 2 săptămâni în serviciul neurologie al unui spital raional – fără efect pozitiv. Pe parcurs se asociază tusea cu expectorații mucoseroase mici. La efectuarea radiografiei toracice (iunie 2015) s-a suspiciat pneumonia LID, pentru care a urmat trei antibioterapeutice încă 2 săptămâni în serviciul boli interne al aceluiași spital de nivel secundar – fără efect. La 2 luni de la debut a fost îndrumat la CT toracic. Probele repetate de spută, spălături alveolobronșice și lichid pleural nu au detectat *M.tuberculosis*. Paraclinic s-a constatat un sindrom inflamator (PCR 30 mg/l) și devieri nesemnificative ale parametrilor biochimici. Sputa și lichidul pleural negative în repetate rânduri în privința *M.tuberculosis* (BAAR, GeneXpert MTB/Rif, BACTEC, cultura LJ). Nivel normal ADA serică (15,3 mmol/l) și în lichidul pleural (22,3 mmol/l). Examenul lichidului pleural a evidențiat caracterul limfocitar (78%) al exsudatului și a susținut conceptul de reactivare a tuberculozei. Emis diagnosticul: pleurezie tuberculoasă pe dreapta, sechele avansate postTB. La 6 luni de tratament a fost calificat ca tratament încheiat. Particularități ale cazului ar putea fi considerate sechelele avansate posttuberculoase, care fusese subapreciate în demarșul etiologic.

#### Comentarii

În funcție de patogenia colecțiilor lichidiene pleurale, deosebim exsudate și transudate.

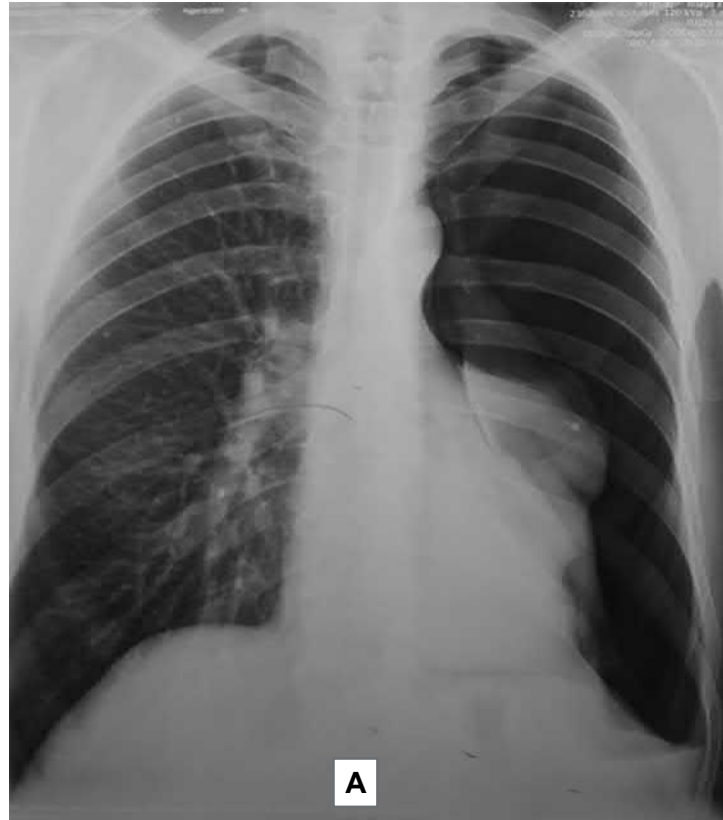
Transsudatul este datorat fie creșterii presiunii hidrostatice, fie reducerii presiunii oncotice (în hipoalbuminemie) în microcirculație. Nu este caracteristic pentru pleurezia tuberculoasă. Transsudatul în contextul tuberculozei impune identificarea unei alte potențiale etiologii (insuficiența ventriculară stângă, sindrom nefrotic, ciroza hepatică, dializa peritoneală, hipotiroidie etc.).

Exsudatul apare datorită creșterii permeabilității capilarelor pleurale și reducerii capacității de reabsorbție a lichidului pleural. Colecția pleurală în tuberculoză, mai des, este rezultanta reacției de hipersensibilitate întârziată contra antigenelor micobacteriene din spațiul pleural.

Caracteristic pentru epanșamentul pleural din cadrul TB este caracterul exsudativ, predominarea limfocitelor (> 80%), asociate cu un pH și glucoză moderat reduse. Evidențierea BAAR prin microscopia lichidului pleural se reușește în 10-20% cazuri, iar cultivarea – în până la 25%. Elevarea nivelului ADA poate servi ca argument în favoarea tuberculozei. Cazul de față vine să ilustreze dificultatea diagnosticului diferențial în situațiile cu rezultate negative ale testelor microbiologice.

Exsudatele pot fi asociate pneumoniilor (pleurezia parapneumonică însoțește 40% din pneumoniile bacteriene), embolismului pulmonar (în 80-90% are caracter exsudativ), malignităților (preponderent la vârstnici), artritei reumatoide (asociată cu micșorarea concentrației glucozei în lichidul pleural < 1.6 mmol/l). Mai rar, exsudatul pleural poate fi determinat de uremie (se poate rezolva după inițierea hemodializei), postradioterapie (unilateral, de obicei în cantitate mică), pancreatită (elevarea nivelului  $\alpha$ -amilazei în lichidul pleural), sindromul Dressler, patologii autoimune (sindromul Churg–Strauss - caracter eozinofilic al lichidului pleural), sindromul Sjögren, sclerodermia, dermatomiozita, granulomatoza cu poliangeită etc.

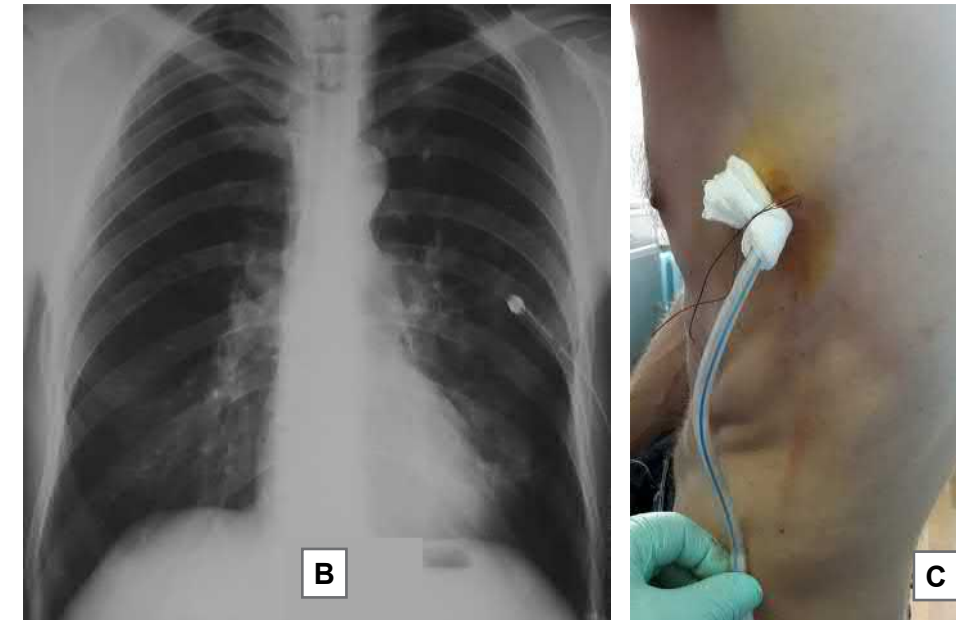
1. Ce leziuni pot fi observate pe radiograma din 2010?
2. Apreciați evoluția radiologică în 2015.



1. Pneumotorace total pe stânga (hipertransparența câmpului pulmonar stâng, lipsa desenului pulmonar și vizualizarea foiței pleurale viscerale), deplasarea organelor mediastinului spre stânga, calcinat în hilul stâng.
2. Pneumotorace (la pacientul ventilat mecanic, pneumotorace tensionat după aspirarea inițială cu ac, pneumotorace recurent), colecția pleurală secundară malignității, empiem pleural, hemopneumotorace post-traumatic, drenarea cavității pleurale postoperator (posttoracotomie, după chirurgia cardiacă).
3. Sistem de drenaj cu etanșare prin apă, sistem de drenaj cu valve unidirecționale.
4. Durerea, traumatismul structurilor învecinate (diafragm, splină, parenchim pulmonar, artere intercostale etc.), emfizem subcutanat (în colecțiile aeriene masive cu drenaj insuficient, din cauza blocării sau deplasării tubului de dren), complicații infecțioase, empiem.

#### Caz clinic

Pacient 38 ani, HIV negativ, fumător (4 P/A) cu istoric de TB pulmonară cu germeni sensibili vindecată 14 ani anterior. Este internat în mod urgent cu dispnee la efort fizic mic (mMRC 3), junghi toracic pe stânga, tuse seacă și anxietate. Sunet percutor timpanic cu nuanță metalică și tăcere respiratorie pe toată aria hemitoracelui stâng, biologic - în limitele normalului. Radiografia toracelui a confirmat pneumotoracele spontan total pe stânga. Examinarea bacteriologică a sputei (inclusiv microscopia BAAR, GeneXpert MTB/Rif, MGIT, cultura LJ) nu a confirmat reactivarea. Drenajul pleural cu etanșare prin apă a rezolvat epanșametel aerice în 3 zile (figura B).



1. Descrieți modificările radiografiei toracice.
2. Numiți indicațiile drenajului cavității pleurale.
3. Numiți tipurile sistemelor de drenaj pleural în colecțiile aerice.
4. Enumerați complicațiile secundare instalării drenajului pleural.



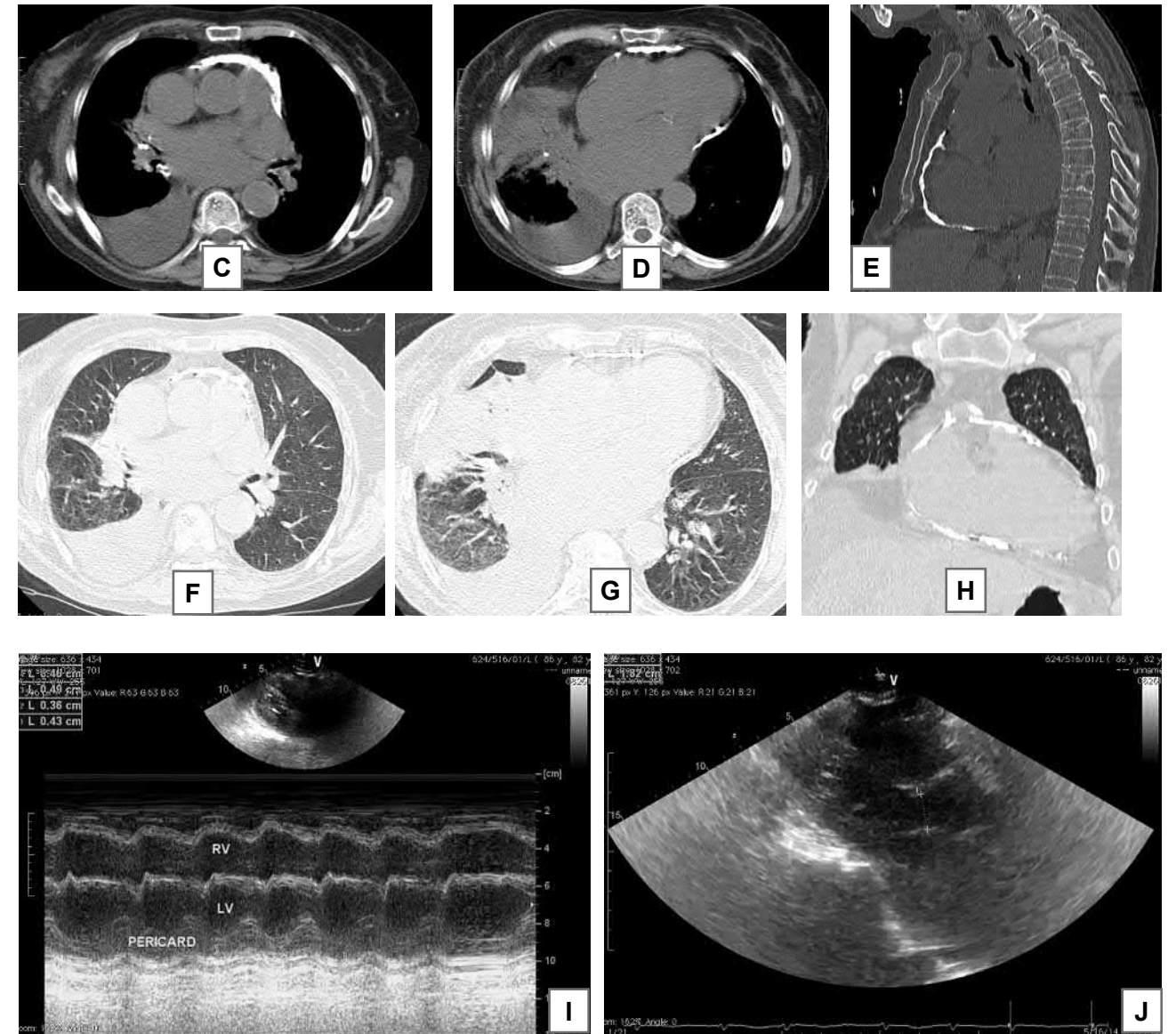


1. Care este geneza opacităților de intensitate supracostală pe radiograme la o pacientă cu edeme declive?
2. Ce investigații sunt necesare pentru precizarea diagnosticului și evaluarea funcțională?
3. Care este etiologia cea mai probabilă?

1. Calcificări la nivelul pericardului. În plus calcificări mai mici din gerontoxonul aortic și în GL hilari pe dreapta.
2. Tomografie computerizată, ecocardiografia, RMN cardiac și cateterism cardiac drept.
3. Tuberculoza. Pericardita calcară mai poate fi și de alte cauze (infecții piogene, radiații sau după intervenții chirurgicale pe cord), dar calcificarea masivă, de regulă, este de etiologie tuberculoasă.

#### Caz clinic

Pacientă de 84 ani, fără istoric de tuberculoză sau de traumatism toracic, cu dispnee mMRC4, tuse cu expectorații (10 ml/zi), astenie, edeme gambiene. Obiectiv tahicardică, normotensivă, cu turgescență jugulară, hepatomegalie și ascită. Radiologic cu pneumofibroză reticulonodulară, în hemitoracele drept aderențe pleurale cu modificări retractile, sinusurile costodiafragmatice anterior și posterior obliterate (lichid liber? sau închistat? elevare de hemidiafragm?). Silueta cordului apare lărgită în incidența PA, cu aspect trapezoid ar putea sugera o colecție lichidiană pericardică, dar opacitatea de intensitate supracostală, care circumscrie silueta cordului în imaginea de profil, afirmă clar pericardita calcară. Astfel că, lărgirea cordului spre dreapta reprezintă de fapt





colecția lichidiană pleurală, clar vizualizată pe imaginea CT (*figurile D, H*). Sputa și lichidul pleural (transsudat) cu rezultate negative la examinare prin microscopie la BAAR, GeneXpert MTB/Rif, culturi pe medii lichide și LJ. CT toracică confirmă sechelele posttuberculoase extinse (calcificare pericard, pleură, GL), lipsa epanșamentului pericardic, colecția pleurală multicamerală (anterior și posterior) și hipoventilația plămânului drept din compresiune (*figurile C-H*).

Calcificarea pericardului clar vizibilă și ecocardiografic.

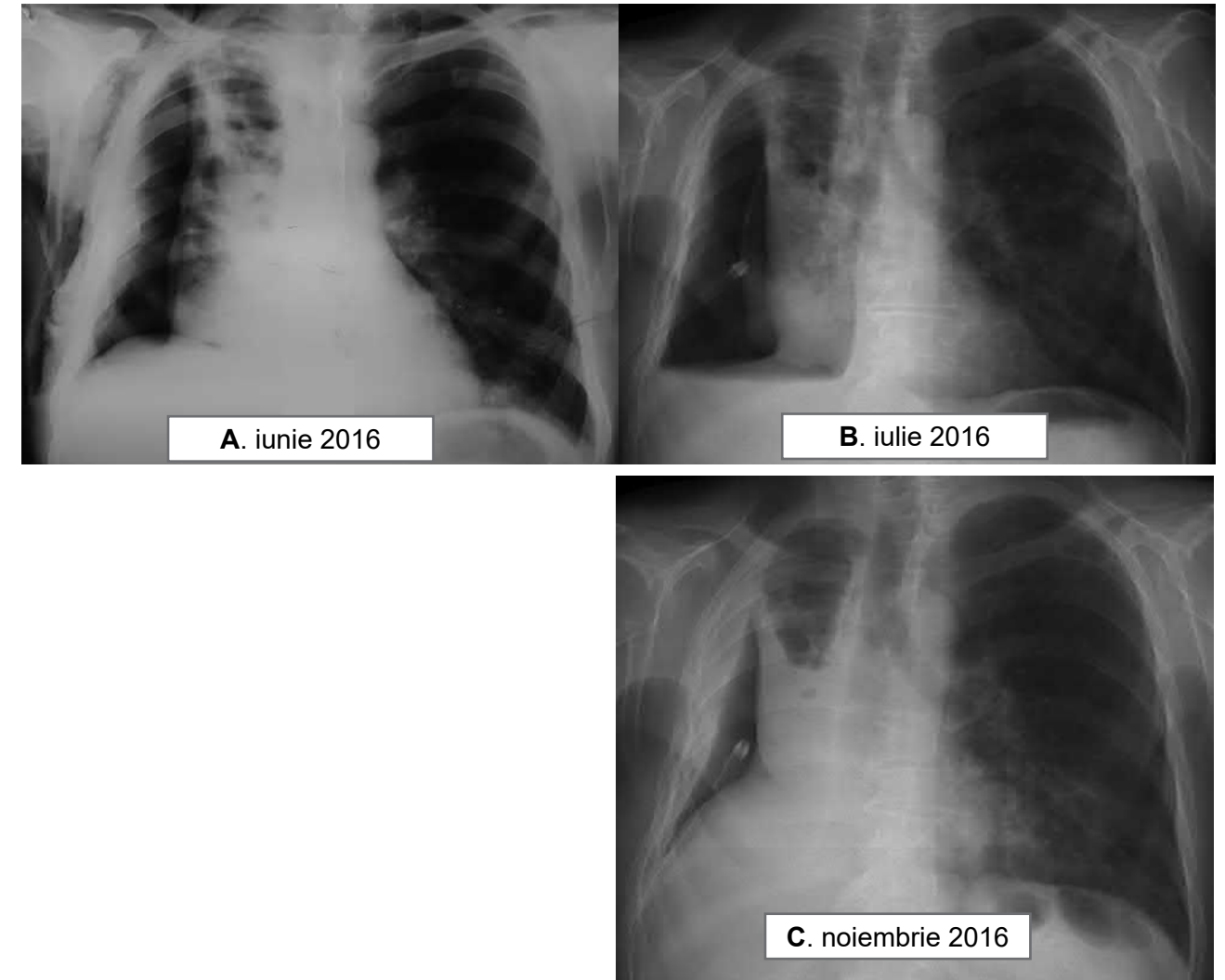
Diagnosticată cu sechele TBC mari (fibrozarea LMD, calcificări de GL, parenchim pulmonar, pericard). Pericardită constrictivă (calcară) cu insuficiență cardiacă IV NYHA. Hidrotorace pe dreapta.

#### Comentarii

Calcificările pericardice reprezintă stadiul final de organizare al diverselor procese patologice la nivelul pericardului. Examenul histologic al pericardului calcificat doar rareori permite stabilirea diagnosticului etiologic. În cazurile cu etiologie cunoscută, mai frecvent, este vorba despre tuberculoză sau alte infecții, eventual, traumatism sau febră reumatismală. În același timp, în cazul calcificărilor pericardice extinse, confluențe, neregulate îngroșate este acceptată prezumpția despre natura posttuberculoasă a acestora. Semnele clinice de constricție miocardică pot lipsi chiar și în leziunile extinse, de regulă, fiind prezente în caz de încercuire de către masele calcificate a ambelor ventriculi.

Calcificările apar preponderent de-a lungul suprafeței diafragmatice inferioare a pericardului din jurul ventriculilor - "cord în cuirasă" (*"Panzerherz"*). Calcificările pericardice posttuberculoase sunt groase, confluențe și neregulate, în comparație cu calcificările miocardice.

Poate apărea o insuficiență cardiacă hipodiastolică prin compromiterea relaxării și umplerii cavităților cordului. Scăderea volumului diastolic determină reducerea debitului cardiac, compensată prin tahicardie reflexă. Clinic sunt prezente dispneea de efort, astenia, vertij sau sincope, disconfort abdominal, iar obiectiv, se determină edeme declive, hepatomegalie doloră, mărirea abdomenului din staza venoasă sistemică. Tomografia computerizată și prin RMN au o sensibilitate înaltă în determinarea îngroșărilor și calcificărilor pericardice. Tratamentul chirurgical este indicat la simptomatici, însă comportă un risc operator major.



1. Ce sindroame radiologice remarcăți pe radiograma din iunie 2016?
2. Care este cea mai indicată abordare în cazul dat?
3. Care este dinamica radiologică la o lună și la 5 luni?

1. Pneumotorace parțial, emfizem subcutanat, nodulație S<sub>1-2</sub> bilateral și sindrom cavităar.
2. Drenajul cavității pleurale.
3. În iulie 2016 se constată resorbția emfizemului subcutan și apariția colecției lichidiene (probabil piopneumotorace pe dreapta). La 5 luni, lichidul este în cantitate mai mică și persistă pneumotoracele, dar de volum la fel redus.

#### Caz clinic

Pacient 50 ani, ex-fumător de 2 ani (IF 35 P/A). Internat de urgență pentru dispnee marcată în repaus, debutată brusc, de câteva ore, după un acces de tuse. Menționează alterarea stării generale de câteva luni, cu tuse productivă mucopurulentă (40-50 ml/24h), subfebrilitate, dispnee, inapetență și un episod de hemoptizie.

La examenul obiectiv - acrocianoză, tahipnee și crepitație la palparea hemitoracelui drept. Radiografic a fost diagnosticat pneumotoracele, pentru care s-a instalat tubul de dren racordat la un dispozitiv cu sifonaj sub apă. În lichidul pleural și în spută a fost identificat *M.tuberculosis* sensibil la antituberculoasele de linia I, inițiat tratamentul HREZ.

După o lună s-a resorbit emfizemul subcutanat. Datorită persistenței fistulei bronhopleurale s-a recurs la obturarea (inițial a BLSD - fără efect) bronhiei principale dreapta – fără efect. La 5 luni de medicație antituberculoasă starea pacientului ameliorată, însă persista pneumotoracele. S-a recomandat toracomoplastia de 8 coaste, refuzată de pacient. A fost externat pentru continuarea tratamentului medicamentos în condiții de ambulator. Într-o lună a survenit decesul; necropsia refuzată.

Particularitate a cazului poate fi considerată fistula bronhopleurală, complicată cu emfizem subcutanat într-un caz nou de tuberculoză pulmonară avansată, depistat prin adresare.

Diagnostic: tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală, complicată cu fistulă pleurală și empiem pleural pe dreapta, caz nou.

#### Comentarii

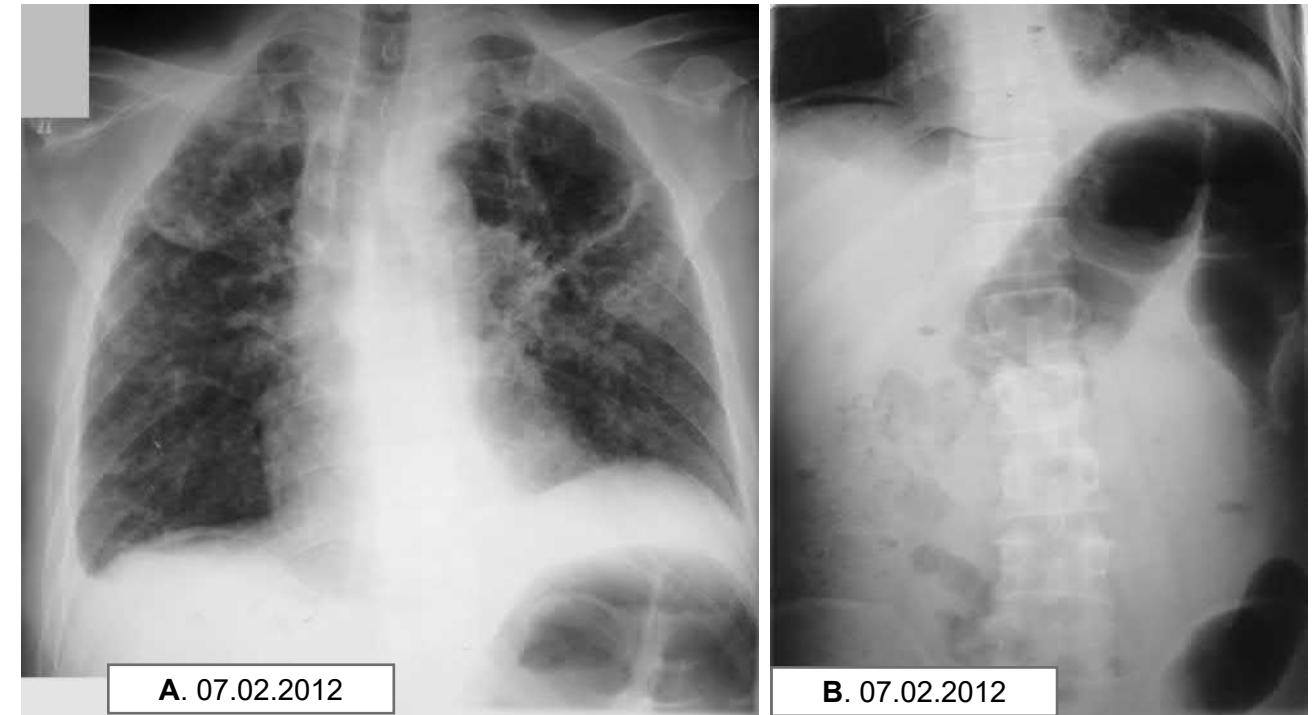
Emfizemul subcutan este definit prin prezența gazului în țesuturile moi superficiale de fascia profundă ce acoperă mușchii scheletici. Este o cauză relativ frecventă de adresare la departamentul de urgență, ținând cont de numărul tot mai mare de accidente rutiere. Emfizemul poate complica pneumotoracele spontane sau artificiale, traheostoma, toracocenteza, ruptura spontană de esofag. Mai rar, poate fi o manifestare a infecțiilor cu germeni gazogeni (de exemplu, fasciita necrotizantă). Toracosopia se poate complica cu emfizem subcutan în până la 2% cazuri.

Manifestările clinice depind de întinderea și localizarea emfizemului. Pacienții pot prezenta dureri la nivelul zonei afectate, disfagie, dispnee, stridor. Examenul obiectiv va releva tumefiere și crepitație la palpate.

Diagnosticul emfizemului subcutanat este relativ facil, fiind identificat ușor la examenul fizic (crepitație la palpate) și vizualizat la examenul imagistic. Dificultățile pot surveni în stabilirea etiologiei.

La examenul radiologic de față, în țesuturile moi se observă transparențe ce conturează fibrele musculare.

Tratamentul este îndreptat spre rezolvarea cauzei, iar aerul se resoarbe în timp.



1. Descrieți modificările patologice de pe radiograma toracelui la un pacient cu dureri abdominale acute.
2. Ce modificări sunt prezente la radiografia abdominală?
3. Ce entitate nosologică suspectați?
4. Cum se afectează sistemul digestiv în cadrul acestei boli?

1. Scleroemfizemul avansat difuz, îngroșările pleurale (preponderent pe dreapta), cavitatea (vechimea??) în LSS pledează pentru sechele tuberculoase mari. Diseminarea miliară pe toate ariile pulmonare susține generalizarea procesului tuberculos. Pneumoperitoneu (semiluna aerică subdiafragmal pe dreapta).
2. Pneumoperitoneu. Megacolon.
3. Tuberculoza generalizată cu tuberculoză intestinală perforată.
4. Mai des, tuberculoză segmentului ileocecal, a ganglionilor limfatici mezenteriali, a regiunii anorectale, precum și tuberculoza peritoneului.

Tuberculoza abdominală mai des este percepută ca ileocecală, anorectală, ganglionară (mezenterică) și peritoneală, deoarece celelalte determinări (esofagiene, gastrice, duodenale, alte porțiuni ale intestinului) sunt extrem de rare. Incidența are un vârf la tineri și unul la vârstnici.

Mecanismele patogenetice implicate în TBC abdominală sunt: (1) înghițirea sputei infectate cu micobacterii (în formele bacilifere de TBC pulmonară); (2) răspândirea hematogenă în tuberculoza diseminată sau miliară; (3) ingestia laptelui sau alimentelor infectate cu MBT; (4) prin continuitate din organele adiacente lezate.

TBC gastrointestinală se poate localiza în orice segment al tractului digestiv, dar cel mai des (până la 90% dintre cazuri) în zona iliocecală. Atingerile intestinale pot avea următoarele forme macroscopice: ulcerativă (în 60% cazuri), caracterizată prin ulcere superficiale multiple și mortalitatea cea mai înaltă; ulcerohipertrofică (în 30% cazuri), caracterizată prin inflamația perivalvulară a valvei ileocecale și pereți intestinali îngroșați și ulcerați; hipertrofică (10% cazuri), caracterizată prin cicatrizare, fibroză și leziuni pseudotumorale.

Manifestările clinice sunt vagi și nespecifice. Cea mai obișnuită manifestare a TBC intestinale este durerea abdominală cronică (în 80-90% cazuri), mai rar fiind semnalate inapetența, slăbiciunea generală, febra, scăderea ponderală, diareea sau constipația. La 25-50% dintre pacienți se poate palpa o masă abdominală dură în cadranul drept inferior, care uneori poate fi confundată cu cancerul. Prezența ascitei poate ajuta în diferențierea TBC ileocecale de boala Crohn, pentru care ascita nu este caracteristică. Tuberculoza anorectală se manifestă prin ulcerații, abcese sau fistule anale. TBC, uneori, afectează segmente mici ale intestinului cu stenoză și fistulizare. GL mezenteriali calcificați și o radiografie toracică modificată pledează în favoarea diagnosticului de tuberculoză.

Manifestările radiologice sunt nespecifice. Examenul baritat poate determina ulcerații și stricturi, deformarea cecului și incompetența valvei ileocecale. O atenție deosebită se va acorda semnelor de motilitate deteriorată, precum tranzitul accelerat sau hipersegmentarea, deoarece acestea pot fi primele semne radiologice. Examenul radiologic capătă o valoare deosebită pe măsura apariției leziunilor avansate și morfologic constituite.

Leziunile specifice încep în submucoasă prin hipertrofia foliculilor limfatici și a plăcilor Peyer, manifestate radiologic prin imagini lacunare de diferite mărimi, care realizează aspectul ciuruit al mucoasei. Cecul prezintă conturul intern neregulat și imprecis. Pe partea opusă valvei ileocecale se poate observa o incizură, iar fundul cecului este retractat spasmodic.

Apariția ulcerațiilor pe ileonul terminal, ca expresie a zonelor de necroză a formațiunilor limfatice intraparietale, se traduce prin întreruperea și dispariția reliefului mucoasei la nivelul lor, prin nișe persistente de față, prin aspectul dințat al conturului din profil.

În tuberculoza ileocecală hipertrofică, defectul de umplere este datorat maselor de țesut patologic, sclerolipomatozic, care îngroașă peretele intestinal până la 3-4 cm și care îngustează lumenul intestinal, realizând aspect pseudotumoral lacunar sau pierderi de substanță marginale.

După vindecare pot rămâne modificări stenozante.

Diagnosticul diferențial se face cu boala Crohn, limfomul sau carcinomul localizat pe cec.

Tomografia (prin RMN sau CT) este utilă în evaluarea afectării intraluminale/extraluminale și a extinderii afecțiunii. Modificarea cea mai frecventă descoperită la CT și RMN este îngroșarea murală concentrică a regiunii ileocecale cu/sau fără dilatare intestinală proximală. Mai poate fi prezentă limfadenopatia în mezenterul adiacent, cu centre hipodense, reprezentând necroza cazeoasă.

La pacienții suspecți de TBC intestinală, colonoscopia cu biopsie ghidată este de preferat pentru diagnostic. Aspectele endoscopice ale TBC ileocecale sunt diverse: ulcerații, mase, stricturi, noduli, fistule, benzi

fibroase, deformarea valvei ileocecale. Pentru a identifica granulomul tuberculos trebuie efectuat examenul histologic al materialului bioptic din leziunile nodulare sau din marginile ulcerațiilor. În circa 80% cazuri suspecte de tuberculoză, biopsiile relevă modificări sugestive, însă doar în 45% ele sunt cu adevărat diagnostice, determinând granulom cazeificat sau BAAR.

Este rezonabil să se obțină culturi din fecale la persoanele cu ileocecită (ileotiflită), dacă sunt pozitive pentru *M.tuberculosis* sugerează, foarte posibil, o etiologie micobacteriană.

Diagnosticul diferențial al tuberculozei ileocecale include bola Crohn, limfomul și adenocarcinomul, infecția cu *Yersinia enterocolitica*, actinomicoza, amebiaza.

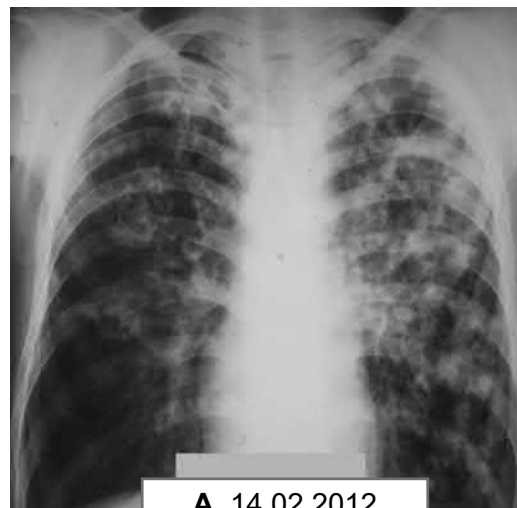
Uneori diagnosticul de TB rămâne neclar, în ciuda eforturilor diagnostice expuse mai sus. Mulți autori recomandă inițierea terapiei antituberculoase, dacă există un grad înalt de suspiciune de tuberculoză ileocecală, bazată pe manifestările clinice, radiologice și endoscopice, dar neconfirmată histologic și/sau bacteriologic la evaluarea materialului bioptic. Dacă răspunsul la tratament nu apare timp de două săptămâni, trebuie reconsiderată laparotomia. Alții sugerează prompt laparotomia diagnostică în absența unui diagnostic nonoperator cert, care oferă șansa obținerii unui material bioptic cu caracteristici histologice specifice și/sau culturi pozitive.

Peritonita tuberculoasă se prezintă clinic sub două aspecte: peritonita bacilară ascitică și peritonita cronică adezivă. Paracenteza diagnostică este recomandată ca prima intenție în cazul ascitei (exsudat gălbui, cu nivelul proteinelor peste 30 g/l, numărul leucocitelor 50-10 000 /mm<sup>3</sup>, cu predominarea limfocitelor). Microscopia directă pentru BAAR este, de regulă, negativă, dar culturile sunt pozitive în aproximativ 15-20% cazuri. Modificările ecografice și ale CT sunt nespecifice, însă demonstrează ascita localizată (închistată), adenopatia și îngroșarea omentală sau mezenterică. Laparoscopia cu biopsie ghidată este o metodă excelentă de diagnostic al TBC peritoneale și trebuie luată în considerare la pacienții cu ascită inexplicabilă. Laparoscopia permite accesul către lichidul peritoneal, cât și posibilitatea vizuală a inspecției cavității abdominale și a biopsiei din zonele suspecte. Dacă este puțin lichid, laparoscopia nu este indicată și se va practica o laparotomie limitată, care este mai sigură și poate stabili diagnosticul. Aspectul laparoscopic al cavității peritoneale permite stabilirea diagnosticului prezumptiv la 90% dintre pacienți; se determină noduli gălbui-albicioși (sub 5 mm) răspândiți pe peritoneul visceral și parietal; aderențele peritoneului cu organele abdominale sunt obișnuite, uneori, peritoneul este îngroșat cu exsudat vizibil. Biopsiile ghidate laparoscopic depistează granulome cazeificate în circa 90% cazuri.

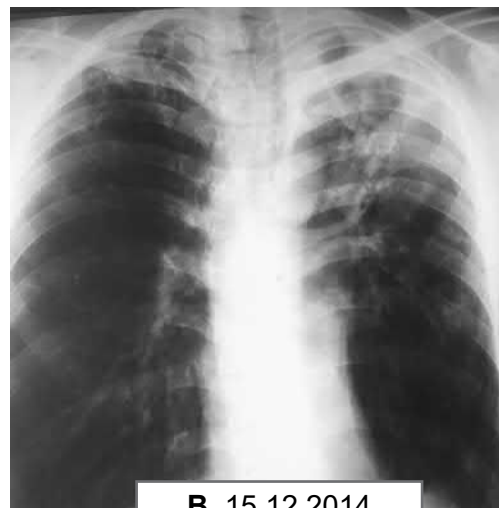
Regimul standard de tratament trebuie inițiat cât mai curând în cazurile dovedite sau cu suspiciune sporită. Tratamentul este, în general, similar cu cel al tuberculozei pulmonare. Complanța la tratament este determinanta principală a efectului terapeutic.

Tratamentul chirurgical este rezervat, în primul rând, complicațiilor: perforații, abcese, fistule, hemoragii masive, obstrucție intestinală completă sau obstrucție ce nu răspunde chimioterapiei.





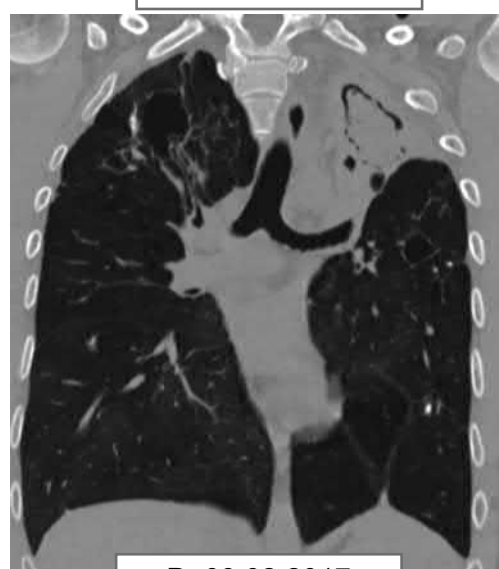
A. 14.02.2012



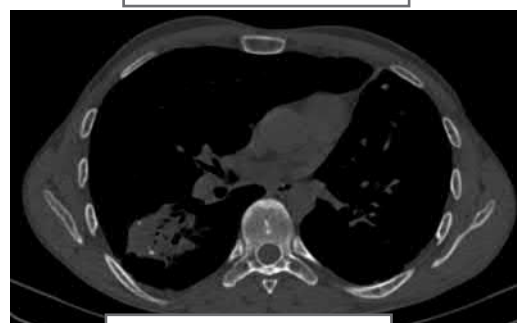
B. 15.12.2014



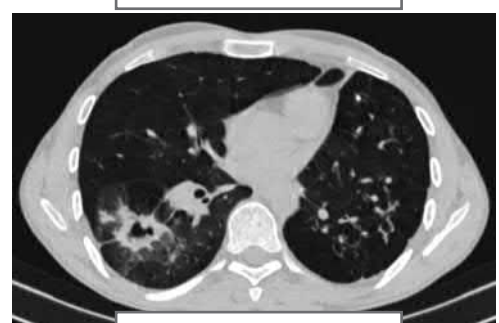
C. 01.01.2017



D. 09.02.2017



E. 09.02.2017



F. 09.02.2017

1. Bilateral, în *figura A*, multiple opacități de dimensiuni și intensitate variate, cu margini șterse, confluențe; zone de hipertransparență (cavități) multiple în câmpurile medii și superioare cu pereți neuniformi, fără conținut patologic. În *figura B* se observă resorbția leziunilor pulmonare, cu fibroză în câmpurile superioare și deplasare craniană a hililor, mediastinul superior deplasat spre stânga; apical pe stânga posibil cavitate. Radiograma din *figura C* pune în evidență pneumoscleroză pe stânga câmpul superior, în aceeași zonă o cavitate bine formată cu opacități neomogene în interior, cu limitele clare și un halou de hipertransparență în semilună, sugestiv pentru micetom; pe dreapta multiple cavități cu pereți subțiri.

2. Pe dreapta în LSD fibroză, calcinate, bule emfizematoase, bronșectazii; în  $S_6$  se determină un infiltrat de dimensiuni  $6 \times 3,6 \text{ cm}$ , având contururi neclare, spiculate, calcinate în structură și o cavitate în centru. În jurul infiltrației se evidențiază un câmp de fibroză, zone de tip sticlă mată, opacități polimorfe multiple.

Pe stânga LSS distrus (fibroză masivă, caverne restante, bronșiectazii, calcinate). Într-una din cavități se vizualizează micetomul.

3. Tuberculoză pulmonară fibrocavitară complicată cu aspergilom.

#### Caz clinic

Pacient 28 ani, IF 10 P/A, HIV negativ, se prezintă în stare gravă cu hemoptizie permanentă ( $50 \text{ ml}/24\text{h}$ ), astenie, inapetență.

Cu 6 ani anterior fusese diagnosticată TB pulmonară diseminată cu germeni sensibili, microscopia BAAR și culturile MBT fiind intens pozitive. După 2 luni de tratament antituberculos a fost pierdut din supraveghere. Șapte luni mai târziu a reluat tratamentul pentru TB sensibilă, la acel moment prezentând modificările imagistice din *figura A*. Peste 19 luni de tratament este apreciat drept vindecat în baza criteriilor microbiologice. La unul și la doi ani postvindecare evaluat pentru o potențială reactivare a bolii: testele microbiologice la acel moment negative, radiografia neconcluzivă (*figura B*), examenul CT refuzat de pacient. Pe parcursul anului precedent adresării curente prezenta hemoptizii repetate, cu progresare până la hemoragii pulmonare ( $400 \text{ ml}$ ), urmând periodic tratament hemostatic. La internare leucocitoză ( $15 \times 10^9 /l$ ), fără deviere în formula leucocitară, VSH  $50 \text{ mm/h}$ . Examenul sputei prin microscopie BAAR, GeneXpert MTB/Rif și culturi MGIT și LJ - negativ. Imagistic - modificările din *figurile C-F*. A fost stabilit diagnosticul de tuberculoză pulmonară fibrocavitară complicată cu aspergilom. Consecutiv inițiat tratamentul standard pentru TB sensibilă. Hemoptizia menajată cu hemostatice și tratament antimicotic (itraconazol  $400 \text{ mg/zi}$ ).

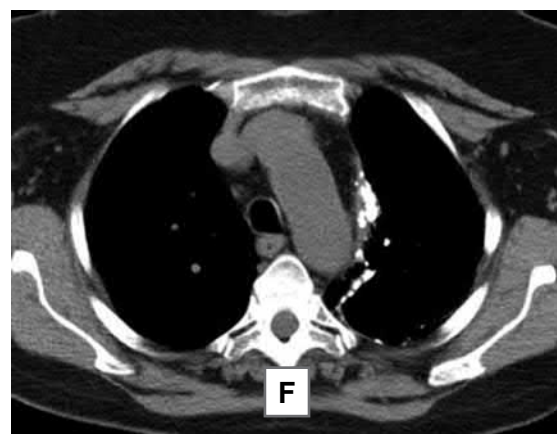
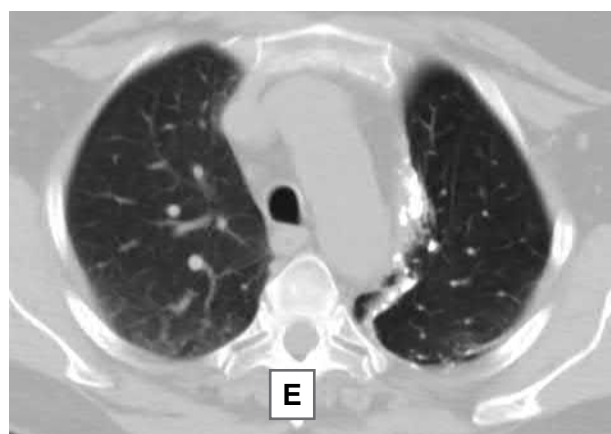
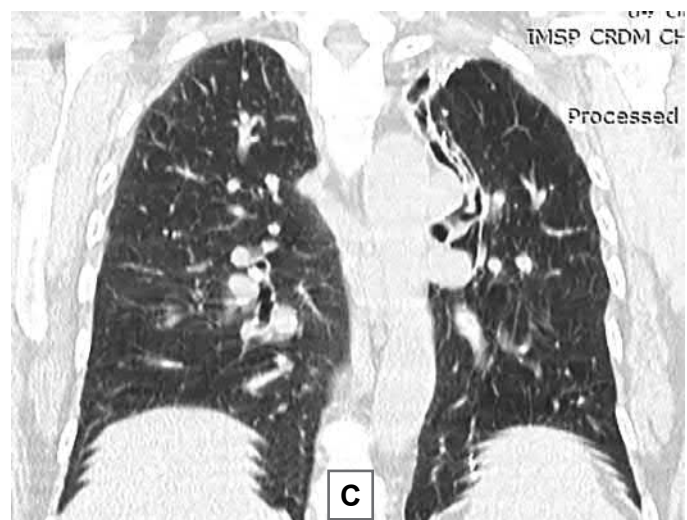
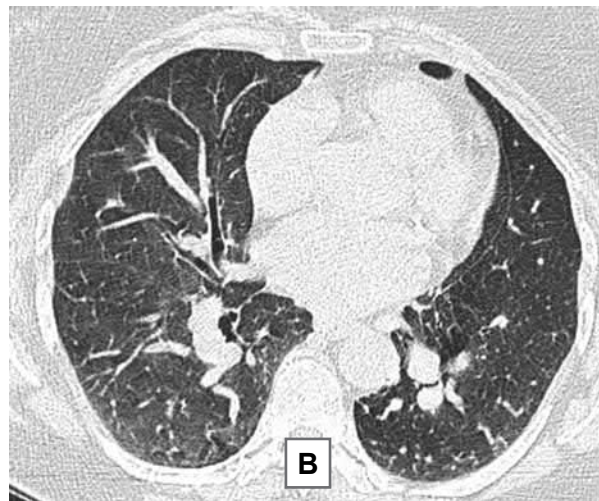
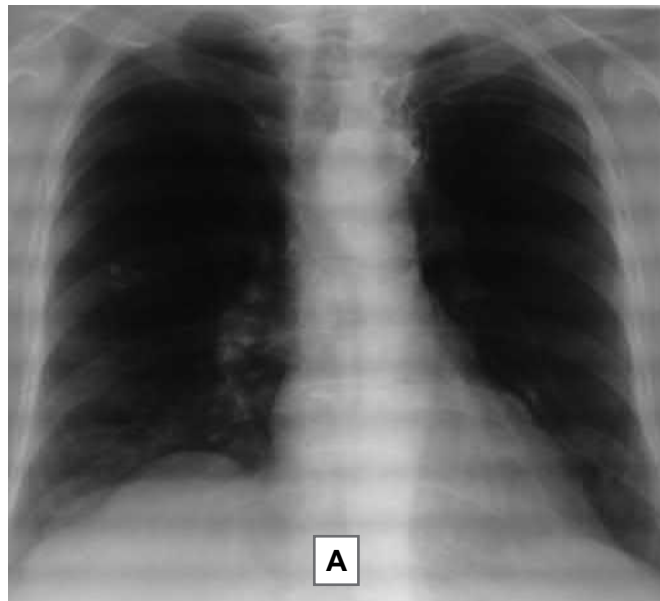
#### Comentarii

Aspergilomul pulmonar reprezintă o masă din micelii (micetom, *fungus ball*) de *Aspergillus*, care crește în cavități preexistente (caverne posttuberculoase, pneumonii abcedante, sarcoidoză cavitară), bule emfizematoase sau bronșiectazii. Aspergilomul se întâlnește la 25-55% dintre pacienții cu istoric de TB fibrocavitară. Inițial decurge asimptomatic, dar cu progresarea bolii pot apărea tusea, hemoptizia, subfebrilitatea, scăderea ponderală. La aproape 10% dintre pacienți simptomele se rezolvă spontan. Caracteristicile imagistice: opacitate sferică sau ovoidă localizată în interiorul cavității. Opacitatea dependentă adeseori este heterogenă datorită multiplelor colecții aerice liniare (aspect "de burete"). Aspergilomul este înconjurat de o zonă aerică hipertransparentă (halou aeric) cu aspect de semilună și doar rareori poate ocupa toată cavitatea. Diagnosticul se stabilește în baza criteriilor clinice și radiografice susținute de confirmarea serologică (IgG anti-*Aspergillus*) sau microbiologică a infecției cu *Aspergillus spp.*, eventual și prin titre pozitive ale galactomananului în ser sau în lavajul bronhoalveolar. Cazurile asimptomatice nu necesită tratament. În caz de hemoptizii masive rezecția chirurgicală sau hemostaza prin embolizarea arterelor bronșice sunt de considerat.

1. Descrieți modificările pe radiografia din *figura A* la un pacient de 28 ani, diagnosticat cu TB și comentați evoluția acestora pe radiografiile din *figurile B-C*, obținute, respectiv, 3 și 5 ani mai târziu?

2. Ce informații suplimentare oferă CT toracică?

3. Care este diagnosticul probabil?



1. Descrieți modificările pe radiogramă și pe tomografia toracelui.
2. Definiți bronholitiaza.
3. Ce este litoptizia?

1. Plămânul stâng micșorat, fibroatelectazie segmentară LSS, grupuri de calcinate polimorfe cu distribuție în lanț, aderențe pleurale. Pe dreapta - calcinate mici în câmpul pulmonar mediu, unul situat intrabronșic (*figurile C, D*), bronșiectazii umplute (*figura B*).

2. Bronholit - material calcificat (sau osificat) în interiorul arborelui bronșic. De regulă, provine prin extruzia ganglionilor limfatici peribronșici calcificați (de obicei din tuberculoză, eventual histoplasmoză) în lumenul bronhiei adiacente prin eroziunea peretelui.

3. Litoptizia presupune expectorații cu material calcificat, este o manifestare clinică foarte rară, patognomonică pentru bronholitiază.

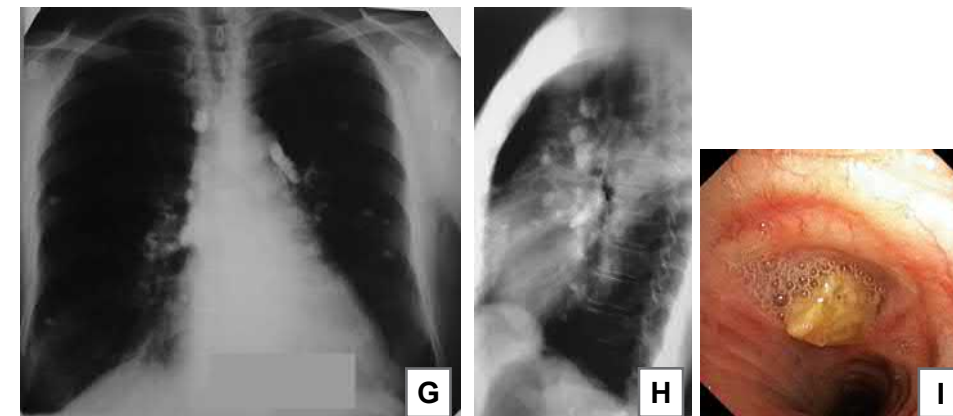
#### Caz clinic

Pacientă 71 ani, cu istoric de tuberculoză pulmonară la vârsta de 14 ani, prezintă dispnee mMRC 3, tuse cu spută vâscoasă greu expectorabilă 20-30 ml/24h. SaO<sub>2</sub> 94%, VEMS 80%, CVF 86%, VEMS/CVF 77%. Investigațiile radiologice (radiografia și CT) prezintă bronșiectazii, calcinate parenchimotoase și endobronșice (*figurile A-F*), ca și manifestări ale sindromului posttuberculos, dar fără semne evidente de reactivare (nodulație satelită, infiltrații, distrucții). Examenul sputei: microscopia BAAR, Xpert, cultura LJ și MGIT negative. Fibrobronhoscopia refuzată.

#### Comentarii

Bronholitiaza definește prezența unei materii calcificate în interiorul arborelui bronșic. De regulă, apare prin eroziunea și extrudarea în lumenul bronșic a unui GL adiacent calcificat prin limfadenită granulomatoasă necrotizantă, de obicei, determinată de *Mycobacterium tuberculosis*. Bronholiții de alte cauze se observă mult mai rar (calcificare senilă a cartilajului bronșic și sechestrarea lui, aspirarea unei materii osoase sau calcificarea *in situ* a materialului aspirat).

Se poate manifesta prin tuse neproductivă, adesea asociată cu hemoptizie și, mai rar, prin infecție a parenchimului pulmonar secundar obstrucției bronhiei respective. Litoptizia (expectorații cu material calcificat) este foarte rară, dar poate impune diagnosticul.



Radiografiile (G, H) unui pacient de 72 ani, cu istoric de TB pulmonară în copilărie prezintă multiple calcificări parenchimotoase, dar impresionează prin GL paratraheali și peribronșici calcificați, iar endoscopic confirmată perforația traheală cu vizualizarea clară a bronholitului (H).

Radiografia toracică sugerează bronholitiaza prin prezența ganglionilor limfatici calcificați (*figurile G, H*) și manifestări de obstrucție a bronhiei: atelectazie, impactare cu mucus, bronșiectazii, emfizem localizat. CT prin reconstrucții multiplanare poate confirma localizarea endobronșică a calcinatului.

Bronhoscopia este obligatorie și permite evidențierea bronholiților (*figura I*), extragerea lor, precum și tratamentul decongestiv local. Uneori materialul calcificat endobronșic poate fi omis, fiind acoperit de inflamația peretelui bronșic adiacent sau fiind poziționat distal de porțiunea inflamată și îngustată a căilor respiratorii, astfel devenind inaccesibil la bronhoscopie.

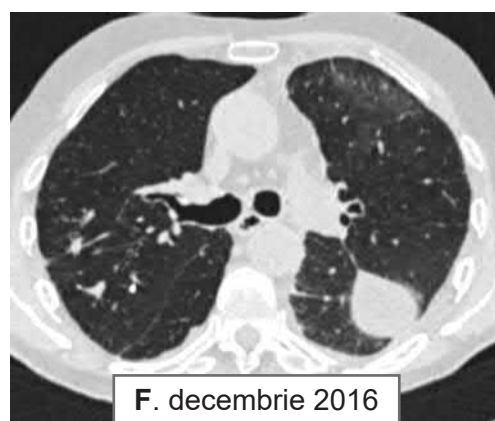
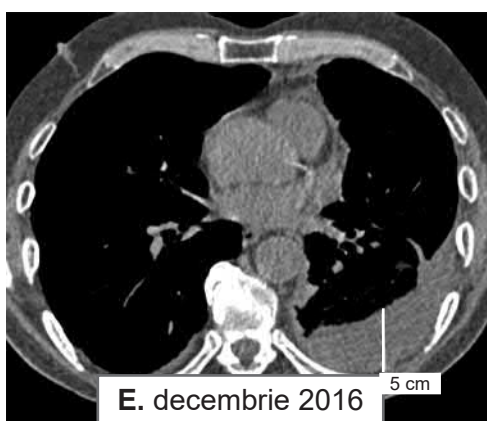
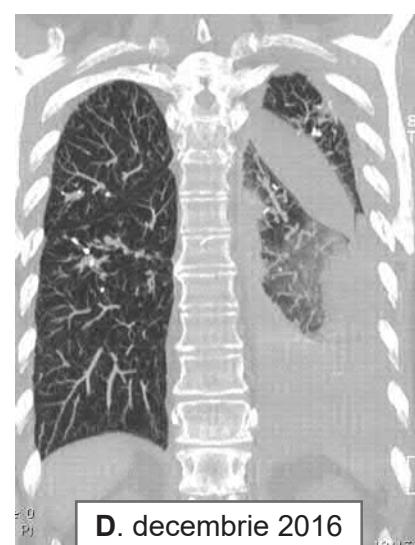
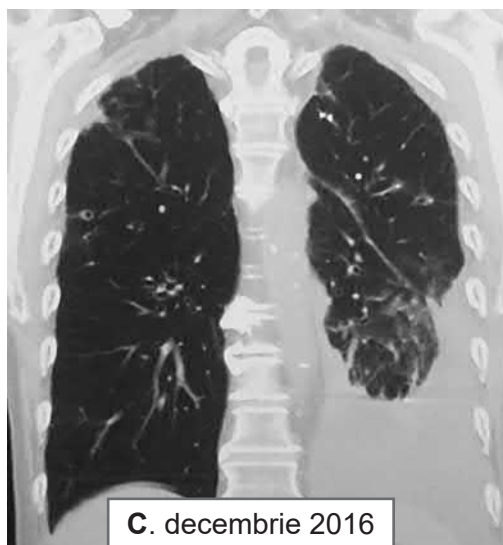
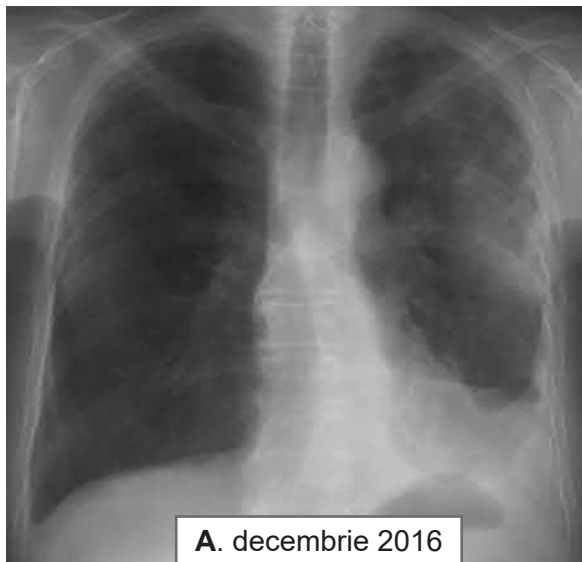


Diagnosticul diferențial include infecții endobronșice cu calcificări (mai des aspergilom), tumori endobronșice calcificate, leziuni traheobronșice cu calcificări parietale (amiloidoza), artera bronșică hipertrofiată cu protruzie în lumenul bronhiei.

Bronholiții cei mai simptomatici ar trebui să fie eliminați prin toracotomie. De obicei, este necesară lobectomia sau segmentectomia, deoarece îndepărtarea masei calcificate aproape sigur va necesita și înlăturarea unei porțiuni de perete bronșic.

Bronholitul aflat complet liber în lumenul bronșic se poate înlătura bronhoscopic (de obicei, rigidă și folosind fotocoagularea cu laserul). Cu toate acestea, un efort de eliminare a bronholitului, care nu este complet detașat de peretele bronșic, poate provoca o hemoragie catastrofală din cauză că ramurile arterei pulmonare se află în imediata proximitate a bronhiilor.





1. Interpretați imaginile radiografice și tomografice la un pacient cu tuberculoză pulmonară.
2. Ce este tuberculoza "sensibilă"?
3. Indicați tratamentul standard pentru un pacient cu tuberculoză sensibilă.

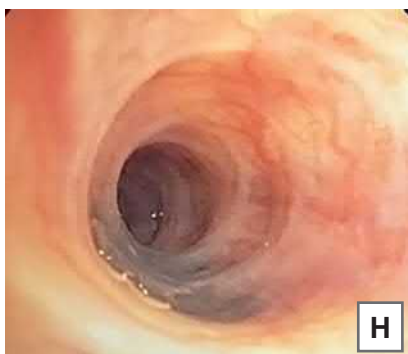
1. Colecția lichidiană pleurală liberă pe stânga (3,5 cm), dar și închistată în scizura interlobară; îngroșări pleurale apicale bilaterale; în LSS se constată modificări fibrotice aderențiale difuze cu prezența de calcificări, arii de sticlă mată în LSS pe fondal de îngroșări nepronunțate ale septurilor interlobare. LIS micșorat cu zone de infiltrație și bronhogramă aerică în segmentele bazale (atelectazie?) și arii de sticlă mată. În plămânel drept apical modificări fibrotice, nodulații, reticulații și calcificări în S<sub>2</sub>S<sub>6</sub>, aderențe pleurale în regiunile inferioare.

2. Tuberculoza "sensibilă" (cu germeni sensibili) definește cazurile, care nu au rezistență la nici un medicament antituberculos de linia întâi.

3. Tratamentul standard în TB pulmonară sensibilă va include 2 luni de HREZ, urmate de patru luni de HR.

### Caz clinic

Pacient de 68 ani, nefumător, cu dispnee la efort moderat, tuse cu expectorații mucoseroase minime, scădere ponderală 7 kg, inapetență. Relatează debutul treptat al simptomelor de 6 luni, fără adresare la medic. Imagistic, prezente modificările din figurile A și B. Prin toracocenteză evacuat 1 l lichid pleural (figura G) - exsudat limfocitar 100%. Cultura MGIT din spută confirmă infecția cu MBT pansensibilă. Endoscopic observate pete antracoide în LIS (figura H). Inițiat tratament cu HREZ, evoluția clinică și imagistică pozitivă (figura I) prin regresia simptomelor, elementelor infiltrative și nodulare din stânga, colecției lichidiene, cu menținerea aderențelor pleurodiafragmale în plămânel stâng. Vindecat la 6 luni de tratament.



### Comentarii

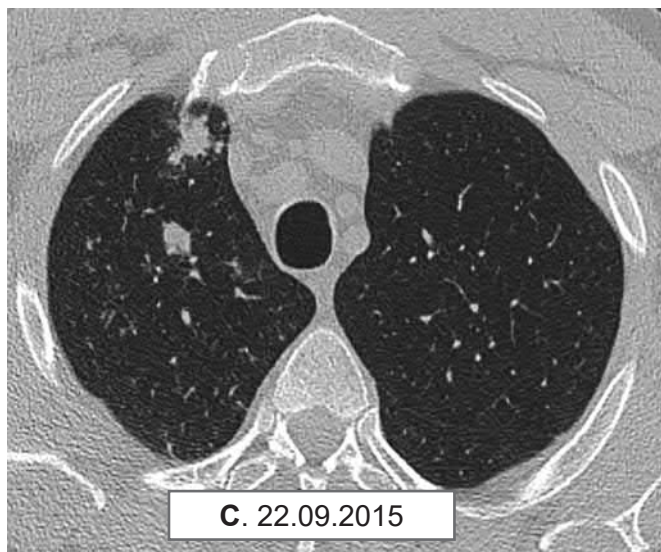
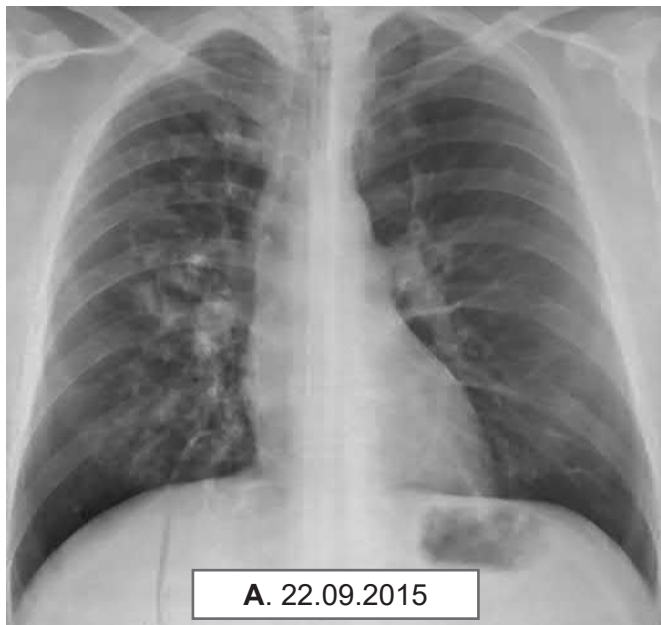
Tratamentul tuberculozei sensibile presupune administrarea unei combinații intens bactericide de medicamente antituberculoase de linia I (HREZ) cu scop de prevenire a apariției rezistenței medicamentoase. În prezent administrarea se face după o schemă standard și este divizată în două faze:

1) faza intensivă, cu durată de 2 luni (la necesitate poate fi extinsă până la 3 luni), în care se administrează 4 preparate (HREZ);

2) faza de continuare - durează 4 luni (posibilă extinderea până la 5 luni), se administrează 2 medicamente antituberculoase (HR).

În cazul meningitei tuberculoase sau TBC osteoarticulare, faza de continuare este extinsă până la 10 luni. Este recomandată administrarea supravegheată a medicației antituberculoase pe toată durata tratamentului (DOTS). La etapa actuală supravegherea directă poate fi substituită prin supraveghere video la distanță.

Eficacitatea tratamentului se decide în baza negativării testelor microbiologice (microscopie și/sau cultură), coroborate cu dinamica parametrilor clinici și imagistici. În cazul, când testele bacteriologice (microscopia și/sau cultura) rămân pozitive după 2-3 luni de tratament, trebuie reevaluate rezistența tulpinii micobacteriene, aderența pacientului la tratament, precum și considerată biodisponibilitatea medicamentelor antituberculoase.



1. Ce modificări sunt prezente pe radiogramele și imaginile CT ale unui bărbat de 42 ani, nefumător, originar dintr-o zonă cu incidență crescută a TB și cu factori sociali de risc sporit de îmbolnăvire de TB?
2. Care este lista de diagnostic diferențial, considerând aspectul imagistic, microscopia sputei la BAAR și Xpert MTB/RIF negative și episoadele febrile repetate pe parcursul ultimei luni?
3. Care ar fi recomandările referitor la managementul clinic al cazului, considerând persistența subfebrilității și a modificărilor imagistice după o cură de 14 zile cu două preparate antibacteriene?

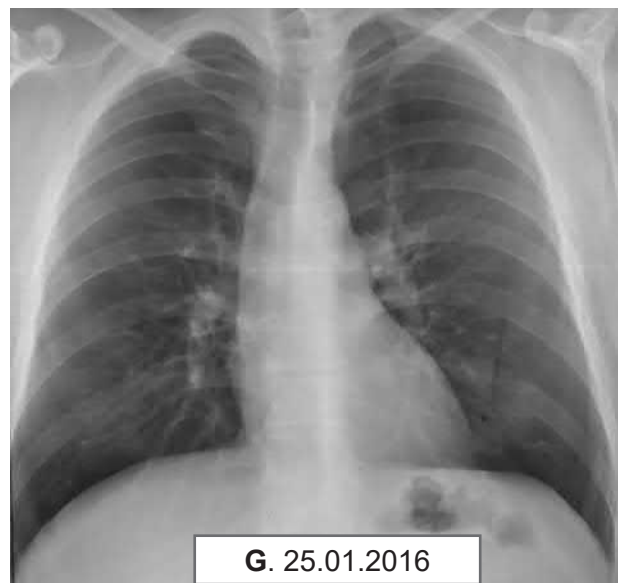
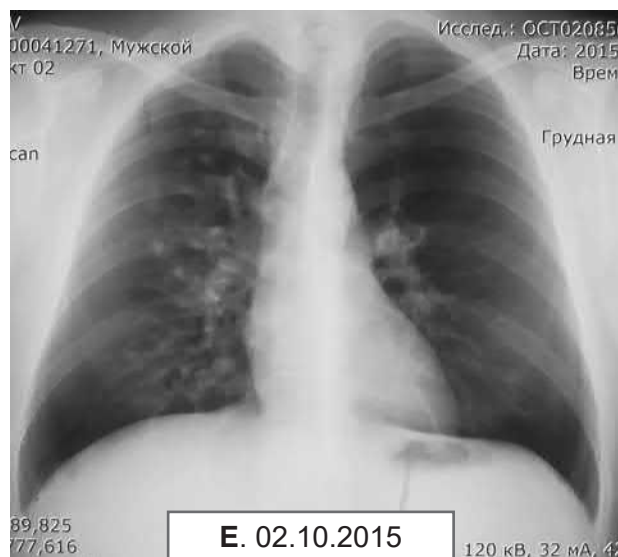
1. Radiografic opacități nodulare difuze unilateral pe dreapta de diferite dimensiuni, unele confluențe. Pe imaginile CT în plămânel drept, în toate segmentele se vizualizează multipli noduli pulmonari peribronho-vasculari, până la 15 mm, unii cu bronhogramă aerică, semnul arborelui înmugurit, zone de tip "sticlă mată".

2. Bronhopneumonie, neoplasme primare sau secundare, tuberculoza, infecția pulmonară cu micobacterii nontuberculoase, sarcoidoză, granulomatoza cu poliangeită.

3. Considerând riscul sporit pentru TB și prezentarea imagistică a cazului, este rațional a conchide despre TB pulmonară (diagnostic clinico-imagistic) și a iniția tratamentul antituberculos standard. Excluderea cauzelor non-infecțioase ar fi tactica de preferat în cazul lipsei factorilor de risc pentru tuberculoză.

### Caz clinic

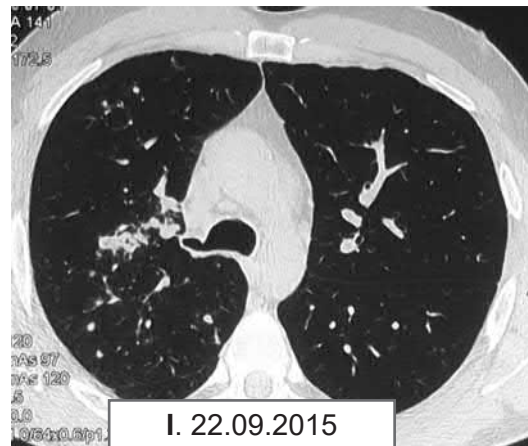
Pacient 42 ani, nefumător, migrant. Debutul în august 2015 cu febră 39-40°C, astenie. Fără a consulta medicul administra antipiretice cu efect pozitiv intermitent. La momentul adresării (septembrie 2015) starea cu agravare de o săptămână după o infecție respiratorie acută cu febră 39-40°C, tuse seacă chinuitoare, astenie, inapetență, transpirații nocturne. Imagistic modificările din figuri. Leucocitoză ( $16 \times 10^9/l$ ), VSH 44 mm/oră,





PCR 192 mg/l, microscopia pentru BAAR și GeneXpert MTB/Rif din spută negative. În sputocultură *Streptococcus viridans* 10<sup>6</sup> pansensibil. Fibrobronhoscopic semnalate manifestări de endrobronșită mucopurulentă și prezența unei bronhii suplimentare pe dreapta (bronhia traheală), confirmată și la examinarea ulterioară prin CT toracică (figura I). Probe repetate de spută și spălături alveolobronșice la MBT negative.

La examenul prin CT toracică (figurile C, D, I) se confirmă afectarea unilaterală pe dreapta: în toate segmentele multipli noduli cu distribuție peribronhovasculară până la 15 mm, unii cu halou tip sticlă mată. Antibioticoterapia combinată (14 zile CS III + aminoglicozide) a produs o ameliorare clinică, însă persistența



subfebrilității și a modificărilor radiologice (figurile E, F) corelate cu modificările imagistice de la CT a determinat decidera inițierii medicației antituberculoase cu preparate de linia I pentru diagnosticul TB pulmonară infiltrativă pe dreapta, diseminare bronhogenă pe dreapta. Dinamică clinicoradiologică pozitivă la 4 luni.

#### Comentarii

Stabilirea diagnosticului de tuberculoză doar în baza simptomelor clinice sau/și semnelor imagistice, este o realitate frecventă în practica clinică, în special în țările cu incidență înaltă a TB. OMS raportează că 22-62% din toate diagnosticile de tuberculoză la nivel mondial sunt stabilite clinico-imagistic. Lipsa confirmării microbiologice poate fi cauzată de sensibilitatea redusă a testelor aplicate sau accesul limitat la metodele microbiologice de confirmare a infecției MBT. Posibilitatea stabilirii diagnosticului TB exclusiv clinic este prevăzută de ghidurile internaționale, cu remarcă că decizia pozitivă trebuie să fie urmată, obligatoriu, de inițierea tratamentului antituberculos. Asemenea cazuri de TB necesită o supraveghere clinică îndeaproape pe parcursul primelor săptămâni de tratament antituberculos, iar lipsa eficienței acestui tratament impune reluarea diagnosticului diferențial. În același timp, dacă la momentul evaluării primare starea pacientului nu este una critică, ar putea fi adoptată o tactică expectativă cu o reevaluare complexă peste câteva săptămâni.

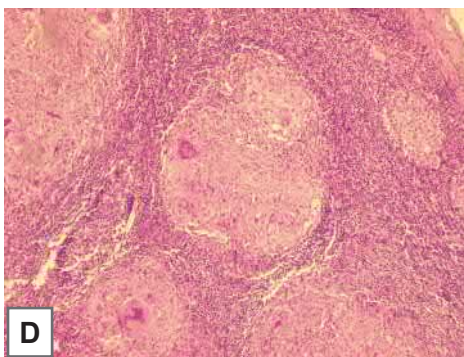


1. Ce modificări se observă pe radiogramă (*figura A*) la o pacientă cu adenopatie axilară de etiologie tuberculoasă?
2. Descrieți leziunile cutanate din *figura B* apărute la inițierea tratamentului antituberculos.
3. Care medicamente antituberculoase pot provoca reacții adverse cutanate?

1. Radiografie toracică normală.
2. Edem palpebral bilateral simetric. Papule urticariene în regiunea frontală și geniană dreaptă.
3. Reacțiile adverse cutanate pot fi induse de oricare dintre medicamentele antituberculoase utilizate atât în tratamentul tuberculozei sensibile, cât și celei rezistente, mai frecvent fiind incriminate izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etionamida, etambutolul, acidul paraaminosalicilic, streptomycină.

### Caz clinic

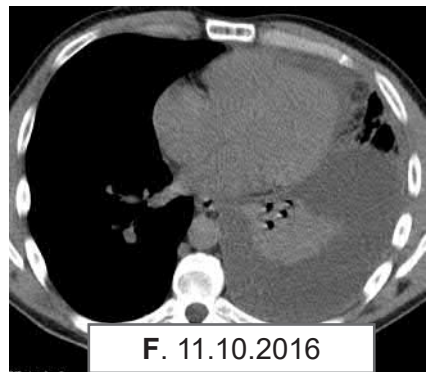
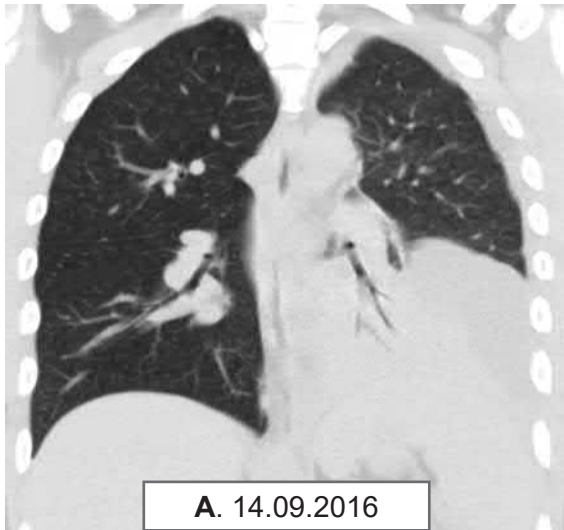
Pacientă 22 ani, fără comorbidități, anamneza alergologică neagravată, diagnosticată cu tuberculoza GL axilari pe stânga confirmată histologic (*figura D*). Afectarea pulmonară a fost exclusă prin rezultate negative ale examenului microbiologic al sputei și radiografia toracelui fără modificări. Inițiat tratamentul cu un preparat antituberculos combinat RIPE (HRZE). După două administrări au apărut erupții urticariene pe membrele superioare și torace. Medicația a fost sistată. Pe fondal de antihistaminice urticaria s-a rezolvat. La 5 zile s-a reinițiat tratamentul antituberculos cu administrarea fracționată a preparatelor (asocierea următorului medicament la 2 zile): HRE și Z. La a doua zi de la introducerea Z au apărut edemul palpebral cu senzație de arsură locală, eritemul cutanat difuz, pruriginos și urtică (*figura B*). Medicația antituberculoasă a fost stopată, au fost administrați corticosteroizi sistemici și antihistaminice, cu efect pozitiv. La 10 zile (*figura C*) se reinițiază tratamentul antituberculos cu excluderea pirazinamidei. Toleranța bună, tratamentul încheiat la 6 luni.



D – Aspect histopatologic al GL în limfadenita tuberculoasă - depleție limfocitară tisulară a nodulului limfatic cu granuloame tuberculoase, prezentate de necroză cazeoasă circumscrișă de celule epitelioid, celule Langhans și limfocite.  
 Colorație hematoxilină-eozină, x100.  
 (Din colecția profesor Vladimir Vataman)

### Comentarii

Reacțiile adverse cutanate induse de medicamentele antituberculoase sunt variate și includ exantemul (erupția morbiliforă), urticaria, angioedemul, reacții medicamentoase fixe, erupții lichenoide, sindromul Stevens Johnson (eritem polimorf major), precum și necroliza epidermală toxică (sindromul Lyell). Frecvența reacțiilor adverse cutanate de hipersensibilitate variază între 5-20% cu incidența sporită la persoanele HIV pozitive. Testul de provocare medicamentoasă reprezintă standardul de referință pentru a demonstra cauzalitatea dintre medicament și reacția cutanată, dar care este contraindicat în cazul reacțiilor adverse cu risc vital. Cauzele alternative ale leziunilor cutanate trebuie excluse (infecțiile virale la copii). În cazul efectelor adverse minore medicația antituberculoasă poate fi continuată, leziunile cutanate rezolvându-se de la sine sau după administrare de antihistaminice. Efectele adverse moderate și cele severe impun sistarea tratamentului antituberculos și administrarea de antihistaminice, eventual și corticosteroizi sistemici. Tratamentul antituberculos poate fi reluat după rezolvarea leziunilor cutanate. Preparatele antituberculoase se reintroduc fiecare separat la interval de câteva zile unul față de altul. Repararea efectului advers impune excluderea medicamentului cauzal și reconsiderarea schemei terapeutice. În cazul imposibilității excluderii, poate fi încercată desensibilizarea, excepție fiind reacțiile cutanate severe și cele cu implicare de mucoase, în care inițierea desensibilizării este contraindicată.



1. Descrieți leziunile imagistice determinate de infecția tuberculoasă pe imaginile tomografice A-F.
2. Ce teste diagnostice sugerați pentru confirmarea complicației, exprimată clinic prin modificările tegumentare de la nivelul membrului inferior stâng (*figura G*), asociate cu crampe musculare cu păstrarea pulsului și temperaturii membrului afectat, la un bolnav tratat pentru tuberculoză diseminată?
3. Ce mecanisme se fac responsabile de riscul crescut de tromboză la bolnavii de tuberculoză?

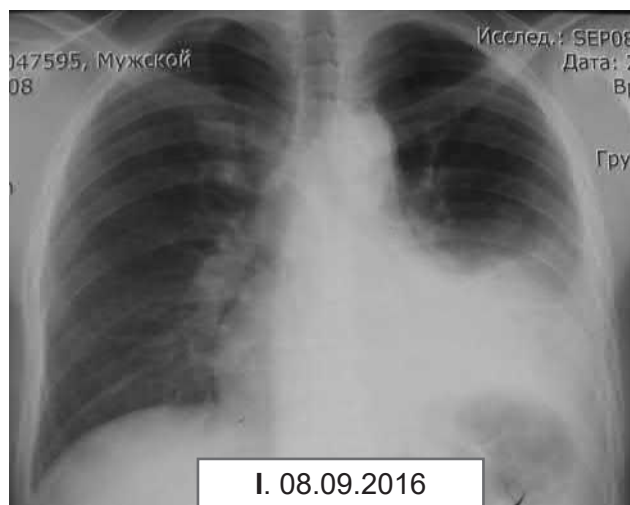
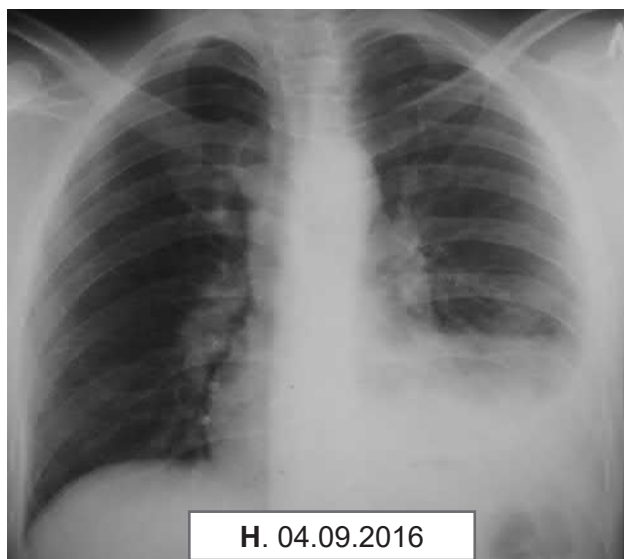
1. Colecție pleurală pe stânga; colecție pericardică; limfadenopatie mediastinală; consolidat pulmonar LIS cu bronhogramă; benzi parenchimotoase în segmentele linguale; *pattern* nodular centrolobular bilateral reprezentat de noduli flu "în sticlă mată", răspândiți difuz, simetric.

2. Edemul și cianoza membrului inferior stâng sugerează tromboza venoasă profundă, care impune evaluarea D-dimerilor serici și ultrasonografia venelor profunde ale membrilor inferioare.

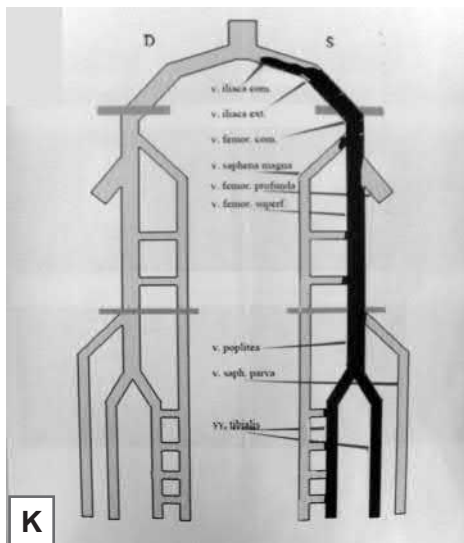
3. Mecanismele imputate în dezvoltarea trombozei la bolnavii de tuberculoză sunt multiple, incluzând hipercoagulabilitatea tranzitorie determinată de infecție, compresia venelor prin adenopatie, invazia locală, modificarea de către rifampicină a metabolismului factorilor hepatici de coagulare.

#### Caz clinic

Bărbat 25 ani, fumător 5 P/A, cu istoric de migrație de muncă în Rusia, spitalizat cu diagnosticul primar de pneumonie comunitară, evoluție gravă (radiograma H – obținută la 4 zile anterior spitalizării). Anamneza a evidențiat un debut lent cu 2 săptămâni anterior spitalizării, progresarea simptomelor respiratorii și a modificărilor imagistice (*figurile I, J* obținute la spitalizare) pe fondal de tratament antibacterian combinat în ambulatoriu. În spital revăzută schema antibacteriană, examinat exsudatul pleural cu identificarea *M.tuberculosis* (Xpert MTB/Rif sensibil, ulterior confirmat și prin culturi MGIT și LJ). Evaluarea prin CT toracică (*imaginile A-C*) a obiectivat caracterul diseminat al leziunii pulmonare (*pattern* nodular difuz), inclusiv la nivel pleural și,







L. 03.11.2016

posibil, pericardic. Inițiat tratamentul antituberculos (HREZ). La două săptămâni de tratament apare un sindrom diareic, ce impune stoparea medicației antituberculoase. Peste 7 zile diareea oprită, s-a purces la reintroducerea consecutivă, separată a fiecărui medicament antituberculos. Patru zile mai târziu apar crampe musculare la nivelul membrului inferior stâng, iar la șase zile edem și cianoză (*figura G*). Apariția acestora a coincis cu reintroducerea rifampicinei. Nivelul seric al D-dimerilor și ultrasonografia duplex au confirmat flebotromboza iliofemurală pe stânga (*figura K*). Aplicat tratament conservator (anticoagulant, PPC, bandaj elastic) cu ameliorare semnificativă (*figura L*). Medicația antituberculoasă a fost menținută. Diareea nu a reapărut. La 7 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos confirmată rezistența la izoniazidă, consecutiv adaptată schema de tratament (REZLfx).

#### Comentarii

Tromboza venoasă profundă (TVP) este o complicație raportată la 1,5-3% dintre cazurile spitalizate de tuberculoză, fiind demonstrat rolul de factor de risc independent al tuberculozei pentru TVP. Pe lângă tromboza venelor membrului inferior, la bolnavii de tuberculoză a fost raportată tromboza venelor hepatice, venei porte, cavei inferioare, sinusurilor venoase cerebrale, precum și a venei centrale a retinei. TVP complică mai frecvent cazurile severe de tuberculoză pulmonară sau tuberculoză diseminată. De regulă, TVP se dezvoltă în perioada imediat următoare inițierii tratamentului antituberculos (zile - săptămâni). În cazuri unice flebotromboza poate fi prima manifestare a bolii tuberculoase. Devierile hemostatice asociate infecției tuberculoase se normalizează în primele luni de tratament antituberculos, fapt care motivează inițierea sau menținerea medicației antituberculoase concomitent cu terapia anticoagulantă. Efectul rifampicinei pe citocromul P 450 poate impune doze sporite de anticoagulante indirecte.



1. Descrieți modificările patologice de pe radiograme și tomografia plană la o pacientă cu TB MDR și rezistența la fluoroquinolone.
2. Care preparat antituberculos de linia a II are cel mai bun efect terapeutic demonstrat.
3. Numiți regimul de administrare și posologia bedaquilinei.

1. Opacitate pulmonară neomogenă, ovalară, cu marginile clare, localizată în S<sub>1-2</sub> stânga. Adiacent, noduli sateliți ca manifestare a tuberculozei active. Deplasarea traheii spre stânga. Hilurile indurate, sinusurile libere.

2. Bedaquilina este unicul preparat antituberculos de linia II pentru care avem dovezi de eficacitate obținute din studii multicentrice randomizate.

3. Doza recomandată pentru adulți prevede, în primele 1-2 săptămâni, 400 mg bedaquilină zilnic, continuând cu 200 mg de trei ori pe săptămână. Administrarea concomitentă cu alimentele crește biodisponibilitatea preparatului.

#### Caz clinic

Pacient 67 ani, fumător (IF 30 P/A), non-HIV, cu anamnezic negativ de TBC. La vârsta de 65 ani a fost investigat profilactic ca și contact cu fratele bolnav de tuberculoză MDR (HRESEto rezistent, finalizat cu deces). Microbiologic și clinicoradiologic a fost exclusă contractarea tuberculozei. Ulterior, pacientul a schimbat domiciliul și nu s-au continuat examinările profilactice.

Actualmente s-a adresat la medic, prezentând tuse cu spută mucopurulentă (aproximativ 10 ml zilnic), subfebrilitate, transpirații nocturne și pierdere ponderală (circa 5 kg) cu debut insidios de 2 luni. Examenul fizic și parametrii biologici fără particularități. Radiografia toracelui și examenul sputei (microscopia BAAR pozitivă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent, culturi LJ și MGIT pozitive) au stabilit tuberculoza pulmonară multidrog rezistentă. Testarea sensibilității prin metoda culturală MGIT a evidențiat rezistența la HRESEto și FQ, cu sensibilitatea păstrată la AG.

Urmează tratament antituberculos cu CmCsLfxLzd și Bdq în doze ajustate masei corporale cu o toleranță bună (după anularea Z în legătură cu elevarea transaminazelor).

S-a obținut conversia culturii în luna a treia de tratament.

#### Comentarii

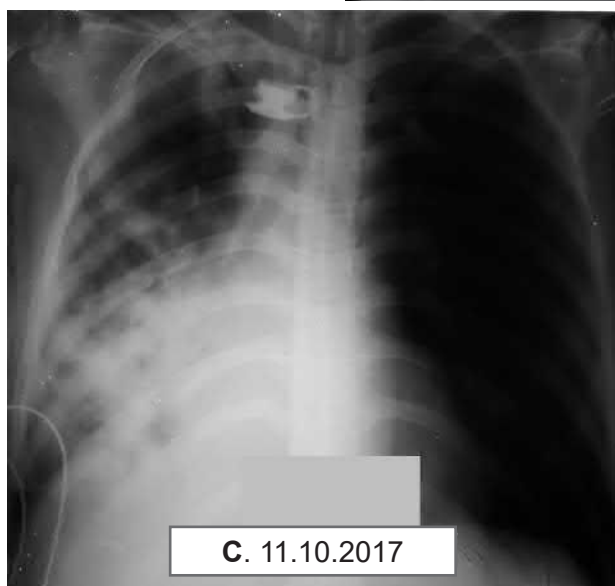
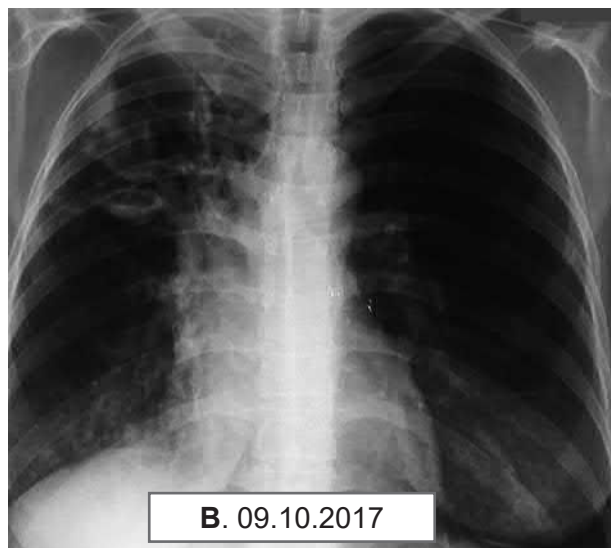
Bdq este indicată în tuberculoza pulmonară multidrog rezistentă sau cu rezistență extinsă, în combinație cu cel puțin alte trei antituberculoase (cu sensibilitate dovedită prin TSM). În lipsa alternativelor ar putea fi asociată cu patru preparate cu sensibilitate incertă.

Mecanismul de acțiune a bedaquilinei presupune inhibiția sintezei ATP și, implicit, efect bactericid asupra *M.tuberculosis*. Bdq este indicată în tuberculoza latentă, în formele sensibile de tuberculoză, în tuberculoza extrapulmonară și nici în micobacteriozele nontuberculoase. Metabolizarea se face prin CYP3A4 cu formarea metabolitului N-monodesmetil, eliminat preponderent pe cale digestivă, ceea ce încurajează utilizarea preparatului la pacienții cu insuficiență renală.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazurile ușoare și moderate de insuficiență renală sau hepatică.

Reacțiile adverse mai frecvent semnalate au fost cele gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, inapetență), artralgi și cefalee. Mai rar, au fost raportate prelungirea intervalului QT, elevarea transaminazelor, hiperuricemia și fosfolipidoza.





1. Care este lista de diagnostic diferențial la o gravidă de 31 ani, 35 săptămâni de gestație, cu hemoptizii repetate (200 ml), tuse chinuitoare, dispnee la efort minim, dureri în hemitoracele drept, astenie, fatigabilitate, debutate insidios (*figurile A, B*)?
2. Ce modificări au apărut pe radiograma din 11.10.2017?
3. În contextul clinic, numiți cauza mai probabilă a acestor modificări și care este tratamentul de urgență?

1. În *figurile A-B*: se atestă cavități multiple în LSD diminuat (retractil? sau din hipoventilație/atelectazie prin cheaguri intrabronșice?), cu pereți neuniform îngroșați, diseminare bronhogenă (sau hemoragii?) în lobul mediu și inferior. Filmul de profil atestă cavităția și în segmentul apical LID. Tuberculoză, aneigita cu granulomatoză, neoplasm pulmonar, abces pulmonar, micetom.

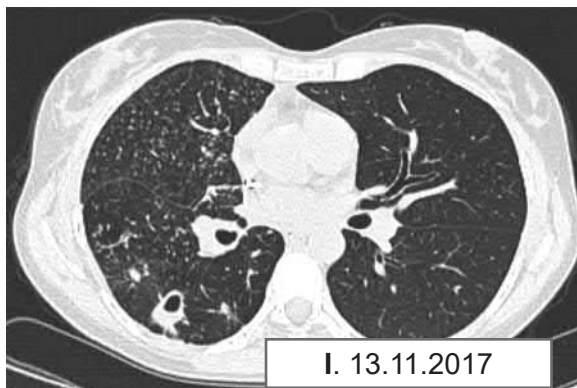
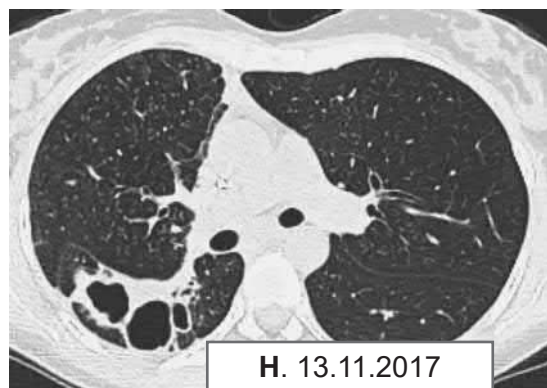
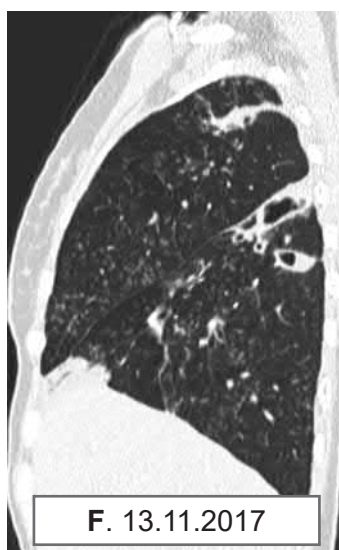
2. Filmul din 11.11.2017 este în incidență anteroposterioară, care ar fi modificat poziționarea organelor, dar extinderea semnificativă a infiltrației este îndubitabilă (din hemoragie? din infecție?).

3. Hemoragie pulmonară. Oxigenoterapie, repaus la pat, decubit dorsal pe partea afectată, pungă cu gheață pe hemitoracele presupus implicat, în lipsa antihipertensivelor - garouri venoase pe porțiunile proximale ale membrelor; farmacoterapie: etamsilat, clorură de calciu, acid aminocapronic, antitusive; în caz de șoc - hemotransfuzii.

#### Caz clinic

Gravidă 31 ani, 35 săptămâni de gestație, transferată în ATI pentru hemoptizii repetate (200 ml), tuse chinuitoare, dispnee în repaus, dureri în hemitoracele dreapta, astenie marcată, diaree (4-5 ori/zi).

De aproximativ un an cu toracalgii pe dreapta, la care ulterior se asociase tusea seacă; fără adresare la medic. De două luni apărută hemoptizia (striuri de sânge). *Microscopia sputei la BAAR negativ*, radiografia toracică nu a fost indicată, tratament ambulator cu cefuroxim 5 zile. Hemoptizia persistă în cantități minime, la medic nu se adresează. Pe 07.10.2017 solicită asistența medicală urgentă pentru hemoragie pulmonară > 200 ml. Radiologic în segmentele S<sub>1,2</sub> dreapta depistate zone de hipertransparență într-un câmp de infiltrație





neomogenă. Cu diagnosticul de TB pulmonară infiltrativă cu destrucție, este internată în spitalul municipal de tuberculoză. Continuă episoadele repetate de hemoptizie (40-100 ml), inițiat tratament antituberculos de linia I, ulterior apare diareea (> 4 ori/zi), decis transferul în ATI.

Starea gravă, SaO<sub>2</sub> 87% cu aer ambiant (la FiO<sub>2</sub> 40% SaO<sub>2</sub> 92%), FR 22 /min, FCC 110 /min, TA 100/60 mmHg, în pulmoni murmur vezicular aspru bilateral, raluri subcrepitante pe dreapta interscapulovertebral.

La FBS: sursa hemoragiei neidentificată, cheaguri, preponderent pe dreapta bazal (S<sub>8-10</sub>). Sputa și spălăturile alveolobronșice microscopic BAAR pozitiv, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, rifampicin rezistent (ulterior culturi pe medii lichide și solide pozitive, HRES rezistent). Biologic (09.10.2017) sindrom anemic și inflamator sever (Hb 107 g/l, Er 3.8 x 10<sup>12</sup> /l, indicele cromatic 0,84, hematocrit 31%, L 18 x 10<sup>9</sup> /l. PCR 48 mg/l, LDH 1011 U/l).

Pentru afecțiunea pulmonară severă, complicată cu hemoragie pulmonară și insuficiență respiratorie acută hipoxemică și cu moartea antenatală a fătului, practică cezariana în mod urgent. Microscopia BAAR și GeneXpert MTB/Rif din placentă negativ.

Radiologic (*figurile A-D*): cavități multiple în LSD diminuat (retractil? sau din hipoventilație/atelectazie prin cheaguri intrabronșice?), cu pereți neuniform îngroșați, diseminare bronhogenă (sau hemoragii?) în lobul mediu și inferior. Filmul de profil atestă cavitația și în segmentul apical LID. În zilele următoare extinderea infiltrațiilor pulmonare (*figurile C, D*, care sunt filme în incidența anteroposterioară), suport ventilator.

CT pulmonară (*figurile E-I*): modificări fibrotice la nivelul LSD cu parenchim distrus, noduli "în sticlă mată" centrolobulari, bilateral, preponderent dreapta, îngroșări pleurale masive, cavități în S<sub>6</sub> dreapta, cu pereți neuniform îngroșați, unele cu nivel hidroaeric.

Tratament antituberculos ajustat la profilul de rezistență și toleranța pacientei. Repetate fibrobronhoscopii curative, lavaj cu acid aminocapronic, înlăturarea cheagurilor de sânge, preponderent din plămânul drept. Conversia prin microscopie obținută la o lună de tratament.

### Comentarii

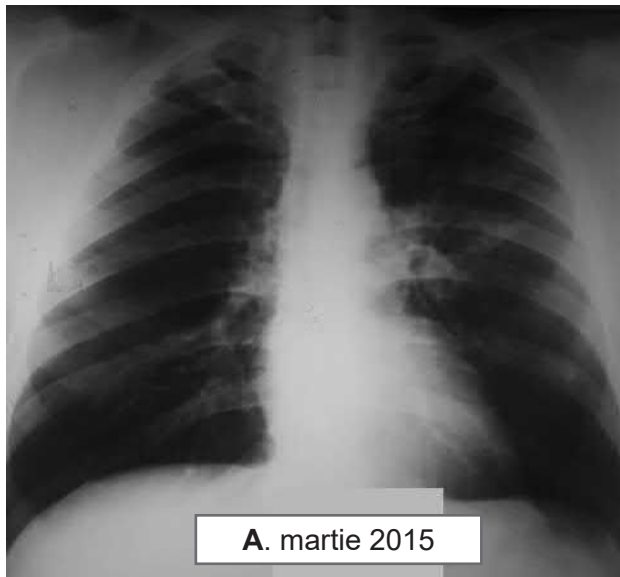
Surse ale hemoptiziei pot fi ramurile arterelor pulmonare (circulă 95% din sângele pulmonar, vase cu presiune scăzută), arterele bronșice (5% din sânge, regim presional înalt) sau vasele din țesutul de granulație. În majoritatea cazurilor hemoptizia provine din circulația bronșică și este secundară bolilor inflamatorii (tuberculoză, bronșiectazii, abces pulmonar). Pereții vaselor bronșice, de obicei nou formate sunt înconjurați de fibre musculare netede ce se contractă la acțiunea stimulilor fizici și farmacologici, fapt ce determină hemoptizia mai importantă. Hemoragia arterelor pulmonare este mai frecvent cauzată de ulcerarea peretelui vascular din destrucția parenchimului pulmonar (pneumonie bacteriană necrotizantă, cancer pulmonar, micetom).

La adulți, peste 80-85% din cazurile de hemoptizie sunt din nosologii infecțioase.

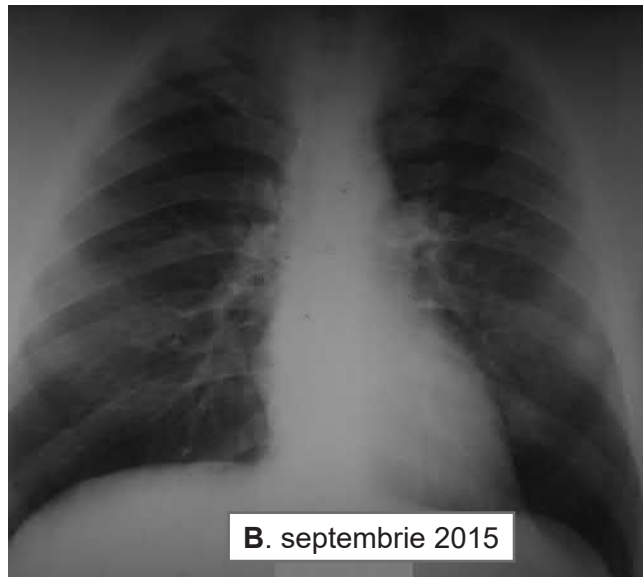
Tuberculoza este o cauză esențială a hemoptiziei atât în faza activă a bolii (constituirea cavernei, ruperea anevrismelor Rasmussen formate la nivelul vaselor ce traversează caverna), cât și din sechele posttuberculoase (ruperea anevrismelor sau secundară bronșiectaziilor).

Tratamentul hemoptiziei:

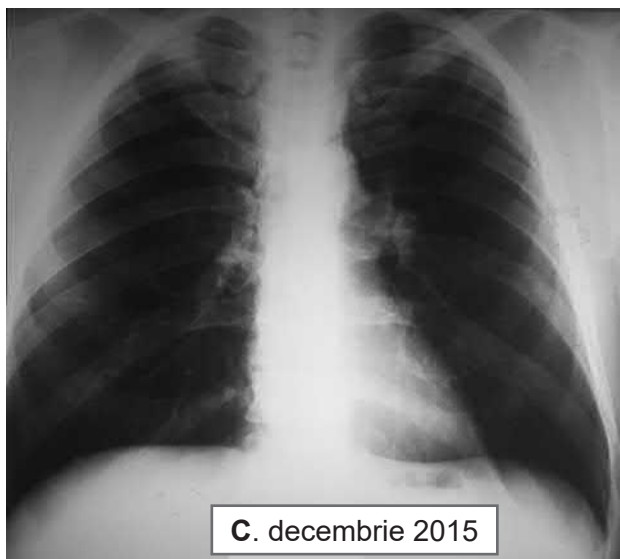
- repaus la pat;
- decubit dorsal pe partea afectată;
- monitorizarea semnelor vitale (TA, FCC și FR, SaO<sub>2</sub>) și cuantificarea hemoptiziei;
- pungă cu gheață pe hemitoracele presupus implicat;
- garouri venoase pe porțiunile proximale ale membrilor (păstrată pulsația pe artera radială și tibială);
- farmacologic: antitusive (codeină), hemostatice (acid aminocapronic, etamsilat);
- în caz de șoc - transfuzii de sânge proaspăt;
- în hemoragii masive cu insuficiență respiratorie: aspirarea sângelui și lavaj cu hemostatice, pentru a preveni asfixia; blocarea compartimentului hemoragic al pulmonului;
- în disfuncția respiratorie severă se efectuează cateterismul și embolismul arterelor bronșice.



A. martie 2015



B. septembrie 2015



C. decembrie 2015



D. decembrie 2015

1. Care este etiologia mai probabilă a leziunilor pulmonare (*figura A, B*) la un pacient cu diabet zaharat?
2. Ce examen imagistic este indicat?
3. Ce alte investigații sugerați pentru stabilirea etiologiei?

1. Leziuni nodulare polimorfe, unele cu excavare în lobul superior și S<sub>6</sub> pe stânga la un pacient imunocompromis din DZ este înalt sugestivă pentru TB.

2. HRCT toracică.

3. Microscopia sputei la BAAR, GeneXpert MTB/Rif, însămânțarea sputei la *M.tuberculosis*, la micobacterii nontuberculoase și la fungi, examenul sputei la celule atipice, FBS cu lavaj bronhoalveolar (examen citologic, bacteriologic, metode biomoleculare pentru MBT și micobacterii nontuberculoase).

#### Caz clinic

Pacient 49 ani, nefumător, cu istoric de 8 ani de DZ tip II insulinonecesitant (necontrolat, fără monitorizarea glicemiei), din focar familial de TB MDR (fratele cu MTB HRSEto rezistentă, continuă tratamentul după sputoconversie prin cultură).

TB depistată prin examinarea activă a contactilor: leziuni radiologice sugestive (*figura A*) și bacteriologia sputei (microscopia BAAR pozitiv, BACTEC pozitiv, HRSEto rezistent). Inițiat tratamentul cu CmZEtoCsLfx și E cu înlocuirea la 3 luni a Eto cu PASER, în conformitate cu testul de sensibilitate. La 6 luni de tratament (septembrie 2015), considerând evoluția radiologică ușor pozitivă (*figura B*) și toleranța bună a tratamentului, a fost externat pentru continuarea tratamentului ZELfxCsPASER în condiții de ambulator.

La 9 luni de tratament, imagistic (*figurile C, D*) cu reducerea elementelor infiltrative pe stânga, dar cu apariția manifestărilor sindromului digestiv (greață, vome repetate, senzație de greutate în abdomen), obiectivate prin icter tegumentar, hepatomegalie ușoară (+3 cm de la rebord, dureros, elastic). Biologic cu transaminaze mult mărite (ALAT 1400 mmol/l, ASAT 1600 mmol/l), bilirubina totală 290 mmol/l, LDH 1435 mmol/l, GGTP 530 mmol/l. Tratamentul antituberculos a fost sistat pentru o lună. La normalizarea indicilor biochimici s-a reluat medicația, evitând preparatele cu potențial hepatotoxic (Z și PASER înlocuite cu Lzd). La 23 luni de tratament a fost calificat ca vindecat.

#### Comentarii

Printre particularitățile cazului ar fi asocierea TB MDR cu DZ necontrolat, tradusă prin modificări minime imagistice; reacție adversă la PASER.

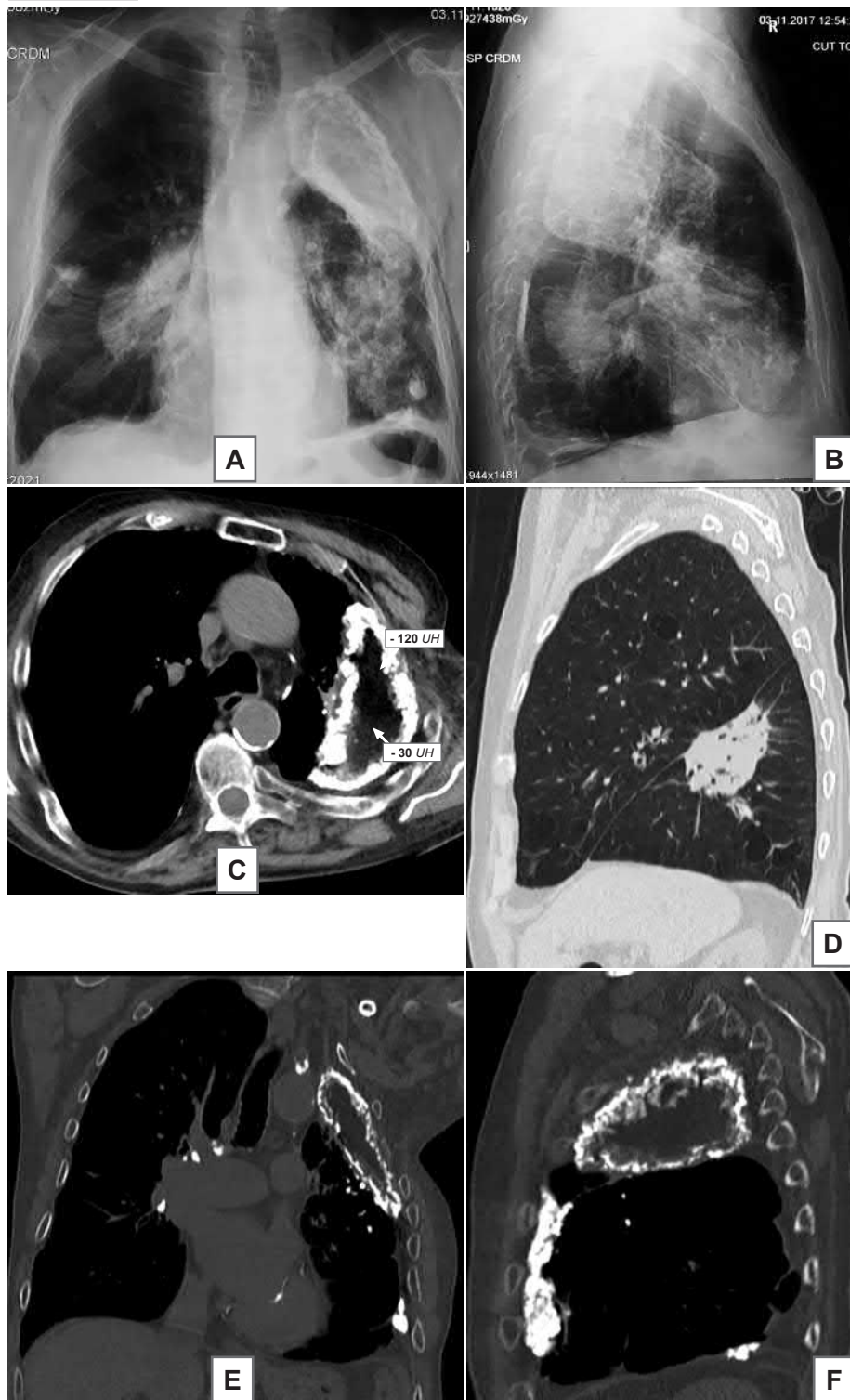
PASER-ul este un preparat antituberculos cu structură granulară ce asigură o eliberare treptată și prelungită a acidului aminosalicilic (acid para-aminosalicilic, acid 4-aminosalicilic). Acidul para-aminosalicilic, fiind ușor degradat în mediul acid, stratul protector al PASER asigură rezistența la acțiunea sucului gastric, iar în mediul neutru al intestinului este dizolvat cu eliberarea aminosalicilatului.

Mecanismul de acțiune asupra *M.tuberculosis* este dublu: inhibarea sintezei acidului folic și inhibarea sintezei micobactinei (*mycobactin*), care este un siderofor - asigură transferul ionilor de fier liber extracelular în citoplasma micobacteriilor.

Fiind un agent bacteriostatic, este argumentată utilizarea lui doar în tuberculoza activă.

Cele mai frecvente efecte adverse după administrarea para-aminosalicilatului țin de intoleranța gastrointestinală (greață, vomă, diaree și dureri abdominale). Mai rar se pot întâlni reacții de hipersensibilitate: febră, erupții cutanate, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, icter, hepatită, pericardită, neurită optică, sindrom Löffler, hipoglicemie etc.

## CAZUL 70



1. Ce modificări sunt prezente pe radiograme și pe CT?
2. Care este diagnosticul diferențial pentru calcificările pleurale extinse?
3. Ce reprezintă oleotoracele?

1. În plămânu drept, în segmentele S<sub>4</sub> și S<sub>8</sub> – masă pulmonară (5 x 6 cm) cu margini neregulate și cu bronhogramă aerică, între foițele pleurale colecție lichidiană, opacități reticulonodulare, adiacente condensării pulmonare - edem pulmonar interstițial.

Hemitoracele stâng micșorat în dimensiuni, în câmpul superior opacitate extinsă bine delimitată, de intensitate supracostală, calcificări pulmonare, pleurale, aortice și coronariene multiple, fibrotorace și colecție pleurală lipidică (densitatea - 30 UH în partea dorsală a colecției și - 120 UH în partea ventrală a colecției) pe stânga. Bilateral aderențe pleurale masive, bronșiectazii secundare, emfizem paraseptal.

2. Empiem pleural, hemotorace sau oleotorace vechi calcificate.

3. Metodă de inducere, în scop terapeutic, a colapsului pulmonar prin instilarea intra- sau extrapleurale de uleiuri vegetale sau minerale.

#### *Caz clinic*

Pacient 94 de ani, nefumător, prezintă tuse, periodic expectorații seroase (20-30 ml/24h), dispnee la efort mic, subfebrilitate, angină pectorală clasa funcțională III-IV. Stenoza aortică severă constituie comorbiditatea de bază.

La vârsta de 35 ani a suportat TB pulmonară cu destrucție, tratată chirurgical. Cunoscut cu simptome de bronșită cronică cu exacerbări 1-2 ori/an. De 2 săptămâni starea cu agravare, cu accentuarea tusei, dispneei și apariția subfebrilității. Cicatrice posttoracotomie anterolaterală stânga. În pulmoni murmur vezicular diminuat, preponderent pe stânga, raluri crepitante difuz bilateral bazal, zgomotul cardiac II diminuat, suflu sistolic de ejeecție în focarul aortei. SaO<sub>2</sub> 87% fără suport de oxigen. Imagistic prezente sechele posttuberculoase extinse: calcificări pulmonare și pleurale masive, bronșiectazii, aderențe pleurale, fibrotorace pe stânga. Zonă de condensare pulmonară în segmentele 4 și 8 pe dreapta, cu bronhogramă aerică. Edem pulmonar interstițial pe dreapta. Ecocardiografic stenoza aortică severă (gradient transvalvular maxim 90 mmHg) cu regurgitare gradul II, hipertrofie concentrică moderată a VS cu afectarea relaxării. Regurgitare mitrală gradul III, regurgitare tricuspidiană III. Presiunea sistolică în VD 60-70 mmHg.

#### *Comentarii*

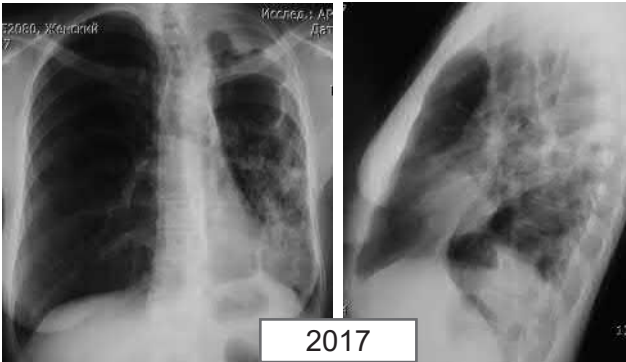
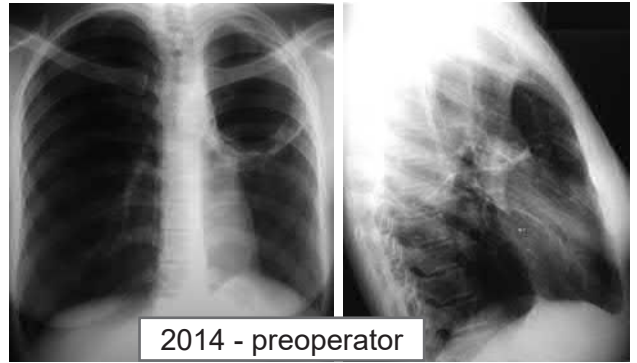
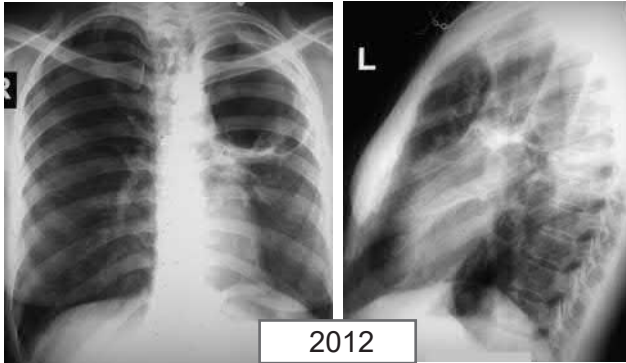
Instilarea intra- sau extrapleurale a unei cantități variabile (100-2000 ml) de ulei mineral sau vegetal - oleotoracele - era practică pe larg ca și metodă alternativă toracoplastiei chirurgicale în tratamentul tuberculozei în anii '20 - '50 ai secolului XX. Metoda a fost abandonată odată cu apariția preparatelor antituberculoase. Aplicarea oleotoracelui urmărea inducerea colapsului pulmonar cu inhibarea multiplicării și diseminării MBT, precum și controlul fistulelor bronhopleurale sau a empiemului. De obicei, era utilizat uleiul de parafină, care era ulterior aspirat (după o perioadă de până la 2 ani). Unii pacienți, în special cei asimptomatici, erau pierduți din supraveghere, uleiul rămânând în cavitatea pleurală. Pe termen lung aceasta putea determina formarea de calcificări pleurale masive, fistule pleurocutanate sau bronhopleurale, pneumonie lipidică, empiem tuberculos recurent, abcese ale peretelui toracic. Evaluarea prin CT pulmonară, la pacienții cu conținutul pleural oleic neaspirat, pune în evidență o zonă omogenă de atenuare sporită, bine delimitată cu margini calcificate și conținut cu densitatea lipidică (-30 și -150 UH).

Lista de diagnostic diferențial va include empiemul vechi cu calcificări și hemotoracele cu calcificare.

În condițiile lipsei înscrierilor medicale, este greu a decide geneza colecției pleurale lipidice în cazul prezentat. Pacientul nu-și amintește de eventualele instilări de aer (oleotoracele adesea urma pneumotoracele curativ ineficient) sau de substanțe uleioase în cavitatea pleurală, iar toracotomia, confirmată și de cicatrice, probabil, fusese pentru tratamentul chirurgical al empiemului.



## CAZUL 71

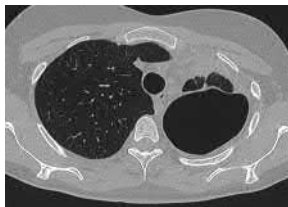
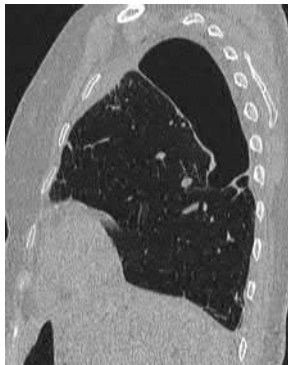
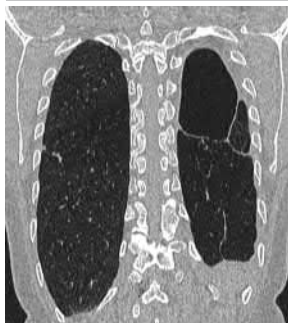
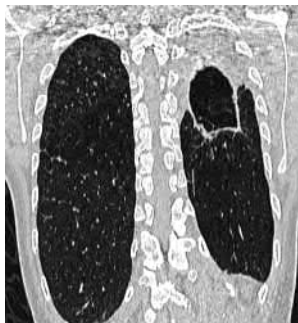


1. Care sunt modificările atestate la radiografia din 2012?
2. Care este dinamica radiologică 2012-2014-2017?
3. Care sunt schimbările patologice la CT toracelui din 2014 și care este originea acestora?
4. Cum descrieți evoluția procesului patologic la CT toracelui 2014-2017?

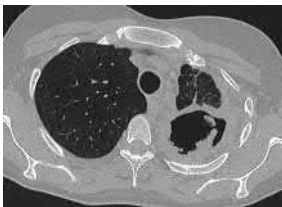
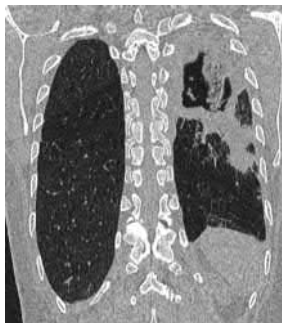
2014 - preoperator



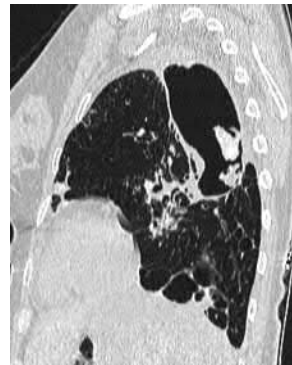
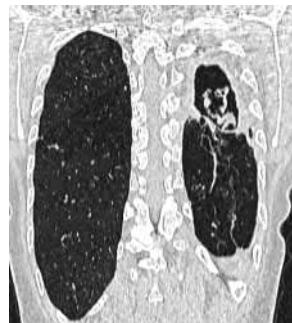
2015 - postoperator



2016



2017



1. Micșorarea în dimensiuni a plămânului stâng, cu *caverna magna* cu pereți groși în LSS. Ascensionarea hemidiafragmului stâng și tracționarea mediastinului spre stânga.

2. În dinamică, în 2017 – stare după lobectomie superioară stângă. În hemitoracele stâng cavitate pleurală reziduală postoperatorie cu pereții burjonați, groși, neregulați (fistulă bronhopleurală). În LIS infiltrate bronholobulare confluențe.

3. În LSS prezentă *caverna magna*, care ocupă practic întregul lob. În parenchimul pulmonar adiacent – infiltrație și bronșiectazii cilindrice și varicoase. Hemidiafragmul stâng ascensionat. Modificări cauzate de tuberculoza pulmonară fibrocavitară. Pe dreapta multiple calcinate mici în parenchimul pulmonar.

4. În 2015 – mediastinul deviat spre stânga din contul reducerii volumului plămânului stâng, elevarea hemidiafragmului ipsilateral. Cavitate pleurală restantă în porțiunea superioară a hemitoracelui stâng, descrisă ca și chist aeric cu pereții îngroșați 9 x 6,5 x 12 cm. Pe dreapta, plămânul este adecvat expansionat (compensator), arii emfizematoase cu *pattern* de atenuare tip "mozaic".

În dinamică, în 2016 pereții cavității pleurale reziduale devin mai îngroșați, iregulari, burjonați, iar în interior apar mase tisulare cu bule aeriice, localizate gravitațional pe peretele posterior, sugestive pentru aspergiloză (*fungus ball*). În parenchimul pulmonar adiacent – infiltrație masivă.

În 2017, comparat cu 2016, dinamică negativă a procesului din plămânul stâng, prezentată prin progresarea bronșiectaziilor (varicoase, chistice) pe fondal de modificări cu caracter inflamator (mase tisulare, consolidări cu bronhogramă aerică, îngroșări peribronhovasculare, reticulații și nodulații centrolobulare, aderențe pleurale pronunțate).

#### Caz clinic

Pacientă 37 ani, ex-fumătoare (IF 16 P/A) a fost depistată cu tuberculoză pulmonară fibrocavitară la 22 ani (în 2002), cu recidivă la vârsta de 24 ani (în 2004). În legătură cu prezența unei *caverna magna* s-a recomandat lobectomia LSS și toracoplastie pe stânga (pe cea din urmă pacienta a refuzat-o). În 2014 s-a efectuat lobectomia LSS, care s-a complicat cu cavitate pleurală restantă și fistulă bronhopleurală cu empiem cronic. Din ianuarie 2016 se prezintă cu tuse productivă, hemoptizii mici, subfebrilitate. A urmat periodic tratament ambulatoriu cu antibiotice nespecifice și în spital pentru infecții pulmonare repetate (din spută fiind izolate *St.aureus*, ulterior *Kl.pneumoniae*). Radiologic persistă infiltrații apicale și în S<sub>6</sub> pe stânga. Infecția prin *M.tuberculosis* nu a fost confirmată prin metodele microbiologice și moleculargenetice.

Agravarea stării de 1 săptămână anterior actualei internări, manifestată prin progresarea dispneei (mMRC 2), tusei cu expectorație mucopurulentă < 15 ml/zi, febră 38°C, pierdere ponderală (14 kg/10 luni). Obiectiv, normoponderală cu tegumentele roz-pale, hipocratism digital, raluri crepitante fine pe stânga, SaO<sub>2</sub> 85% fără suport de oxigen. Funcțional, cu modificări atât obstructive, cât și restrictive severe (VEMS 36%, FVC 44%, IT 71%). La examenul sputei eozinofile unice, iar în sputocultură fungi filamentoși - *Aspergillus niger* < 10<sup>3</sup> / ml. Radiologic pe stânga în câmpul inferior cu infiltrație, iar în câmpul superior o cavitate mare cu pereții groși, burjonați. La CT toracelui în cavitatea respectivă detectat un aspergilom (*fungus ball*). Stabilizat diagnosticul de aspergiloză pulmonară cavitară cronică cu aspergiloame intracavitare pe stânga, stare după lobectomie superioară stângă (2014) cu cavitate restantă (cu aspergilom intracavitar), fistulă bronhocavitară, bronșiectazii de tracțiune în LIS, sechele posttuberculoase, insuficiență respiratorie II. Indicat tratament cu itraconazol 200 mg x 2 /zi 6 luni, hepatoprotectoare și bronhodilatatoare inhalator. Pe fondal de tratament, clinic cu ameliorare semnificativă, determinată de dispariția hemoptiziei, tusei, numărului de exacerbări infecțioase, deși radiologic – cu dinamică negativă. Particularități ale cazului ar fi *caverna magna* reziduală după tuberculoza pulmonară fibrocavitară la o pacientă tânără; formarea fistulei bronhopleurale după lobectomie superioară stângă cu cavitate pleurală restantă și dezvoltarea aspergilomului în acea cavitate.

#### Comentarii

Spațiul pleural rezidual postrezețional (SPRP) este o complicație a rezecției pulmonare. În prima zi după intervenția chirurgicală apare pe radiografia toracelui la circa 40% pacienți, iar obliterarea spontană timp de 12

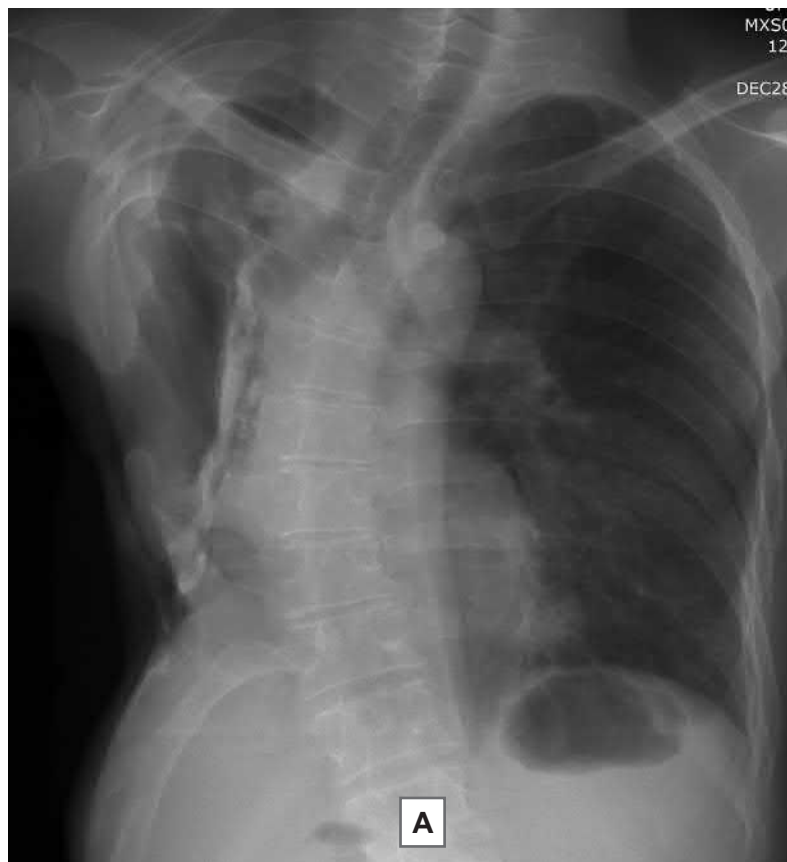
săptămâni are loc la circa 75-90% pacienți. În intervențiile chirurgicale cu înlăturarea unei porțiuni pulmonare mai largi (de exemplu, bilobectomii) plămânul nerezectat nu este capabil să umple întreaga cavitate pleurală, contribuind, astfel, la dezvoltarea complicațiilor precum hemoragia pulmonară, empiemul pleural. În funcție de gravitatea complicațiilor, acestea pot necesita reintervenții repetate, crescând morbiditatea, mortalitatea, timpul spitalizării și costul tratamentului.

Pentru prevenirea apariției SPRP se aplică anumite tehnici chirurgicale. Întrucât plămânul restant nu poate suplini întreaga cavitate pleurală, aceste tehnici urmăresc reducerea volumului intratoracic. Cea mai frecvent utilizată tehnică de acest gen este clamparea nervului frenic cu pareza hemidiafragmului și, respectiv, diminuarea spațiului intrapleural.

Uneori, în SPRP se pot greșa diverse infecții, inclusiv cele fungice. Aspergiloza pleurală este o patologie foarte rar întâlnită. În general, pleureziile fungice se întâlnesc în mai puțin de 1% cazuri, dar comportă un risc crescut de mortalitate datorită deficiențelor de diagnostic și tratament. Spre deosebire de aspergilozele pulmonare, cele pleurale nu sunt mai frecvente la persoanele imunocompromise. Majoritatea cazurilor raportate de aspergiloză pleurală se datorau unor boli pulmonare subiacente sau intervențiilor chirurgicale pulmonare, cele mai frecvente fiind sechelele posttuberculoase (87%), fistula bronhopulmonară (75%), drenajul pleural (55%) și rezeția pulmonară (15%).

Tratamentul aspergilozei pleurale include administrarea de antifungice (amfotericină B, voriconazol) și intervenții chirurgicale.

## CAZUL 72



1. Numiți modificările patologice prezente pe radiogramă.
2. Numiți complicațiile posibile la acest pacient.
3. Care este cea mai probabilă cauză a acestei deformări toracice la un pacient cu istoric îndelungat de tuberculoză pulmonară?



1. Deformare a cutiei toracice cu scolioză severă, lipsa arcurilor costale pe dreapta cu deplasarea ipsilaterală a organelor mediastinale; substanță de contrast restantă fistulografiei; opacități nodulare în câmpul pulmonar superior stânga.

2. Infecții bronhopulmonare recurente, insuficiență respiratorie, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar cronic, fistule bronhopleurale.

3. Complicațiile intervenției chirurgicale (lobectomie cu toracoplastie): empiem pleural cronic, fistule toracale.

#### Caz clinic

Pacient 44 ani, cu istoric de tuberculoză pulmonară MDR, pentru care în 2001 a fost practică lobectomia cu toracoplastie de 4 coaste. Recidive în 2004, 2008 cu microscopia BAAR pozitivă, cultura pozitivă, rezistență HRES, tratat 24 luni, debacilat la a 4-a lună de tratament. În 2010-2012 o nouă recidivă - tratată neregulat, ulterior, pierdut din supraveghere. Ultimii 2 ani la pneumolog nu s-a adresat. Radiografiile anterioare nu sunt disponibile.

Se adresează (la insistența rudelor) pentru un sindrom de impregnare infecțioasă (febră până la 39°C), dispnee la efort mic (mMRC 3), astenie marcată, tuse frecventă cu eliminări purulente prin fistule toracale anterioare și posterioare hemitorace drept (*figurile B, C*); vorbire dificilă (fonația posibilă doar la acoperirea fistulelor).

Obiectiv constată deformarea cutiei toracice cu fistule toracale supurate, abolirea murmurului vezicular pe dreapta, raluri ronflante multiple pe stânga, FR 21 /min. În hemoleucogramă leucocitoză ( $15 \times 10^9/l$ ), VSH 50 mm/oră. Sputa și eliminările din plagă în microscopia BAAR negative, GeneXpert MTB/Rif pozitive, Rif-rezistent, culturi pe medii solide și lichide negative. Cultura la flora nespecifică *S.pneumoniae*  $10^5/ml$ .

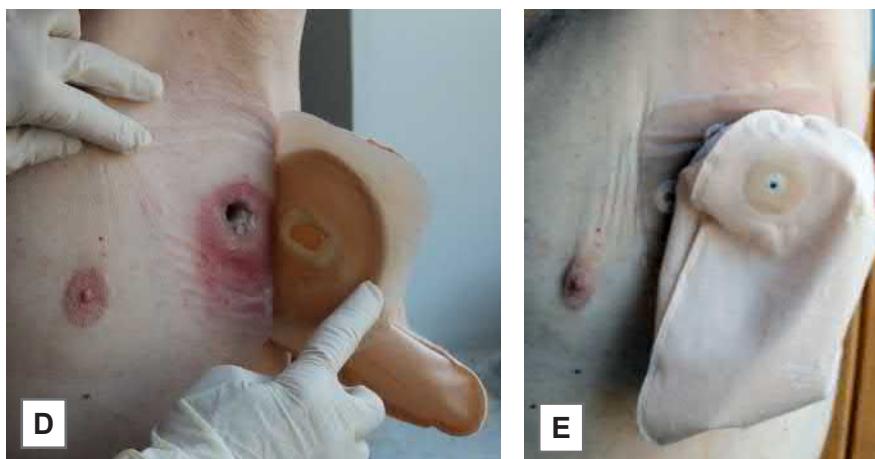
Diagnosticul: tuberculoză pulmonară infiltrativă pe stânga, faza progresivă, BAAR negativ, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent, recidivă, stare după toracoplastie pe dreapta, empiem pleural fistulat dreapta cu multiple fistule toracale.

A fost inițiat tratamentul antituberculos AmZCsEtoLfxPASER. Intervenția de corecție/plastie a fistulelor refuzată de pacient.



#### Particularități ale cazului:

- complicații avansate - fistule bronho-pleuro-cutanate multiple pe fondal de TB MDR, în tratament neregulat;
- refuzul pacientului de la intervenția chirurgicală propusă (plastia fistulelor, obturarea bronhiei primare pe dreapta).



### *Comentarii*

Tratamentul chirurgical în TB MDR este adjuvant chimioterapiei, considerat că poate îmbunătăți semnificativ rezultatele. Cea mai utilizată la pacienții cu TB drogrezistentă este rezecția pulmonară, parțială sau totală.

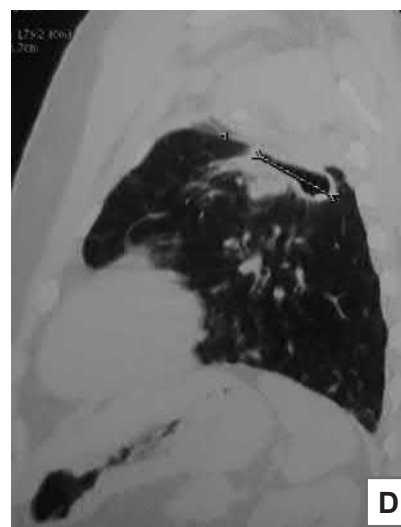
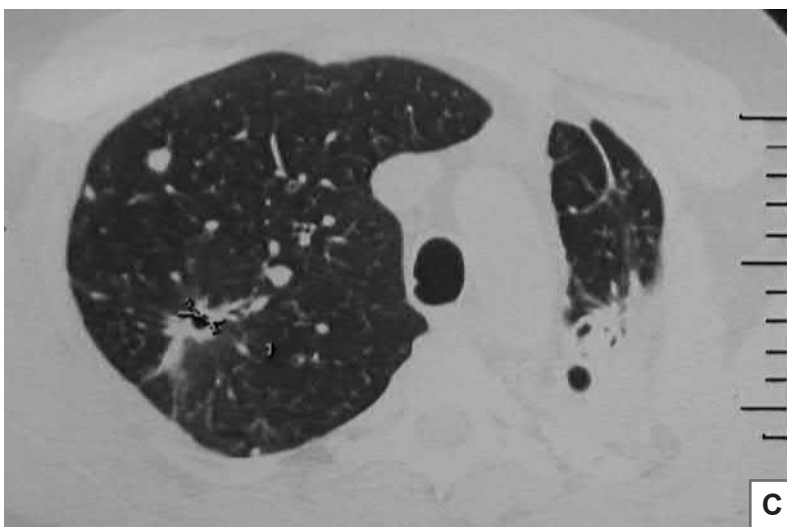
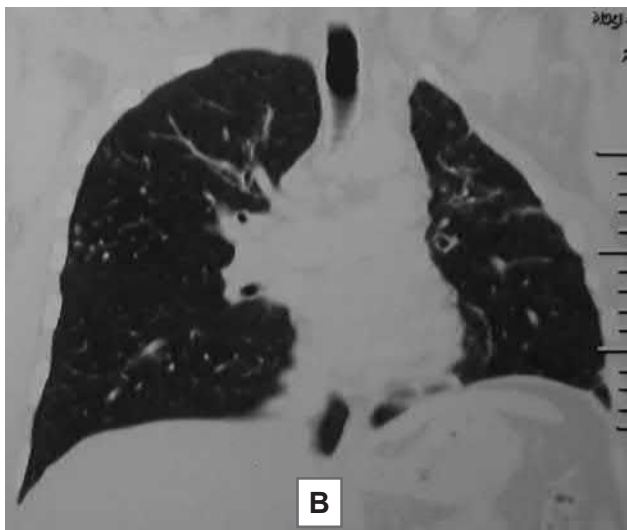
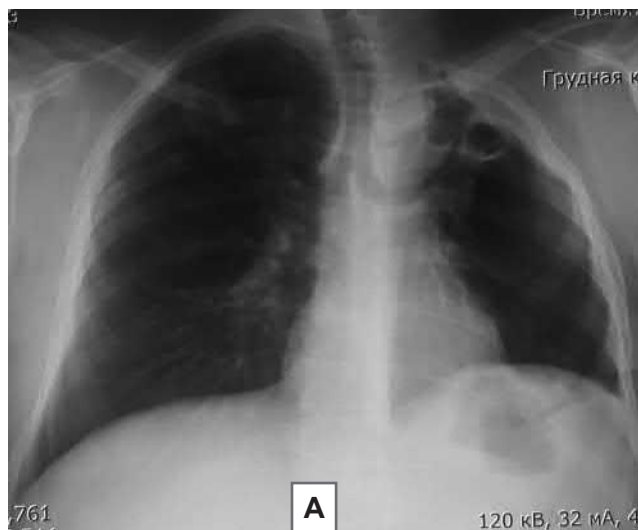
Protocolul clinic național stipulează următoarele indicații (2017):

- lipsa răspunsului clinic sau bacteriologic la chimioterapia de 3-6 luni;
- reapariția culturii pozitive în timpul tratamentului TB MDR;
- recidiva după încheierea tratamentului TB MDR;
- risc sporit de eșec sau de recidivă, ca urmare a unui grad ridicat de rezistență sau implicarea extinsă a parenchimului, indiferent de statutul frotiurilor și culturilor (afectarea bilaterală extinsă este o contraindicație pentru intervenții chirurgicale);
- complicațiile cu risc vital ale afecțiunii pulmonare, inclusiv hemoptizie, pneumotorax, fistula bronhopleurală sau empiemul.

Tratamentul chirurgical rezectiv, în mod ideal, se efectuează la începutul terapiei în primele luni de tratament după conversia frotiurilor sau culturii. Dacă negativarea nu se obține, atunci se recomandă ca cel puțin trei luni de tratament antituberculos să preceadă intervenția chirurgicală.

Toracoplastiile, frecvente în trecut, actualmente sunt mai rar practicate ca metodă de colaps chirurgical în tratamentul unor forme de TB cu indicație chirurgicală. Se urmărește reducerea volumului toracelui după rezecții sau decorticări pentru a preveni supraexpansionarea lobilor restanți.

Fistulele pleuro-cutanate reprezintă o complicație rară, ce apare mai des la indivizii imunocompromiși, cu tuberculoză toracică postoperatorie, după intervențiile chirurgicale pentru empiem tuberculos. Se aplică tratament chirurgical și medicamentos antituberculos. Colectoarele pentru îngrijirea fistulelor pleuro-cutanate (*figurile D, E*) permit cuplarea ermetică la corp și stocarea secrețiilor pleurale.



1. Descrieți leziunile parenchimului pulmonar și ale grilajului costal la un pacient cu tuberculoză pulmonară XDR.
2. Ce metodă de tratament chirurgical al tuberculozei a fost aplicată și care sunt indicațiile acesteia?

1. Hemitoracele stâng micșorat în dimensiuni cu elevare de hemidiafragm și tracționare cranială a hilului stâng (secundare rezecției LSS). Aderențe pleurodiafragmale. Cavitate restantă?/bronșiectazii chistice? În lobul superior al plămânului drept, pe fondal de fibroză locală, se vizualizează o cavitate cu pereții neregulați, contur stelat cu noduli "duri" sateliți, unii aderenți la pleură. Stare după rezecția coastelor I, II și III pe stânga.

2. Colapsoterapia prin toracoplastie chirurgicală. Colapsoterapia este o metodă de tratament a TB pulmonare cavitare pe larg utilizată în trecut, până la apariția medicamentelor antituberculoase. Colapsoterapia asigură colabarea unor caverne superficiale mari prin crearea unui pneumotorace artificial sau prin metode chirurgicale, realizându-se repausul plămânului adiacent leziunilor TB cavitare și comprimarea cavelnelor cu favorizarea cicatrizării de durată. Toracoplastia chirurgicală este puțin utilizată actualmente, cu precădere în tratamentul cavelnelor gigante periferice și în cura empiemului TB cronic.

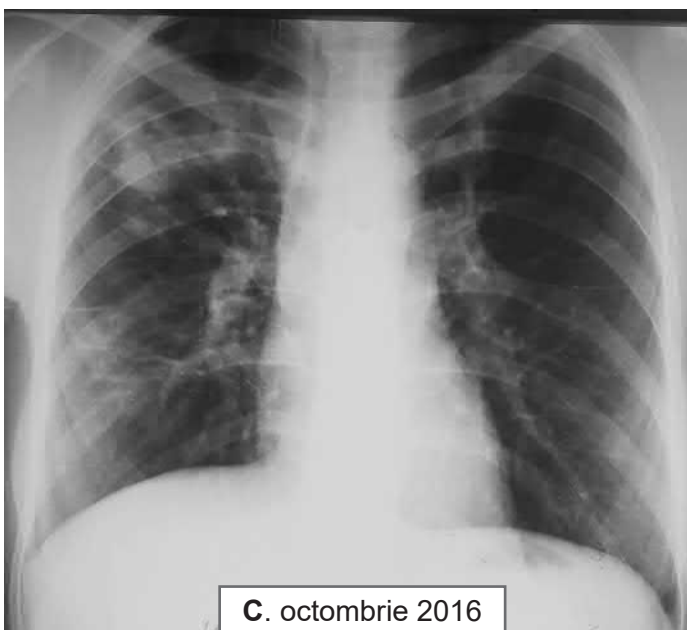
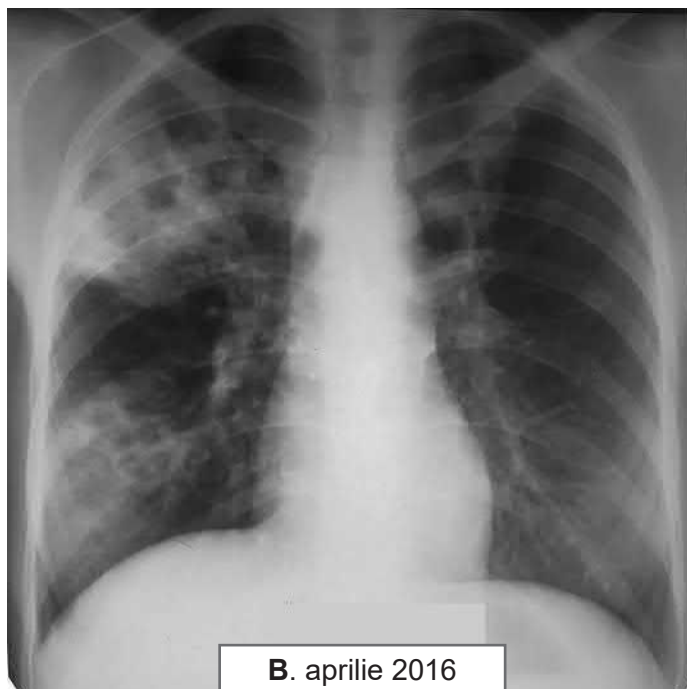
#### *Caz clinic*

Pacient nefumător, la vârstă de 35 ani (în anul 2008) fusese depistat ca și caz nou de TB pulmonară MDR (HRES rezistent), pentru care a urmat 24 luni de tratament antituberculos, soldat cu eșec terapeutic. În 2010 s-a practicat rezecția S<sub>1-3</sub> și S<sub>6</sub> pe stânga cu toracoplastie de 3 coaste. Complanța redusă la tratament a determinat același rezultat nefavorabil, la fel ca și tratamentele următoare (din 2013 și din 2015).

În ianuarie 2018, se prezintă la pneumolog cu dispnee mMRC 3 și tuse cu expectorații mucopurulente. Examenul obiectiv a stabilit malnutriție (IMC 16 kg/m<sup>2</sup>), acrocianoză și raluri ronflante subclavicular pe stânga. Biologic fără modificări esențiale.

Microbiologic pacientul este suspect de tulpini *M.tuberculosis* multiple datorită spectrului diferit de rezistență în probe diferite de spută: în unele probe TSM atestă rezistența la HRESEtoMfxLfx și sensibilitate la CmAmLzd, iar în alte probe – HRSCmAm rezistent și EtoOfxPAS sensibil.

Inițiat tratamentul (conform ultimului TSM) cu CmImpAmx/ClvMfxCsLzdZ, în dozele ajustate masei corporale, având toleranța satisfăcătoare.



1. Descrieți modificările pulmonare din *figurile A și B* la o pacientă de 19 ani diagnosticată cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic. Apreciați evoluția radiologică la 6 luni de tratament (*figura C*).
2. Definiți cazul de tuberculoză multidrorezistentă.



1. Opacități polimorfe confluențe cu contururi imprecise și multiple arii de ramolisment (imaginea de tomosinteză, *figura A*), ocupând aproape în întregime aria pulmonului drept și diseminare în câmpul superior al pulmonului stâng, cu resorbție incompletă la 6 luni de tratament antituberculos.

2. Cazul de tuberculoză, care conform testelor de sensibilitate la medicamente are rezistență la izoniazidă și rifampicină în combinație cu/sau fără rezistență la alte medicamente.

#### *Caz clinic*

Pacientă de 19 ani, nefumătoare, se adresează pentru tuse frecventă cu expectorații 50 ml/24h, astenie marcată, inapetență, grețuri persistente, dureri în epigastru, paretezii la nivelul membrelor inferioare, labilitate emoțională, scădere ponderală intenționată (20 kg timp de 5 luni) - folosind diuretice necontrolat și provocându-și vome, la un consult psihiatric stabilită anorexia nervoasă. Din anamnezic: de 5 ani diagnosticată cu DZ tip 1, decompensări frecvente cu come cetoacidozice repetate. La examenul obiectiv anxioasă, cașectică (IMC 14 kg/m<sup>2</sup>), sensibilitatea periferică diminuată bilateral la nivelul plantelor și gambelor, raluri ronflante difuze, preponderent pe dreapta. Hemodinamic stabilă, FR 22 /min, SaO<sub>2</sub> 94%, abdomenul sensibil la palpare în epigastru (endoscopic a fost determinată gastrita eritematoasă). Imagistic modificările pulmonare din *figura A* și *B*. Examenul sputei atestă *Mycobacterium tuberculosis* prin metoda microscopică (BAAR pozitiv 1+), molecular-genetică (GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent) și culturi pozitive pe mediu LJ și MGIT. Testele de sensibilitate la medicamente au pus în evidență rezistența la rifampicină. Sub tratament cu CmLfxCsE-toZE, doze ajustate masei corporale, obținută conversia prin microscopie și culturi la o lună de medicație.

#### *Comentarii*

Recomandările OMS pentru tratamentul tuberculozei MDR prevăd două faze: intensivă (tratament inclusiv cu medicamente injectabile de linia II) și de continuare. La moment, pentru faza intensivă este sugerată o durată de 6-8 luni (dar nu mai mult de 8 luni) cu condiția obținerii abacilării prin cultură, iar pentru faza de continuare - de la 12 la 16 luni în dependență de schema și regimul recomandat. Durata totală a tratamentului este de până la 20 de luni în cazurile noi de TB MDR și de până la 24 de luni în cazurile de TB MDR retratament sau tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR).

Schema de tratament în faza intensivă trebuia să includă cel puțin 5 medicamente (față de care este demonstrată sensibilitatea). Până recent acestea includeau câte un medicament din grupurile A și B (a se vedea mai jos), două medicamente din grupul C și pirazinamida. Dacă numărul necesar de medicamente era imposibil de selectat din grupurile A-C (plus pirazinamidă), atunci puteau fi incluse medicamente și din grupul D pentru a avea minim 5 medicamente active. În fază de continuare se păstra aceeași schemă de tratament, doar că se excludea preparatul injectabil.

Grupurile de medicamente pentru tratamentul TB MDR (OMS 2016):

Grupul A: fluorchinolone (levofloxacină, moxifloxacină, gatifloxacin);

Grupul B: injectabile de linia II (amikacina, capreomicina, kanamicina);

Grupul C: alt medicament de linia II (etionamida / protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina);

Grupul D: medicamente de complementare:

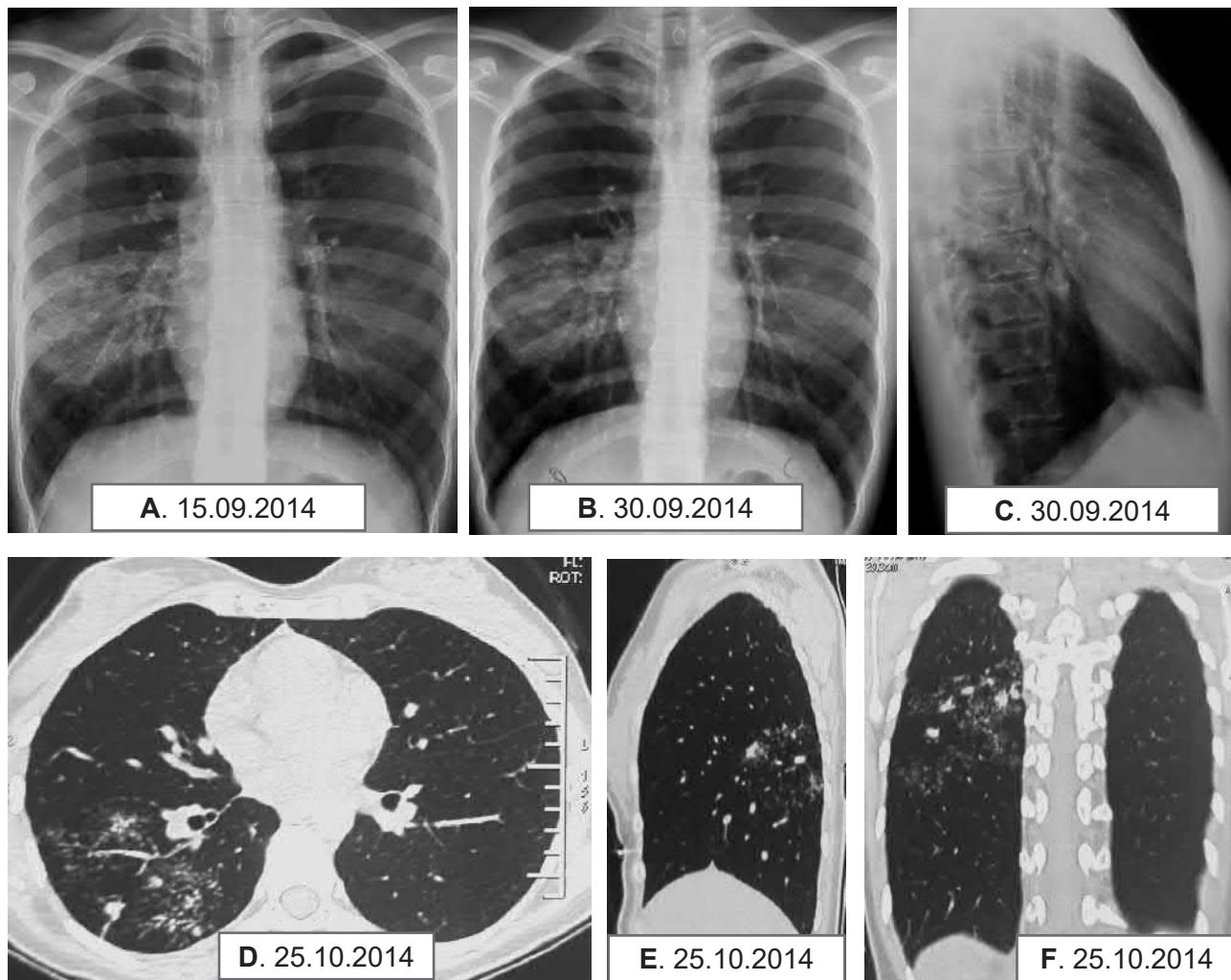
D1 (pirazinamida, etambutol, izoniazida în doze mari);

D2 (bedaquilină, delamanida);

D3 (acid p-aminosalicilic, imipenem/cilastatin sau meropenem, amoxicilin/acid clavulanic).

Cu toate acestea, *datele recente sugerează ineficacitatea aminoglicozidelor de linia doi* (capreomicină, kanamicină etc.) în tratamentul TB MDR. Astfel că actualele recomandări au fost actualmente revăzute în favoarea unui regim bazat exclusiv pe medicamente cu administrare pe cale orală, de preferință fiind asocierea unei fluorochinolone, bedaquilinei, linezolidului, clofaziminei și cicloserinei. Celelalte medicamente de linia a doua și-ar găsi aplicația în cazul, când *unul din cele cinci preparate enumerate nu pot fi administrate* (rezistență, efecte adverse etc.)

Cazurile de TB cu monorezistență la rifampicină trebuie să fie tratate după aceleași principii ca și cazurile de TB MDR. La fel, în ultima perioadă a fost propus așa numitul regim scurt de tratament al TB MDR cu o durată totală de 9 luni (4-6 luni Km,Mfx,Pto,Cfz,Z,E,H [doze mari], urmate de 5 luni de Mfx,Cfz,Z,E), dar aplicabilitatea pe scară largă a acestuia în Europa este mult contestată. Aceasta grație rezistenței suplimentare la preparatele din grupul C observată la tulpinile de TB MDR în această regiune.



1. Descrieți modificările vizibile la radiografia toracică din ziua a 2-a de boală (*figura A*) și evoluția lor la 14 zile de antibioticoterapie (*figurile B, C*).
2. Numiți leziunile prezente la CT pulmonar.
3. Definiți tuberculoza cu rezistență extinsă.

1. Opacități nodulare multiple localizate în câmpul pulmonar mediu pe dreapta ce persistă în dinamică la 2 săptămâni.

2. În S<sub>6</sub> plămânul drept se evidențiază formațiuni dense tip tuberculom până la 10 mm în diametru cu excavare centrală, însoțite de nodulație adiacentă.

3. TB XDR reprezintă tuberculoza rezistentă la H și R în asociere cu rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua (Cm, Km sau Am).

#### *Caz clinic*

Pacientă de 29 ani, nefumătoare, cu anamnezic epidemiologic neagrav, prezintă junghi toracic pe dreapta (accentuat de inspirul profund) debutat acut în plină stare de sănătate. În baza examenului radiologic în ziua a 2-a de boală (*figura A*) presupusă infiltrația pneumonică în S<sub>6</sub> dreapta, pentru care a administrat monoterapie cu ceftriaxon. Testele microbiologice din spută (inclusiv prin sputocultură, microscopie BAAR și GeneXpert MTB/Rif) au fost negative în repetate rânduri. Lipsa dinamicii radiologice la 2 săptămâni de antibioticoterapie a impus examenul endoscopic, care a depistat endobronșita catarală cu hipertrofie localizată în B<sub>6-8</sub> dreapta. Examenul molecular genetic al SAB a identificat *M.tuberculosis* cu rezistență la rifampicină. Metoda culturală pe medii lichide a confirmat diagnosticul și a stabilit spectrul rezistenței *M.tuberculosis* la preparatele antituberculoase (HRSEtoLfxAmKm rezistent cu sensibilitatea păstrată la ECmMfxPAScs). La 24 luni de tratament (schema 8CmMfxCsPASZE + 16MfxCsPASZE) a fost calificată vindecată.

#### *Comentarii*

Pe plan mondial, aproximativ 30% dintre tulpinile *M.tuberculosis* MDR sunt rezistente la fluoroquinolone sau la aminoglicozide și circa 10% dintre tuberculoza MDR poate fi clasificată ca XDR. Tuberculoza drog rezistentă este responsabilă de 20% din mortalitatea globală prin tuberculoză, cu o rată estimată a mortalității de circa 40% la pacienții cu MDR și circa 60% la pacienții cu XDR.

Manifestările clinice ale tuberculozei XDR sunt similare tuberculozei sensibile, iar diferențierea o face testul de sensibilitate la antituberculoase.

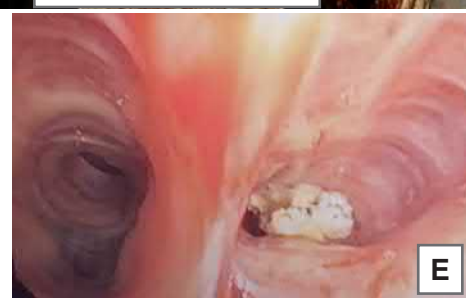
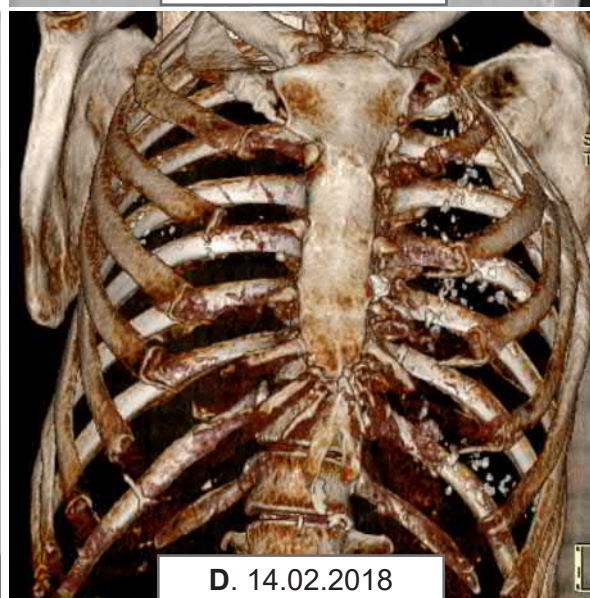
Rata de succes al tratamentului TB XDR este de doar 44%, iar în cazurile de coinfecție TB XDR și virusul HIV, scade până la 30%. Aceasta se datorează ineficienței celor mai active clase de antituberculoase de linia II (aminoglicozide și fluoroquinolone) folosite în tratamentul tuberculozei MDR.

Schemele de tratament pentru TB cu rezistență extinsă (XDR) trebuie să includă cel puțin 4-5 medicamente, față de care este demonstrată sensibilitatea tulpinii de MBT. Rezistența tulpinilor XDR față de FQ și AG limitează selectarea medicamentelor antituberculoase doar la cele din grupurile C și D (clasificarea OMS). Acestea includ în grupul C etionamida/protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina și, respectiv, în grupul D pirazinamida, etambutolul, izoniazida în doze mari, bedaquilină, delamanida, acidul p-aminosalicilic, imipenem/cilastatin sau meropenem, amoxicilina/clavulanat.

Schemele de tratament pentru TB cu rezistență extinsă (XDR) trebuie să includă cel puțin 4-5 medicamente, față de care este demonstrată sensibilitatea tulpinii de MBT. Rezistența tulpinilor XDR față de FQ și AG limitează selectarea medicamentelor antituberculoase doar la cele din grupurile C și D (clasificarea OMS). Acestea includ în grupul C etionamida/protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina și, respectiv, în grupul D pirazinamida, etambutolul, izoniazida în doze mari, bedaquilină, delamanida, acidul p-aminosalicilic, imipenem/cilastatin sau meropenem, amoxicilina/clavulanat.

În cazurile XDR este recomandată o durată a tratamentului de până la 24 luni.

Tuberculoza rezistentă la preparatele antituberculoase este ținta cercetărilor farmacologice pentru descoperirea și utilizarea noilor medicamente. Astfel că, actualmente în schemele terapeutice se pot include medicamente noi, precum bedaquilina și delamanidul. Utilizarea ambelor preparate (bedaquilina și delamanidul) prevede monitorizarea intervalului QT (risc de prelungire a intervalului QT).



1. Interpretați tabloul imagistic (*figurile A, B, C*) la un pacient cu istoric de tuberculoză cu recidive repetate și un episod de tratament chirurgical (cu 20 de ani anterior) pentru hemoragie pulmonară masivă.
2. Numiți tipul intervenției chirurgicale efectuate.
3. Care este gena modificărilor endobronșice vizualizate tomografic (*figurile B, C*) și endoscopic (*figura E*)?



1. Plămânuł stâng micșorat în dimensiuni, calcificări multiple în parenchimul pulmonar, ganglioni limfatici, aortă, bronholiți (săgeată), bronșiectazii cilindrice bilaterale, pneumofibroză pe stânga, posibil postoperatorie, lipsa câtorva arcuri costale pe stânga superior.

2. Subsegmentectomie LSD, considerând prezența bronhiilor segmentare 1, 2, 3 (*figura C*), cu toracoplastie de 5 coaste (*figura D*).

3. Bronholit (calcinat endobronșic), provenit din ganglioni limfatici peribronșici calcificați care erodează pețele bronșic și pătrund în lumen.

### Caz clinic

Pacient de 68 ani, nefumător, cu istoric de tuberculoză pulmonară în 1973, recidive (1983, 1993), cu MBT pansensibilă. Peste 5 ani de la ultima recidivă prezintă hemoragie pulmonară, operat de urgență – rezeecție subsegmentară?? cu toracoplastie de 5 coaste.

În februarie 2018 se adresează la pneumolog pentru agravare de 2 săptămâni cu tuse periodică cu expectorații purulente (100 ml/24ore), un episod de hemoptizie minimă, dispnee de efort (mMRC 2), inapetență, pierdere ponderală (2 kg în ultima lună), transpirații nocturne. Endoscopic constatate multiple pete pigmentate în bronhiile subsegmentare B<sub>1-2</sub>, interpretate ca și sechele posttuberculoase, calcinat intrabronșic B<sub>3</sub>? pe stânga. Examenle microbiologice la MBT și flora nespecifică din spută și aspirate bronșice repetate – negative. Tratament cu cefalosporine și macrolide cu ameliorare clinică.

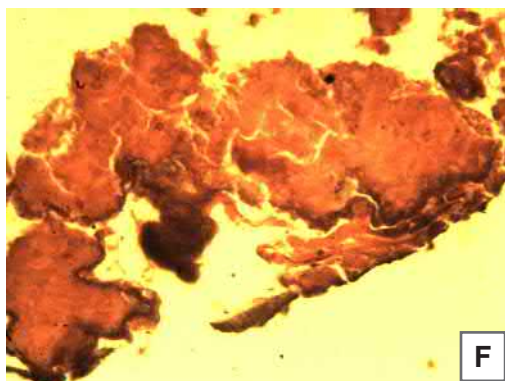
După 14 zile de la finalizarea curei de antibacteriene apar subfebrilitatea și transpirațiile nocturne, expectorația purulentă devine mai abundentă (150 ml/24 ore). Pacientul cu sechele posttuberculoase cu rezultate contradictorii: spute repetate, spălături alveolobronșice cu microscopia BAAR și GeneXpert MTB.Rif negative, cultura pe medii lichide negativ, biopsia transbronșică (*figura F*) – masă omogenă similară necrozei cazeoase, se internează în clinica de pneumologie. Între timp parvine rezultatul culturii LJ pozitiv, tulpină pansensibilă. Se indică tratament cu HREZ. La 4 zile apar diareea (7-10 scaune lichide /24 ore), febra 39°C, dureri abdominale independente de mese, edeme gambiene pronunțate. Nu s-a confirmat infecția intestinală cu *M.tuberculosis* sau cu *Clostridium difficile*. Se instalează hipokalemia K 3,0 mmol/l, hiponatriemia Na 121 mmol/l, hipoproteinemia (albumina 25 g/l, proteina totală 53 g/l), leucocitoză 20 x 10<sup>9</sup> /l, PCR 192 mg/l. Readministrarea medicației antituberculoase nu a fost posibilă din cauza diareei severe și modificări hidroelectrolitice.

Pe fondal de tratament antiinflamator, antidiareic, electrolitic - starea cu ameliorare, cu normalizarea scaunului, indicilor electrolitici (K 3.2 mmol/l, Na 135 mmol/l), regresia durerilor abdominale, edemelor gambiene după restabilirea echilibrului proteic.

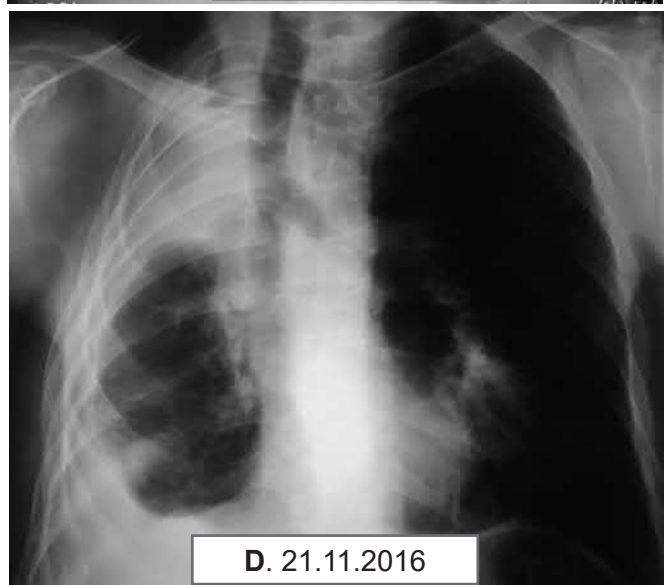
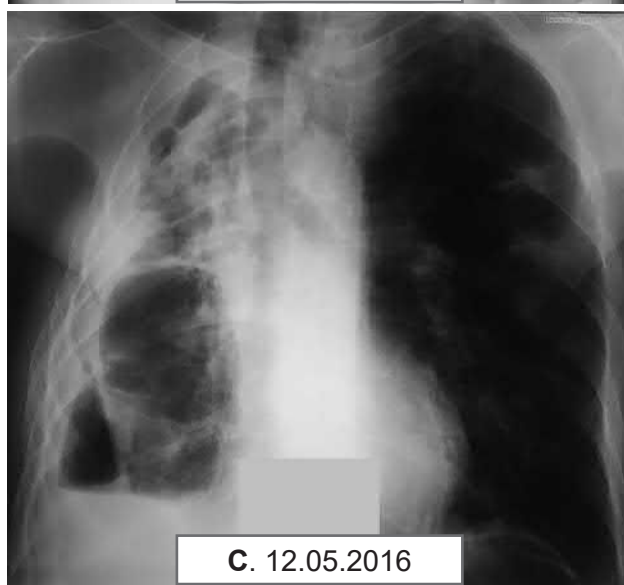
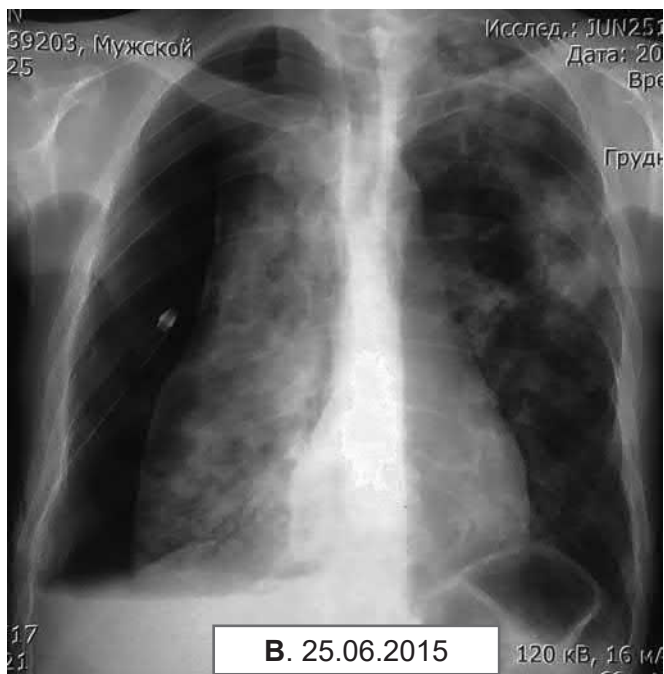
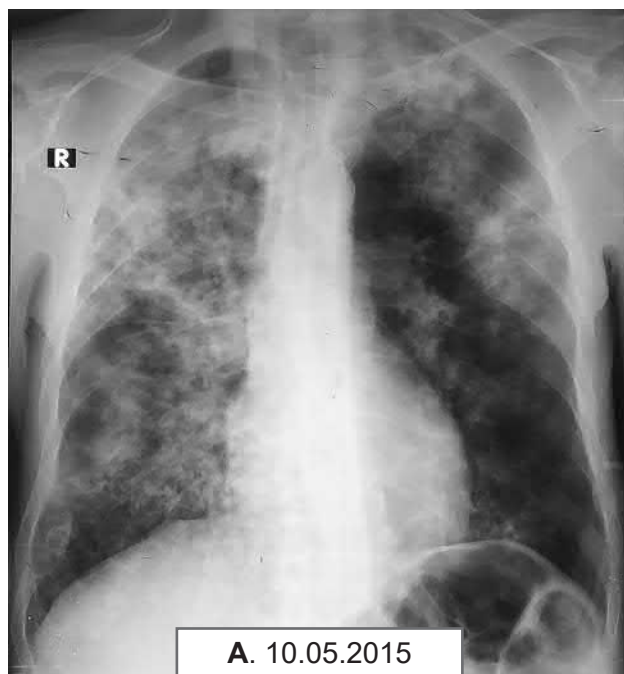
### Comentarii

De regulă, reacțiile adverse la antituberculoase se dezvoltă în primele săptămâni de tratament. În funcție de impactul asupra tratamentului efectele adverse pot fi ușoare – schema de tratament rămâne nemodificată; moderate - se stopează administrarea medicamentului cazual sau a tuturor medicamentelor până la rezolvarea reacțiilor, iar reintroducerea preparatelor anulate se efectuează separat și treptat; și reacții severe – anularea definitivă a tratamentului, eventual, încercarea unei compoziții noi și unui alt regim de administrare a schemei de tratament.

Reacțiile adverse gastrointestinale induse de medicamentele antituberculoase de prima linie sunt variate: inapetență, greață, vomă, dureri abdominale, diaree, mai frecvent cauzate de rifampicină. Sistarea terapiei antituberculoase, de rând cu tratamentul antiemetic, antidiareic și electrolitic, de regulă, duc la rezolvarea lor. Rareori, se dezvoltă efecte adverse severe: colita eozinofilică, colita pseudomembranoasă sau esofagita, care pot determina anularea completă a tratamentului specific (până la 2% cazuri în unele studii).







1. Descrieți modificările pulmonare din *figura A* și interpretați dinamica radiologică (*figura B,C*) la 1 lună și la un an de tratament antituberculos.
2. Numiți mecanismele de rezistență a *M.tuberculosis* la medicamentele antituberculoase.

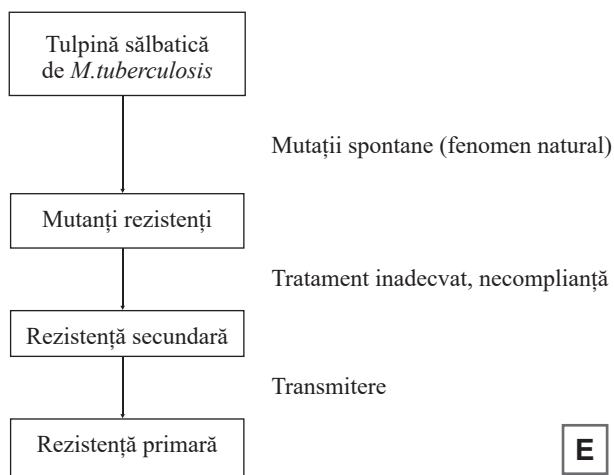
1. *Figura A*. Opacități multiple, polimorfe, confluențe, cu limite neclare, de intensitate costală și supracostală, cu zone de hipertransparență, ocupând întreaga arie a plămânului drept și câmpul pulmonar mediu și superior ale plămânului stâng. La 1 lună se observă pneumotorace pe dreapta, drenat, plămânul drept incomplet colabat (*figura B*). După 1 an de tratament antituberculos se atestă hidropneumotorace limitat pe dreapta, în LSD multiple cavități polimorfe cu contururi imprecise, îngroșări pleurale masive, organele mediastinului deplasate spre hemitoracele drept. Pe stânga în câmpul superior și mediu opacități nodulare confluențe în regresie, cu posibile cavități mici.

2. Mecanismul de bază este genetic: apariția de mutații la nivelul genelor cromozomiale ce codifică proteinele-țintă pentru acțiunea medicamentului respectiv. Există și componenta fenotipică, care se datorează modificărilor epigenetice.

### Caz clinic

Pacient de 57 ani, nefumător, cu istoric de boală ulceroasă și stomac operat în 1999. În mai 2015 este diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală cu destrucții complicată cu pneumotorace (*figura B*), bacteriologic confirmată *M.tuberculosis* pansensibilă, obținută conversie la 4 luni de tratament cu medicamente de linia I. După un an de medicație antituberculoasă este declarat eșec în acest episod de TB, examenul sputei prin microscopie BAAR, GeneXpert MTB/Rif și culturi MGI și LJ intens pozitive, germene rezistent HRESLfxEto. Radiologic (*figura C*) se determină LSD distrus, cu multiple cavități polimorfe, hidropneumotorace limitat pe dreapta, în câmpul pulmonar superior și mediu multiple opacități confluențe, de intensitate costală și subcostală. Inițiat tratament conform profilului de rezistență.

Starea pacientului cu agravare cu hemoptizii repetate minime, dispnee în repaus, tuse cu spută mucopurulentă (50 ml/24 ore), subfebrilitate, inapetență, astenie marcată. Hemoleucograma pune în evidență anemie severă și limfopenie, fără devieri ale formulei leucocitare. Funcțional sindrom obstructiv-restrictiv: FVC 44%, VEMS 48%, IT 88%. Instalată tubul de dren, prin care se elimină aer și lichid purulent în cantități moderate, ultrasonografic se observă menținerea hidropneumotoracelui datorită persistenței fistulei bronhopleurale, s-a recurs la obturarea BLSD cu efect pozitiv. Din spută și eliminările purulente din dren se izolează *P.aeruginosa* sensibilă doar la carbapenemi. La 6 luni de tratament simptomatic, antibacterian, antituberculos (EZCsCmLnz) debacilat prin microscopie și culturi, cu ameliorare clinică, corectarea anemiei și limfopeniei, rezolvarea pneumotoracelui, imagistic (*figura D*) se observă reexpansionarea completă a plămânului drept, înconjurat de aderențe pleurale masive, pe dreapta focare infiltrative, confluențe, LSD distrus, în plămânul drept paracardiac focare infiltrative confluențe, organele mediastinului deplasate spre dreapta. Pacientul continuă tratamentul conform schemei adaptate la profilul de rezistență.



E

Medicamentul	Gena implicată în rezistență	Funcția genei	Mecanism de acțiune	Frecvența mutației printre tulpinile rezistente, %
Izoniazid	katG, inhA	catalaza-peroxidaza, enoil-ACP reductaza	inhibă sinteza acidului micolic	50-95
Rifampicină	rpoB	subunitatea β a ARN polimerazei	Inhibă sinteza ARN	95
Etambutol	embB, ubiA	Arabinozil transferaza	Inhibă sinteza arabinogalactanului	47-65
Pirazinamida	pncA, rpsA, panD	Nicotinamidaza/pirazinamidaza, proteina ribozomală S1, aspartat decarboxilaza	Inhibă pantotenatul și sinteza coenzimei A	72-99
Streptomicina	rpsL, rrs, gidB	proteina ribozomală S12 16S ARNr 7-metilguanozin metiltransferaza	Inhibă sinteza proteică	52-59
Amicacin/ canamicin	rrs	16S ARNr	Inhibă sinteza proteică	76
Capreomicin	rrs	16S ARNr, metiltransferaza	Inhibă sinteza proteică	85
Etionamid	ethA, inhA	Flavin-monooxygenaza Enoil-ACP reductaza	Inhibă sinteza acizilor micolici	37
Fluorochinolone	gyrA, gyrB	ADN giraza subunitatea A și B	Inhibă sinteza acizilor micolici	37
PAS	thyA, dfrA, folC, ribD	Timidilat sintaza, dihidrofolatreductaza, dihidrofolatesintaza, enzima în biosinteza riboflavinei	Inhibă acidului folic și metabolismul nucleotid tiaminei	37
Cicloserina	alr, ddl, cycA	Alanineracemaza, D-alanine-D-alanineligaza, D-serin proton simporter D-serin proton simporter	inhibă sinteza peptidoglicanului din peretele celular	nedeterminat
Delamanid	ddn, fdg1	Deazaflavin-dependent nitroreductaza, F420-dependent glucozo-6-fosfat dehidrogenaza	inhibă sinteza acidului micolic	
Bedaquilina	atpE	Lațul c al ATP-sintazei	Inhibă sinteza ATP	
Linezolid	rm	23S ARNr	Inhibă sinteza proteică	

### Comentarii

Corelația dintre rezistența secundară indusă de multiplicarea mutațiilor rezistenți ca urmare a tratamentului inadecvat și rezistența primară la pacienții, care nu au istoric de tratament antituberculos, dar care au fost infectați cu tulpini rezistente, este redată schematic în figura E.

Există 2 tipuri de rezistență a *M.tuberculosis* la medicamentele antituberculoase:

- 1) genetică, indusă de mutații la nivelul genelor cromozomiale ale micobacteriilor tuberculoase în creștere și
- 2) fenotipică, care se datorează modificărilor epigenetice ale expresiei genice și modificării proteinelor.

Este recunoscut faptul că chimiorezistența micobacteriei este cauzată, de regulă, de mutații care apar într-o singură nucleotidă.

*Izoniazida* este un pro-medicament, preluat de *M.tuberculosis* și oxidat în forma activă de către catalaza-peroxidaza micobacteriană, codificată de gena katG. Absența acestei enzime sau prezența enzimei modificate secundar mutațiilor se constată la 50% dintre tulpinile rezistente la H, astfel că mutațiile în gena katG sunt considerate un marker al rezistenței la *izoniazidă*. În prezența catalaz-peroxidazei nemodificate se produce un intermediar activ, care inhibă

activitatea enzimei enoil-ACP reductaza, codificată prin gena *inhA* și implicată în sinteza acizilor micolici. Mutațiile din regiunea *inhA* sunt observate la 25% din tulpinile rezistente la H. Tulpina izoniazid rezistentă poate avea mutații în ambele gene *katG* și *inhA*).

Peste 90% dintre tulpinile rezistente la *rifampicină* sunt rezistente și la *izoniazidă*, astfel că, rezistența la Rif este un marker important pentru tuberculoza MDR. Rezistența la rifampicină este determinată de mutații în gena *rpoB*, care codifică subunitatea  $\beta$  a ARN-polimerazei, cu inhibarea etapelor inițiale ale transcripției. Prin tehnica GeneXpert MTB/Rif (aparatele sunt accesibile în multe dintre raioanele Republicii Moldova) rezistența la rifampicină se detectează în câteva ore de la prelevarea sputei, iar în Laboratorul național de referință în microbiologia tuberculozei se pot determina mutațiile genei *rpoB*, responsabile de rezistența la rifampicină. Astfel, există posibilitatea de a începe tratamentul corespunzător al pacienților MDR (eventual și a contactilor baciliferi) în câteva zile de la prezentare.

Metodele convenționale utilizate pentru a determina rezistența la Z sunt complexe și necesită medii acide, care pot afecta negativ creșterea. *Pirazinamida* este un promedicament, care este transformat în formă activă, acidul pirazinic, prin enzima pirazinamidază. Rezistența la pirazinamidă se datorează oricărui mutații din gena *pncA*, care codifică această enzimă, deși a fost demonstrată implicarea și a altor mecanisme.

Rezistența la *etambutol* este determinată de mutații în gena *embB*, care codifică arabinoziltransferazele implicate în sinteza arabinogalactanului și lipoarabinomananului - componente esențiale ale peretelui celular micobacterian.

*Streptomicina* acționează prin inhibarea transcrierii ARNm microbial. Rezistența este conferită prin mutații în genele *rpsL* și *rrs*, care afectează proteina ribozomală S12 sau porțiunea 16S a ARN ribozomal. Streptomicina nu poate inhiba sinteza proteinelor în micobacteriile, care au aceste modificări în structura ribozomală. *Amicacina*, *canamicina* și *capreomicină*, la fel, inhibă sinteza proteinelor prin modificări ale componentelor ribozomale, ceea ce explică gradul înalt de rezistență încrucișată. Rezistența acestor medicamente este indusă de mutații în gena 16S ARNr.

*Etionamida* este un derivat al acidului izonicotinic. Similar izoniazidei, este un pro-medicament activat de o monooxygenază, codificată prin gena *ethA*. Aceasta interferează cu sinteza acidului micolic și inhibă enoil-ACP-reductaza. Rezistența la etionamidă apare prin mutații în *ethA* și *inhA*, care determină rezistența și la izoniazidă.

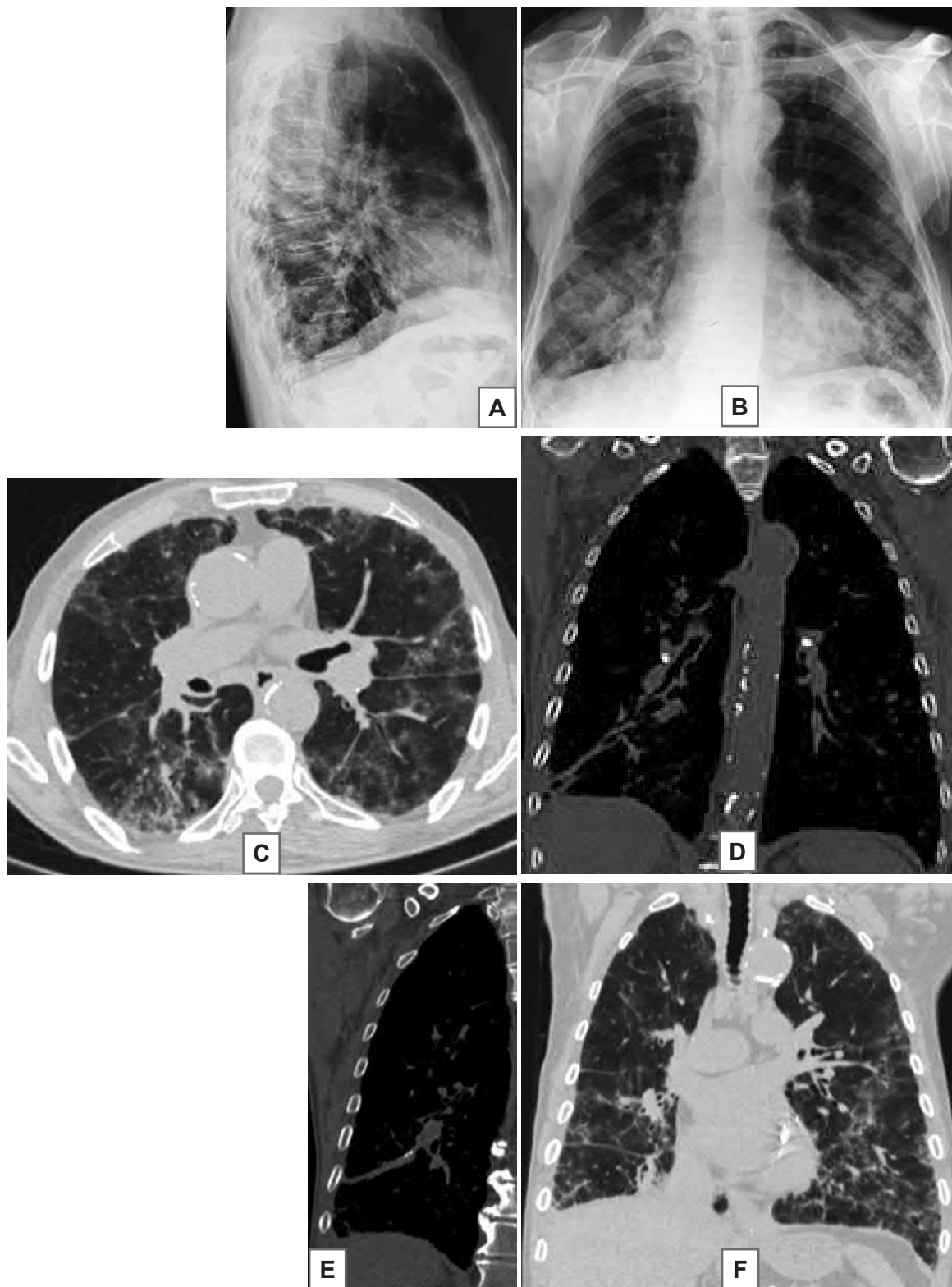
Principalul mecanism de dezvoltare a rezistenței *M.tuberculosis* la *fluoroquinolone* constă în mutații la nivelul *gyrA* și *gyrB* (subunități ale ADN-girazei, care catalizează supraaglomerarea ADN, enzima fiind critică pentru viabilitatea bacteriană).

Modul de acțiune al *bedaquilinei* este inhibarea ATP-sintazei bacililor, fiind o țintă complet nouă de acțiune pentru un medicament antimicobacterian. Mutația responsabilă de rezistența *bedaquilinei* este în gena *atpE*, care codifică partea c a subunității F0 a ATP-sintazei.

*Delamanidul* inhibă sinteza acidului metoximicol și acidului cetomicolic. În micobacteriile rezistente la delamanidă s-au determinat mutații ale genelor coenzimei F420 (*ddn*, *fdg1*).

*Linezolidul* este o oxazolidinonă, activă împotriva micobacteriilor intracelulare, exercitând activitatea prin legarea la subunitatea ribozomală 50S și inhibând etapa inițială a sintezei proteinelor. Rezistența la linezolid este rar raportată în studiile clinice.





1. Ce modificări se vizualizează la radiografia toracelui?
2. Comentați modificările prezente la CT toracelui?
3. Care este lista de diagnostic diferențial la un vârstnic?



1. Infiltrația țesutului pulmonar în câmpurile inferioare. Hilurile dense, cord mărit în dimensiuni.

2. Sectoare de "sticlă mată" și îngroșare pronunțată a interstițiului pulmonar, bronșiectazii cilindrice de tracțiune în lobii mediu și inferiori, cu modificări de tip "arbore înmugurit" bilateral. Calcificări masive multiple, localizate difuz la nivelul aortei ascendente, descendente și ramurilor arcului aortic, calcinoză pronunțată a arterelor coronare. Ganglionii limfatici paratraheali, bifurcaționali și hilari pe dreapta - până la 1,1 cm. Calcificări solitare mediastinale și hilare până la 1,0 cm.

3. Pneumonie bilaterală, reactivarea tuberculozei, PID, cancer pulmonar.

#### *Caz clinic*

Pacient 79 ani, IF 70 P/A, de 3 săptămâni cu dispnee la efort fizic mic, tuse cu expectorație mucoasă (20 ml/zi); astenie marcată, pierdere ponderală 4 kg, subfebrilitate. Fără istoric cunoscut de TB (sugerată de calcinatele multiple), dar diagnosticat de mai mulți ani cu bronșită cronică, netratată.

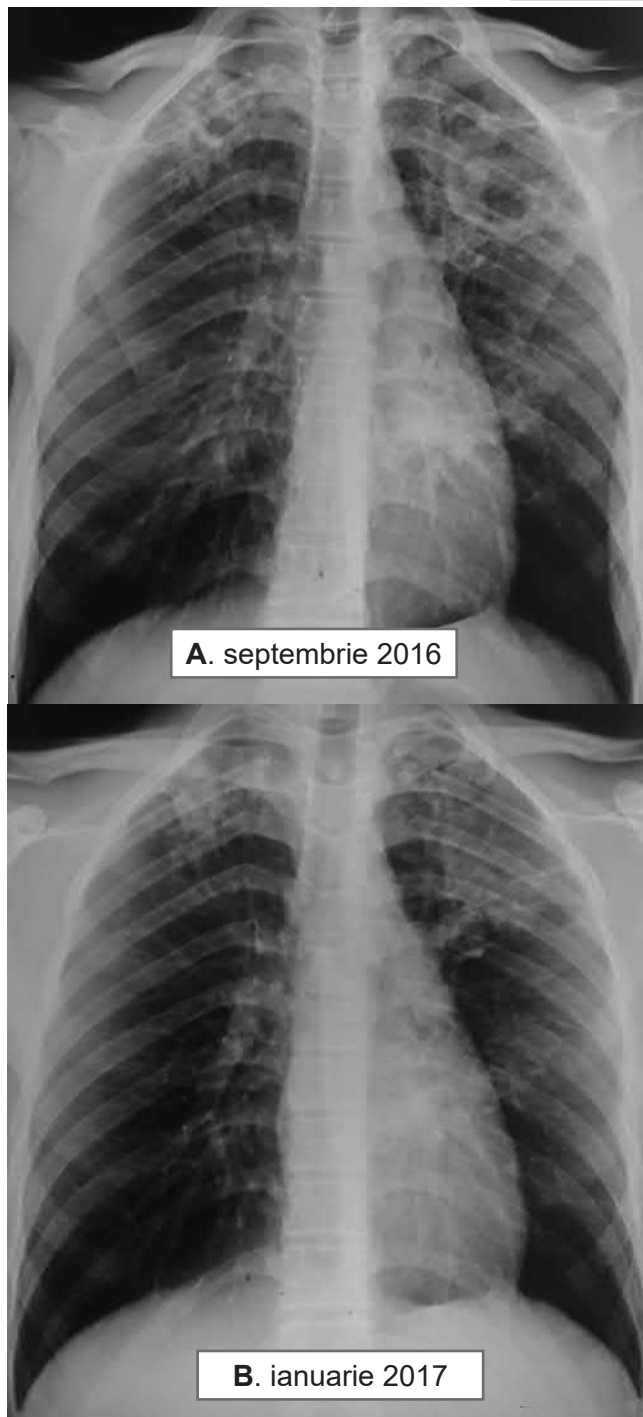
La examenul obiectiv murmur vezicular diminuat bilateral, raluri crepitante bazal bilateral, SaO<sub>2</sub> 86%, FR 21 /min. Biologic - leucocitoză  $9,3 \times 10^9 /l$ , VSH 32 mm/h. În baza manifestărilor clinicoimagistice presupusă pneumonia comunitară bilaterală, iar în lista de diagnostic diferențial s-a insistat pe reactivarea tuberculozei, de rând cu PID de etiologie neclară (eventual, pneumonita de hipersensibilitate cronică) și cancerul pulmonar. Fibrobronhoscopiile repetate au obiectivizat semne de endobronșită mucopurulentă, fără pete antracoide. Atât în spută, cât și în SAB, celule atipice nu s-au depistat. La două săptămâni de la internare primate rezultatele pozitive ale microscopiei la BAAR și Xpert MTB/RIF din SAB. Emis diagnosticul de tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală. Inițiat tratamentul cu RIPE (preparat combinat HREZ).

#### *Comentarii*

Vârstnicii reprezintă un grup populațional cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză. Cel mai frecvent, boala se dezvoltă prin reactivarea infecției tuberculoase latente de la nivelul sechelelor posttuberculoase, secundar scăderii răspunsului imun al organismului vârstnic. De regulă, tabloul clinic este șters, dat de dispnee progresivă și simptome nespecifice ca tusea, astenia, pierderea ponderală. Manifestările precum febra, transpirațiile nocturne și hemoptizia sunt mai rare. Confirmarea microbiologică poate solicita examene repetate, inclusiv, ale probelor de spută indusă sau celor colectate prin bronhoscopie.

Imagistic, tuberculoza la vârstnici frecvent se manifestă prin infiltrate pulmonare extinse cu implicarea lobilor inferiori, leziunile cavitare fiind mai rare. Totodată, modificările imagistice cauzate de comorbidități (congestia pulmonară, PID) sau cele legate de vârstă, cum ar fi îngroșarea interstițiului și pereților bronșici, reticulația subpleurală, chisturile pulmonare mici, calcificările progresive ale căilor aeriene, vaselor sangvine și cutiei toracice contribuie la ambiguitatea *pattern*-ului imagistic.

Atipia tabloului clinic și imagistic al tuberculozei la pacientul geriatric (asemănător unei pneumonii sau unui cancer pulmonar) impune un grad sporit de vigilență pentru a evita întârzierea diagnosticului.



1. Ce modificări sunt prezente pe radiograma din septembrie 2016? Numiți semnele ce traduc evoluția unui proces îndelungat.
2. Apreciați evoluția radiologică după 4 luni de tratament condus în conformitate cu testul de sensibilitate la medicamente (*figura B*).

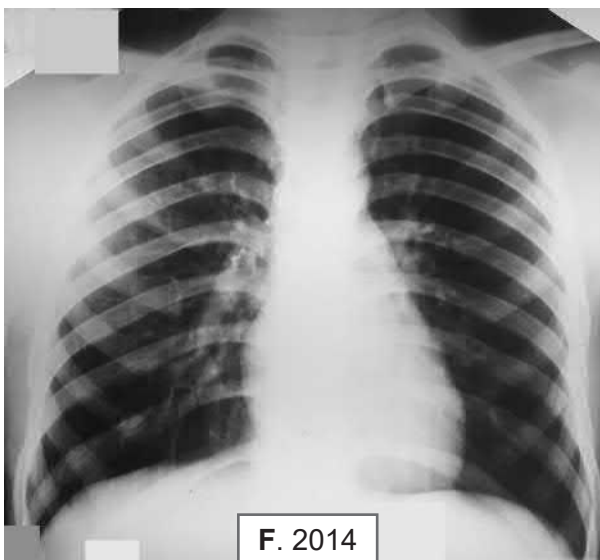
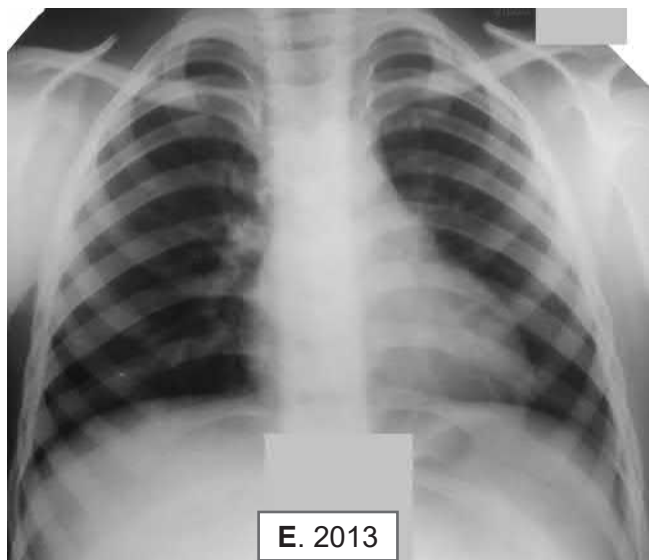
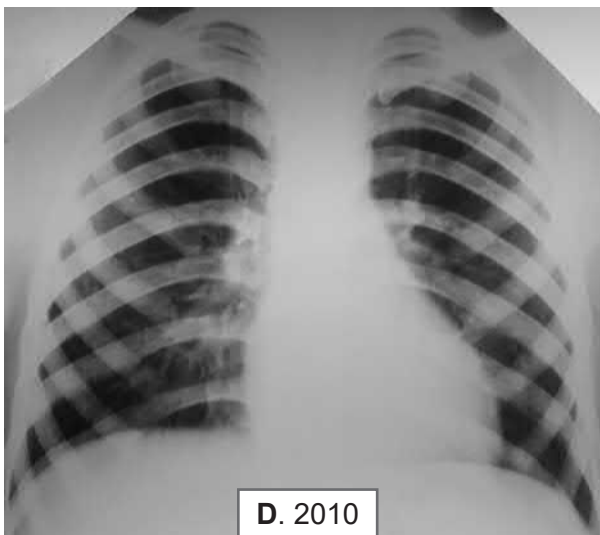
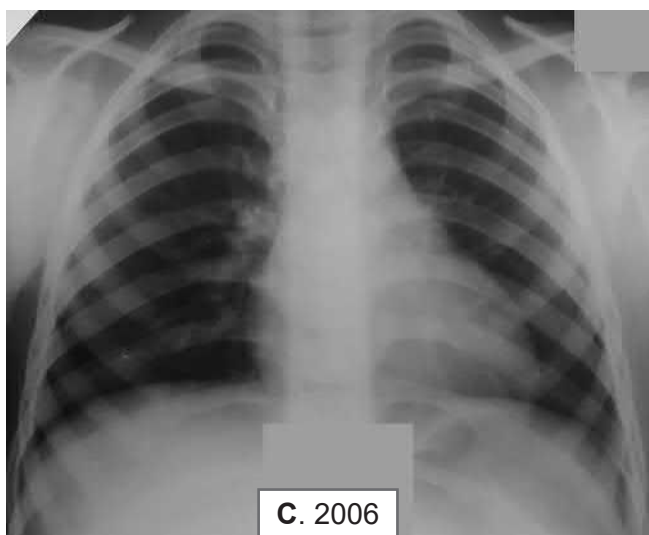
1. Opacități flu conturate, nesistematizate, cu transparențe neregulate în interior, localizate în lobii superiori bilaterali și S<sub>6</sub> pe stânga. Diseminare bronhogenă bilaterală, inferioară. Câmpul pulmonar stâng redus în dimensiuni, cu deplasarea ipsilaterală a opacității cordului. Hilul drept dilatat și indurat. Calcinat (?) în hilul drept. Aderențe pleurodiafragmale pe stânga.

Prezența modificărilor fibrotice (retracția ariei pulmonare, deplasarea mediastinului, aderențele pleurodiafragmale) semnaleză evoluția îndelungată.

2. Evoluție favorabilă a leziunilor pulmonare prin micșorarea volumului cavităților cu persistența opacităților infiltrative, confluențe.

### Caz clinic

Pacient 17 ani, fumător (IF 2 P/A), locuiește cu fratele de 14 ani, mama migrant de muncă. Debut acut de 2 săptămâni cu tuse seacă, dispnee mMRC 2, febră 39,2°C, astenie și inapetență. În câteva zile s-a asociat expectorația mucopurulentă cu episoade repetate de hemoptizie. La adresarea la medicul de familie s-a stabilit pierdere ponderală de circa 8 kg și sindromul de condensare pulmonară la examenul fizic. Examenle de laborator au evidențiat leucocitoza ( $20,0 \times 10^9/l$ ) cu deviere spre stânga a formulei leucocitare (15% nesegmentate)



și accelerarea VSH (59 mm/h), testul HIV negativ. FBS a arătat cantități mari de secret purulent bilateral. Bacteriologia sputei a evidențiat *M.tuberculosis* rezistent la HRESEtoLfx.

La vârsta de 5 ani fusese luat la evidență ca și contact familial cu bolnav TB XDR (tatăl TB HRESEtoLfxCm rezistentă -"pierdut din supraveghere"). Investigat ca și contact – fără leziuni pulmonare specifice (radiografia din 2006). Analiza retrospectivă a arhivei radiologice (*figurile C-F*): în anul 2010 vizualizăm dilatarea și indurarea hilului drept (limfadenită TB?), calcificări în hilul drept în anul 2013 și în 2014.

Formulat diagnosticul: TB pulmonară infiltrativă bilaterală cu destrucții (pneumonie cazeoasă), MDR (HRESEtoLfx rezistent), caz nou.

#### *Comentarii*

Printre particularitățile cazului ar fi depistarea tardivă a TB MDR primară din contact familial, care a evoluat în pneumonie cazeoasă.

Pneumonia cazeoasă este atribuită tuberculozei secundare. Este interpretată fie ca o complicație a TB pulmonare fibrocavitare, fie ca boală independentă, datorată suprainfecției exogene. Rolul patogenetic principal este atribuit imunodeficienței gazdei (infecția HIV, DZ, alcoolism, dependența de droguri, malnutriția, stresul psihoemoțional etc.) intercalat cu factorul genetic. S-a demonstrat asocierea genotipurilor HLA A<sub>3</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>15</sub>, CW<sub>2</sub> cu o capacitate redusă de răspuns a imunității celulare la antigenele micobacteriene și o evoluție severă a bolii.

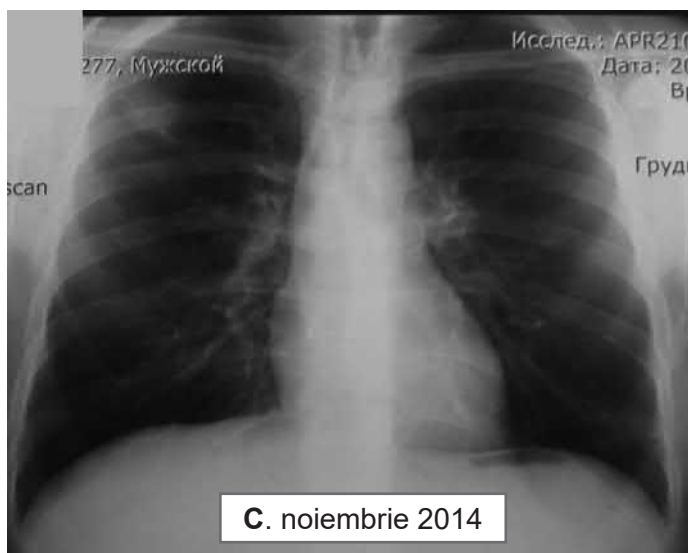
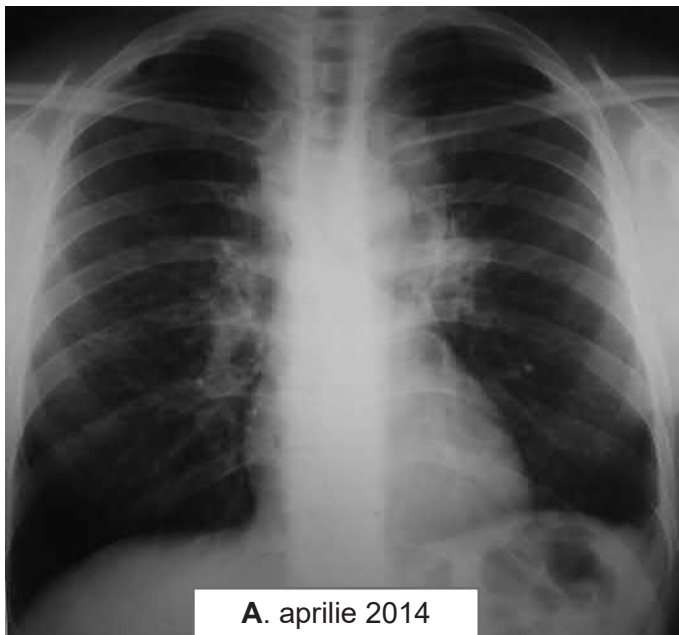
Spre deosebire de TB infiltrativă, care este rezultatul inflamației exsudative, pneumonia cazeoasă se dezvoltă secundar necrozei cazeoase, ce implică unul sau mai mulți lobi cu formarea multiplelor cavități de diferite dimensiuni.

Debutul bolii este, de obicei, acut, fără anamnezic de TB suportată. Tabloul clinic este dominat de impregnarea infecțioasă (febră permanentă cu 39-40°C, inapetență și pierdere ponderală). Bolnavii pot prezenta dispnee, tuse (inițial seacă), hemoptizie, junghi toracic, tahicardie și semne de insuficiență cardiorespiratorie. Examenul fizic evidențiază sindromul de condensare pulmonară. În perioada de până la excavare, evidențierea *M.tuberculosis* în spută este rarisimă, astfel, diferențierea de o pneumonie bacteriană este foarte dificilă. Dezvoltarea excavărilor (spre sfârșitul primei săptămâni și începutul săptămânii a doua) este tradusă prin tuse cu expectorație mucopurulentă (cu emisii masive de bacili) și depistarea *M.tuberculosis* în peste 90% cazuri (eventual cu tulpini rezistente).

La examenul radiologic se atestă, de obicei, afectarea cel puțin a unui lob, însoțită de deplasarea organelor mediastinului spre partea afectată, îngustarea spațiilor intercostale și elevarea domului diafragmal, determinate de hipoventilația plămânului afectat. Caracteristica importantă a pneumoniei cazeoase este prezența multiplelor destrucții și diseminarea bronhogenă în lobi inferiori.







1. Numiți sindroamele radiologice prezente pe radiogramele din aprilie 2014.
2. Care este etiologia probabilă a masei pulmonare din luna noiembrie la același pacient?

1. Sindrom diseminat (opacități micronodulare "moi" dispuse bilateral pe toată aria pulmonară), sindrom mediastinal și colecție pleurală lichidiană (închiderea sinusului costodiafragmatic stâng).
2. Tuberculoză.

### *Caz clinic*

Pacient 37 ani, nefumător, potator, migrant de muncă în Rusia. În aprilie 2014 a fost diagnosticat cu TB pulmonară miliară (cultura pe mediul lichid BACTEC pozitiv, tulpină pansensibilă), complicată cu pleurezie pe stânga. Tratată cu HREZ. Concomitent, depistată ciroza hepatică de etiologie VHC și infecția HIV (cu CD<sub>4</sub> 151 / mm<sup>3</sup>). Din 01.2015 inițiat tratamentul antiretroviral cu o toleranță satisfăcătoare. La 10 luni de tratament antituberculos cu preparate de linia I (3HREZ+7HR) a fost calificată ca "eșec terapeutic" (cultura LJ pozitivă HRES rezistent). Inițiat tratament direct observat, conform sensibilității, cu o toleranță relativ bună la preparatele antituberculoase. Peste 6 luni, în urma ameliorării clinice, a abandonat tratamentul și a plecat peste hotare. Reapare în vizorul pneumologului peste 9 luni și inițiază tratamentul pentru TB MDR. Abacilat microscopic și cultural după 12 luni de tratament.

### *Comentarii*

Tuberculoza reprezintă o formă de tuberculoză cazeos-circumscriasă (până la 5% din cazurile de TB secundară) ce apare ca o masă rotundă, bine delimitată, de obicei, în lobii superiori, mai frecvent unică (în 80% cazuri), însoțită de leziuni mici satelite (în 80% cazuri). Poate calcifica (în 20-30% cazuri) și se poate excava (în 20-30% cazuri).

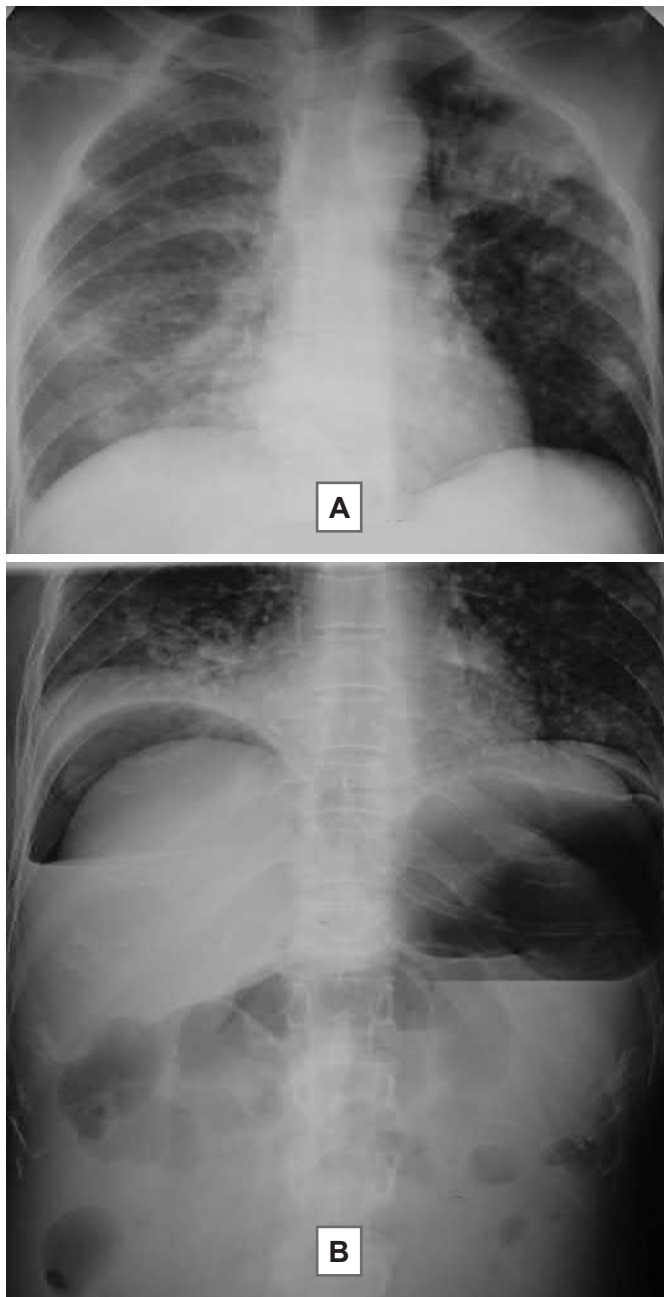
Particularități ale cazului ar fi asocierea TB pulmonare cu infecția HIV și cu cea prin VHC depistată în faza de ciroză hepatică; apariția rezistenței antituberculoase în condițiile tratamentului direct observat la etapa de ambulator; formarea treptată a tuberculozei pe fondal de tratament pentru TB sensibilă la un pacient cu ciroză hepatică.

Ciroza și tuberculoza sunt boli reciproc dezavantajoase: prevalența tuberculozei la pacienții cirofici este de 5-15 ori mai sporită, față de populația generală. Modificările metabolice din ciroză determină creșterea riscului reacțiilor adverse hepatotoxice la preparatele antituberculoase.

Riscul ridicat de dezvoltare a tuberculozei la pacienții cu ciroză hepatică este datorat disfuncției sistemului imun asociată cirozei. Ficatul este organel principal al sistemului reticuloendotelial ce contribuie la eliminarea bacteriilor și endotoxinelor din circulație. Disfuncția hepatică duce la scăderea fagocitozei și lizei bacteriilor, chemotaxisului și a migrării monocitelor, astfel fiind alterată imunitatea înăscută. S-a demonstrat că hipernatriemia și hiperamoniemia conduc la reducerea activității neutrofilelor și la diminuarea fagocitozei. La fel și unii factori etiologici ai cirozei, precum alcoolismul și hepatitele virale B și C, determină imunodeprimarea și/sau majorarea citokinelor proinflamatorii.

Provocările în tratamentul TB la pacientul cu ciroză apar pentru că unele dintre antituberculoasele de linia I sunt cu potențial hepatotoxic. Isoniazida, de sine stătător, prin hidrazină (metabolitul său toxic) determină hepatotoxicitatea în mai puțin de 2% cazuri. Rifampicina poate determina elevarea ușoară, tranzitorie a transaminazelor și hiperbilirubinemie cu predominarea fracției conjugate (prin inhibarea secreției bilirubinei conjugate în canaliculii biliari). Toxicitatea la pirazinamidă este dependentă de doză și apare prin inhibarea activității CYP45058 și NAD59. Incidența reacțiilor adverse hepatice la pirazinamidă și rifampicină în prezent nu este cunoscută, datorită tratamentului combinat. Dintre preparatele de linia a doua, etionamida, protionamida și acidul para-aminosalicilic au potențial efect hepatotoxic. Administrarea acestor medicamente pacienților cu ciroză poate duce la agravarea funcției hepatice, cu decompensarea cirozei stabile, mai rar, la insuficiență hepatică fulminantă cu mortalitate ridicată.

Datorită lipsei cercetărilor pe loturi mari de pacienți și rezultatelor contradictorii, nu există un consens referitor la schema de tratament în cazul pacientului cu ciroză. Recomandările OMS prevăd că în afectare hepatică severă trebuie administrate mai puține medicamente cu potențial hepatotoxic (regimuri cu două, unul sau fără preparate hepatotoxice).



1. Descrieți leziunile pulmonare din *figura A*.
2. Ce complicație se poate presupune, având în vedere modificările din *figura B*?
3. Care sunt mecanismele patogenetice implicate în dezvoltarea tuberculozei peritoneale?

1. *Figura A*. Opacități nodulare multiple pe întreaga arie pulmonară, unele confluențe, contur flu și intensitate subcostală. În câmpul pulmonar superior stâng se determină o zonă de infiltrație neomogenă, cu sectoare hipertransparente (cavitate??).

2. Perforație de viscer cavitar intraabdominal.

3. Afectarea tuberculoasă a peritoneului, de regulă, are loc prin colonizarea hematogenă dintr-un focar primar, mai frecvent, pulmonar. La fel, peritonita tuberculoasă poate surveni secundar răspândirii directe a infecției MBT din ganglionii limfatici intraabdominali erodați sau din perforarea organelor interne intraabdominale afectate de TB (mai frecvent, intestinul subțire sau colonul).

#### *Caz clinic*

Pacientă 44 ani, fumătoare 20 P/A, utilizatoare de droguri intravenoase, se adresează în stare extrem de gravă, obnubilată, cu dureri abdominale pronunțate, tegumente cianotice, edeme generalizate, semne de iritație peritoneală și tapotament lombar, peristaltism intestinal absent, TA 50/0 mmHg, puls 110 /min. Debut de o lună cu tuse seacă, sindrom dispeptic, febră; fără adresare la medic. Examenul sputei prin microscopie la BAAR negativ, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif rezistent. Examenul lichidului ascitic microscopie, GeneXpert MTB/Rif, cultura LJ și MGIT toate pozitive, testele de sensibilitate la medicamente evidențiind MBT pansensibilă. Tesul rapid pentru infecția HIV pozitiv.

Radiologic se determină leziuni pulmonare nodulare multiple bilateral (*figura A*) și pneumoperitoneu (*figura B*). Pentru suspiciunea perforării de organ abdominal efectuată laparotomia cu indicații vitale. În cavitatea abdominală 2500 ml de lichid turbid cu mase fibrinoase; omentul mare hiperemiat, cu multiple leziuni nodulare; de la ligamentul Treitz până la cec modificări tuberculoase circulare cu zone de necroză (*figura C*), cu depuneri fibrinoase, cu îngroșarea și hiperemia țesutului intestinal; în spațiul retroperitoneal GL măriți, duri la palpare. Intraoperator survine stopul cardiorespirator, manevrele de resuscitare ineficiente.



#### *Comentarii*

Peritonita tuberculoasă este o formă severă de TBC extrapulmonară, extrem de rară în trecut, dar cu incidență în creștere în ultimii ani. Implicarea peritoneală este atestată la 3,5-14% dintre bolnavii cu TB pulmonară și la 31-58% dintre bolnavii cu TB abdominală. Printre factorii de risc cunoscuți sunt infecția HIV și alte stări cu imunitate compromisă, precum insuficiența renală și ciroza hepatică alcoolică. Sunt descrise formele ascitică, fibrotică și uscată de peritonită tuberculoasă, primele două pot coexista la același bolnav. Stabilirea diagnosticului poate fi întârziată de debutul insidios cu semne nespecifice (dureri abdominale, febră) și ascita preexistentă din comorbidități precum ciroza hepatică sau insuficiența renală. Confirmarea etiologiei tuberculoase a peritonitei se face prin examenul microbiologic al probelor de lichid ascitic. Radiografia toracică poate evidenția afectarea pulmonară concomitentă. Clișeul radiologic abdominal poate decela semne indirecte de afectare tuberculoasă a tubului digestiv, inclusiv pneumoperitoneu. Ultimul nu este obligator să fie prezent pe radiografia abdominală la bolnavii cu perforații din TB gastrointestinală. Ultrasonografia și CT abdominală sunt tehnicile imagistice de preferat în peritonita tuberculoasă, care pot evidenția îngroșarea difuză, neregulată a mezenterului și omentului, precum și limfadenopatia mezenterială.



1. Descrieți modificările patologice de pe radiograma unei gravide.
2. Care sunt cele mai frecvente forme de tuberculoză pulmonară la gravide?



1. Opacitate intensă în câmpurile mediu și inferior pe stânga, cu limita superioară concavă - colecție lichidiană pleurală de volum mediu.

2. În perioada gravidității, cele mai frecvente forme de tuberculoză sunt pleurezia tuberculoasă, tuberculoza pulmonară infiltrativă cu destrucție, tuberculoza miliară.

#### *Caz clinic*

Pacientă de 31 ani, nefumătoare, însărcinată în 24 săptămâni gestaționale, spitalizată pentru dispnee la efort fizic mic (mMRC 3), tuse seacă, junghi toracic pe stânga, subfebrilitate, astenie, cu debut de 14 zile. Obiectiv, murmur vezicular abolit mediobazal pe stânga, FR 20 /min, TA 110/70 mmHg, FCC 105 /min. Biologic VSH 53 mm/oră, PCR 36 mg/l. Examenul sputei prin microscopie la BAAR și GeneXpert MTB/Rif negativ. USG toracelui pune în evidență lichid liber 1200 ml pe stânga. Obținute prin toracenteză 850 ml exsudat limfocitar (95% limfocite), în care microscopia BAAR și GeneXpert MTB/Rif au dat rezultate negative.

#### *Comentarii*

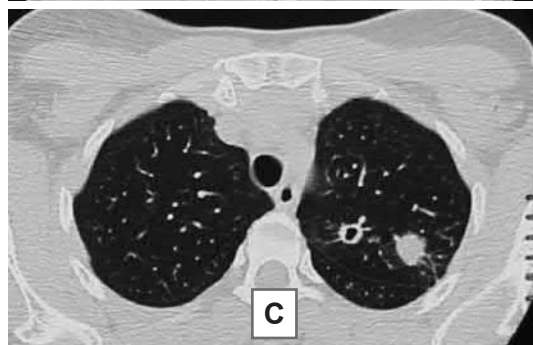
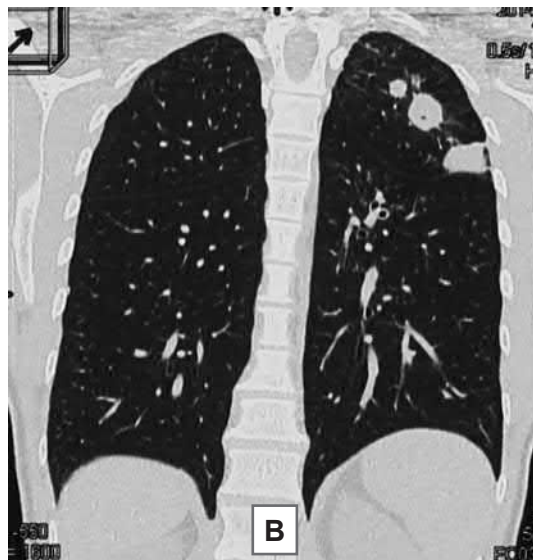
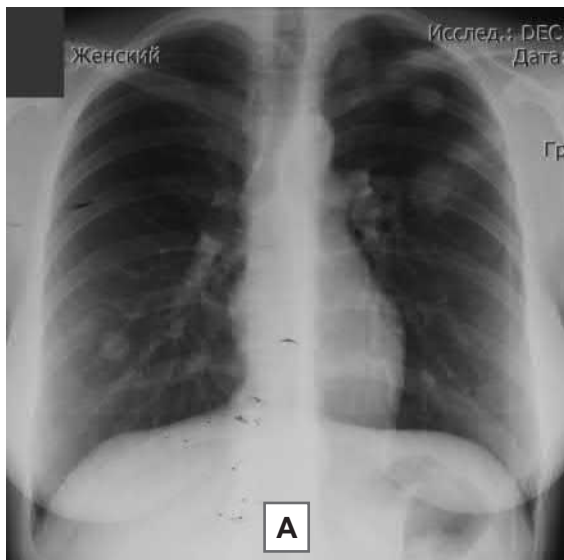
Prevalența tuberculozei la gravide nu este cunoscută. Conform unor estimări, în țările cu incidență joasă a TB, prevalența TB la gravide se situează între 0,06% și 0,25%, iar în țările cu incidență crescută, între 0,07% și 0,5% la HIV-negative și între 0,7% și 11% la gravidele HIV-pozitive.

Modificările imunologice din timpul sarcinii induc un risc sporit pentru infectarea cu *M.tuberculosis*, precum și pentru reactivarea infecției latente. Riscul major este în ultimul trimestru de sarcină, când are loc scăderea răspunsului imun mediat celular, exprimată prin diminuarea activității celulelor *natural killer* (NK) și reducerea eliberării de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) și de IL-12. Scăderea răspunsului proinflamator al limfocitelor Th<sub>1</sub> în timpul sarcinii explică posibilă atenuare a manifestărilor clinice ale TB la gravide.

Diagnosticarea TB la gravide este uneori dificilă. Simptomele clinice fiind nespecifice, adesea se suprapun pe modificările fiziologice din timpul sarcinii. Diagnosticul întârziat crește riscul mortalității materne, avorturilor și nașterii copiilor subponderali și cu scor Apgar scăzut.

Tratamentul tuberculozei cu preparate de linia I poate fi administrat fără riscuri în timpul sarcinii și alăptării, cu excepția streptomicinei (traversează placentă și poate determina leziuni renale și ale nervului acustic la făt).

Tratamentul TB MDR poate fi o adevărată provocare.



1. Descrieți modificările imagistice din *figurile A-C*.
2. Indicați lista de diagnostic diferențial pentru imaginile de mai sus la o tânără fumătoare, cunoscută cu diabet zaharat tip I?
3. Cum se explică riscul sporit al TB la pacienții cu diabet zaharat?

1. *Figura A* - radiografia cutiei toracice în incidență postero-anterioară prezintă opacități macronodulare bine conturate de intensitate costală în câmpul pulmonar superior și mediu pe stânga, precum și în câmpul pulmonar inferior pe dreapta. *Figurile B și C* imagini de computer tomografice, prezentând consolidări pulmonare macronodulare, unele cu cavitație.

2. Considerând aspectul macronodular al leziunilor, tendința spre cavitație și distribuția acetsora, diagnosticul diferențial se va focusa pe excluderea malignității primare sau metastatice, granulomatozei cu poliangită, infecțiilor fungice și micobacteriene.

3. Susceptibilitatea crescută a bolnavilor de diabet zaharat față de TB se explică prin așa zise mecanisme directe precum hiperglicemia și insulinopenia celulară, dar și prin efecte indirecte, precum ar fi afectarea funcției macrofagelor alveolare (capacitatea de fagocitare) și limfocitelor T (producerea de interferon  $\gamma$ ).

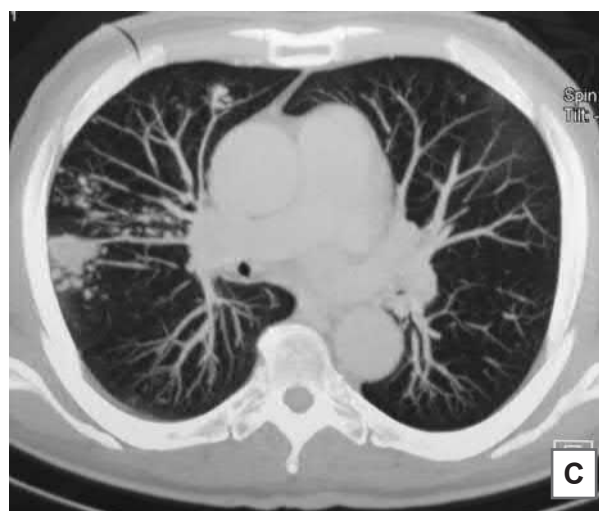
#### *Caz clinic*

Pacientă 36 ani, HIV negativă, cunoscută cu diabet zaharat tip I de la vârsta de 16 ani, fumătoare, normoponderală. Internată pentru hemoptizie. Evaluată un an anterior prin radiografie, cu modificări nodulare, dar evaluarea ulterioară refuzată.

La moment cu modificările imagistice din *figurile A-C*, markerii inflamatori normali (proteina C reactivă, hemoleucograma), markerii p-ANCA și c-ANCA negativi, sputa la celule atipice negativă. Examenul microbiologic al sputei și aspiratului bronșic pentru *Mycobacterium tuberculosis* - microscopia negativă, Xpert MTB/RIF culturile pe medii MGIT și LJ pozitive, fiind izolată tulpină monorezistentă la izoniazidă. Inițiat tratamentul adecvat profilului de rezistență.

#### *Comentarii*

Diabetul zaharat crește în medie de 3 ori riscul îmbolnăvirii de tuberculoză. În diferite regiuni ale globului între 2-45% dintre bolnavii cu tuberculoză au DZ drept comorbiditate. Profilul clinic al bolnavilor TB-DZ, mai frecvent, corespunde unui adult de gen feminin cu vârstă mai înaintată, fără alți factori de risc precum fumatul, abuzul de alcool sau coinfecția HIV. Bolnavii cu diabet zaharat prezintă mai rar forme extrapulmonare de TB. Leziunea pulmonară mai des este una cavitară cu microscopie BAAR pozitivă, dar se observă și forme paucibacilare cu localizarea infiltratelor în lobii inferiori. Severitatea leziunilor imagistice corelează cu nivelul de control al glicemiei. Controlul defectuos al nivelului glicemic fiind asociat atât cu leziunile cavitare multiple, cât și cu prezența leziunilor macronodulare multiple. DZ se asociază cu un număr crescut de rezultate proaste ale tratamentului antituberculos, în special abacilare întârziată, eșec terapeutic, decese, recurențe și reinfectări. Abordarea terapeutică a TB la bolnavii cu DZ urmează aceleași principii ca și la cei fără de DZ, cu necesitatea controlului eficient al nivelului glicemic.



1. Descrieți imaginile computer tomografice (*figurile A-C*) la un pacient cu ciroză hepatică virală C, diagnosticat cu tuberculoză?
2. Care este cea mai frecventă formă de tuberculoză la pacienții cu ciroză hepatică?
3. Enumerați principiile tratamentului TB la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice.

1. În *figura A* computer tomografia abdominală evidențiază hepatosplenomegalie și revărsat ascitic important. În *figurile B și C* la HRCT pulmonară apar zone de consolidare pulmonară cu bronhogramă aerică și multipli noduli peribronhovasculari - semn de diseminare bronhogenă.

2. Cea mai frecventă formă de tuberculoză la cirofici, la fel ca și la bolnavii fără comorbidități, este cea pulmonară (80-85%). În același timp, ciroza hepatică este un factor de risc sporit pentru afectarea extrapulmonară din tuberculoză.

3. Cele mai eficiente medicamente antituberculoase au efect hepatotoxic. Cu toate acestea, pacienților cu hepatopatii cronice "stabile" le poate fi prescris tratamentul antituberculos obișnuit. În cazul unui sindrom citolitic exprimat (nivelul enzimelor hepatice peste trei norme) sau manifestări de afectare a funcției hepatice se va da preferință unor scheme de tratament cu un număr redus de preparate cu efect hepatotoxic. Cu cât mai instabilă sau severă este afecțiunea ficatului, cu atât mai puține medicamente hepatotoxice pot fi utilizate (schema va include doar două, unul sau nici un medicament hepatotoxic). Indiferent de schema terapeutică prescrisă monitorizarea clinică și de laborator a funcției hepatice este indispensabilă în aceste cazuri.

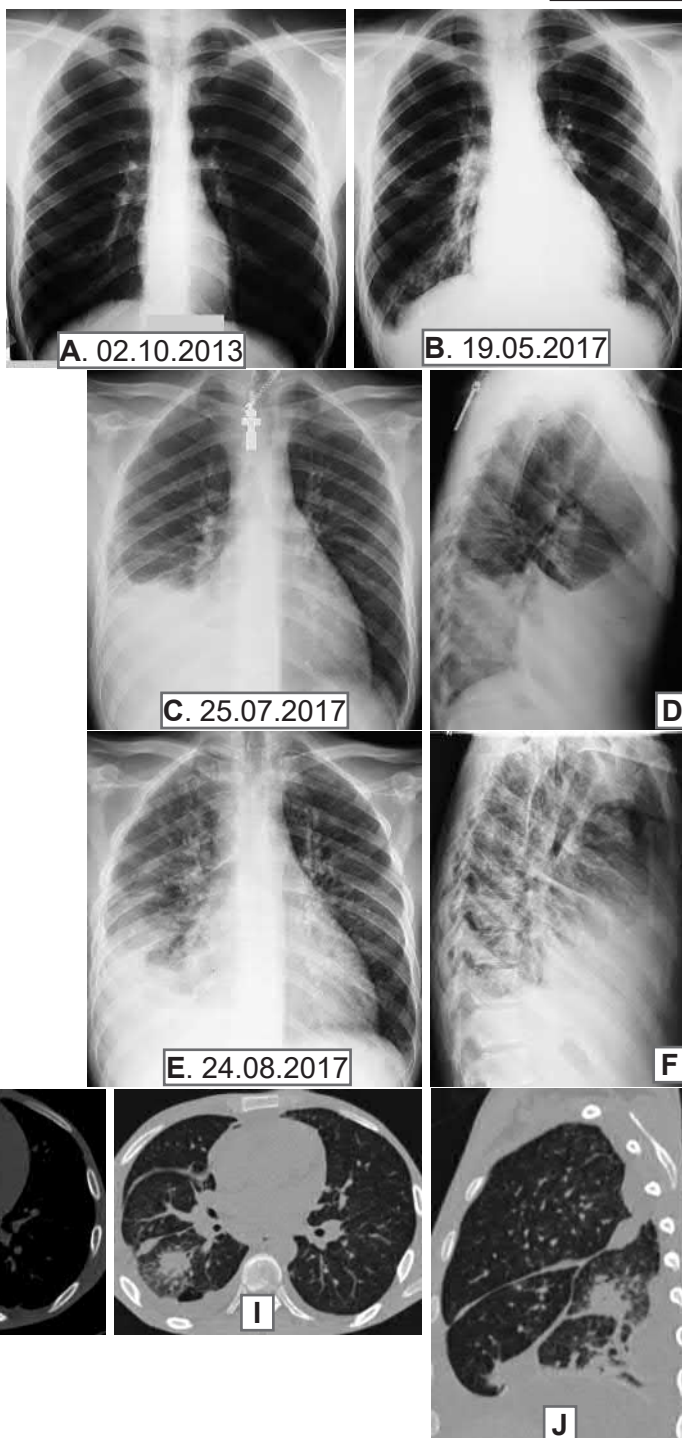
#### *Caz clinic*

Pacient 53 ani, cunoscut de 3 ani cu hepatită cronică virală C (fără tratament antiviral). Patru luni anterior adresării în clinica de pneumologie fusese diagnosticat cu glomerulonefrită secundară (forma histologică necunoscută), pentru care urma tratament cu GCS sistemici. Cu 3 săptămâni anterior consultului la pneumolog dezvoltă un sindrom ascitic pronunțat, pentru care este evaluat prin CT abdominală. Evaluarea CT prinde și bazele pulmonilor, evidențiind zone de condensare pulmonară. Efectuarea ulterioară a HRCT toracic pune în evidență modificările din *figurile B și C*. Consultat de pneumolog și internat în clinica de pneumologie cu sindrom ascitic pronunțat, valori hipertensive ale tensiunii arteriale, diureza sub 1 l/24h (pe fondal de doze maxime de diuretice), valori crescute ale ureei (29,5 mmol/l) și creatininei (165 mcmol/l). Examenul aspiratului bronșic (bolnavul fără tuse) confirmă infecția tuberculoasă (Xpert MTB/RIF și cultura pozitive). Complementar, examenul morfologic al biopsiei pulmonare descrie focare de pneumonie cazeoasă. Testele microbiologice (Xpert MTB/RIF și culturi) ale specimenelor extrapulmonare (lichid ascitic, urină, fecale) negative. Inițiat tratament antituberculos (H 0,3 R 0,6, E 0,8 zilnic), tolerat foarte prost: manifestări dispeptice severe (vomă, diaree - necorijate prin antiemetice și hipokinetice intestinale), astenie marcată și elevare moderată a transaminazelor, de rând cu creșterea semnificativă a bilirubinei. Din acest motiv la 2 săptămâni tratamentul anti TB este sistat. Deteriorarea progresivă funcției hepatice și renale nu a permis reluarea medicației antituberculoase. Pacientul a decedat o lună mai târziu. Examenul necroptic a conchis despre glomerulonefrita cronică mezangioproloferativă, insuficiența renală cronică cu uremie; ciroză hepatică micronodulară cu hipertensiune portală; tuberculoza pulmonară.

#### *Comentarii*

Ciroza este un factor de risc sporit pentru tuberculoză, care are o prevalență de 5-15 ori mai mare printre cirofici, față de populația generală. În lipsa unui concept patogenetic inechivoc privitor la asocierea dintre ciroză și tuberculoză, ipotezele actuale se află în zona insuficienței imune secundare. Diagnosticul atât al infecției tuberculoase latente, cât și al bolii active poate fi dificil din cauza sensibilității reduse a testelor aplicate, dar și din suprapunerea semnelor clinice generale a celor două boli. Deosebit de dificilă poate fi confirmarea afectării extrapulmonare din tuberculoză (de ex. peritonita, ascita) datorită caracterului paucibacilar al exsudatelor tuberculoase extrapulmonare. În asemenea situații biopsia organelor abdominale suspectate de TB ar putea oferi răspunsul definitiv, dar accesibilitatea tehnicilor bioptice nu este tot timpul o realitate. De considerat și riscul major de hemoragie. Tratamentul TB la bolnavii cirofici este asociat cu provocări majore determinate în mare parte de caracterul hepatotoxic al principalelor medicamente antituberculoase. Astfel, încheierea cu succes a curei terapeutice la bolnavii cirofici este frecvent dificilă.





1. Care sunt modificările la radiografia toracelui din 2013?
2. Ce schimbări se vizualizează la radiografia toracelui din 19.05.2017? Cărei patologii sunt datorate?
3. Care este dinamica radiologică la 25.07.2017 și 24.08.2017?
4. Ce modificări sunt prezente la CT toracelui?

1. Sindrom de hiperinflație cu inima "în picătură", domurile diafragmale la nivelul arcului anterior al coastei a VII-a, coaste orizontalizate.
2. Lărgirea hilului drept, mai probabil, pe contul limfadenopatiei, și un focar de noduli mici, confluenți în proiecția S<sub>6</sub> pe dreapta. Aceste schimbări reprezintă complexul tuberculos primar.
3. În dinamică, pe 25.07.2017 se constată apariția lichidului în cavitatea pleurală dreaptă, cu deplasarea controlaterală a mediastinului. Pe 24.08.2017 apar opacități nodulare multiple diseminate bilateral și se menține lichidul în cavitatea pleurală pe dreapta.
4. Colecție lichidiană pe dreapta, cu semne de închistare, precum și acumularea lichidului în scizurile interlobare. În parenchimul pulmonar multipli noduli de dimensiuni variate, distribuiți aleator, în LID cu confluere - "semnul galaxiei".

### Caz clinic

Pacient 31 ani, se prezintă la 07.09.2017 cu tuse seacă, febră timp de 2 luni cu episoade până la 39,0°C, dispnee la efort minim (mMRC 4), pierdere ponderală 14 kg în ultimele 9 luni, astenie și fatigabilitate marcată. IMC 14,5 kg/m<sup>2</sup>, tegumente pământii, fistulă arteriovenoasă la nivelul membrului superior stâng. Auscultativ, murmur vezicular diminuat subscapular bilateral, preponderent pe dreapta. SaO<sub>2</sub> 97%, FCC 92 /min, TA 130/80 mmHg, FR - 20 /min, ficatul + 3 cm sub rebord. Tapotament pozitiv bilateral. Micțiunile absente.

Istoric de disfuncție renală din 2012, neglijată de pacient. În ianuarie 2016 primar diagnosticat cu hipertensiune arterială secundară glomerulonefritei cronice, din mai 2016 inițiată hemodializa, iar în noiembrie 2016 efectuat transplantul renal și inițiat tratamentul imunosupresor (tacrolimus + azatioprină + metilprednisolon). Survin numeroase complicații, precum: dehiscenta de anastomoză ureterovezicală (cu reintervenție peste 2 săptămâni de la transplant); episoade de hemoragie digestivă superioară cu transfuzii masive de componente sangvine; diaree de lungă durată cu vome; episoade unice de convulsii; episoade repetate de leucopenie severă (până la 0,5-1,9 x 10<sup>9</sup> /l) rezolvate prin administrare de stimulative ale sintezei seriei granulocitare (reigrast); anemie cronică; infecție prin citomegalovirus cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (6 luni tratament cu interferon).

Funcția grefei renale fusese parțială (RFG maximă 45 ml/min), cu scădere progresivă, astfel încât a fost reinclus în programul de hemodializă (3 ședințe/săptămână), ulterior cu nefrectomia grefei renale. Modificările histologice (infiltrat limfocitar difuz, cu foliculi limfoizi și fibroza stromei; tubii renali cu distrofie epitelială, dilatați, pe alocuri, chistic și cu conținut proteic în lumen; glomerulii, pe alocuri, sclerozați total, focal scleroză segmentală și hialinoza membranei bazale; vasele sclerozate sever, unele cu calcinoză) sugestive pentru rejeț de transplant tardiv.

Din luna iulie 2017 dezvoltă pleurezie exsudativă pe dreapta, cu toracenteze evacuatorii repetate, cu rezultat negativ al examinării lichidului prin microscopie la BAAR, în culturi pe mediu lichid, GeneXpert MTB/Rif.

La radiografia toracelui din 24.08.2017 apar opacități pulmonare micronodulare difuze bilaterale, ulterior confirmate prin CT torace, și care au impus diagnosticul diferențial între tuberculoza pulmonară, cancerul pulmonar cu metastaze și infecția fungică. Inițiat tratament empiric cu antibiotice de spectru larg și antimicotice. Testele pentru IgG anti-*A.fumigatus* și pentru galactomanan negative.

La FBS (05.09.2017) depistată endobronșită purulentă pe dreapta, compresia extrinsecă a bronhiilor LMD cu reducerea lumenului sub 50%. Biopsia transbronșică nu a fost posibilă din riscul hemoragic. În LBA limfocitele 44%. SAB cu rezultat pozitiv al microscopiei la BAAR și GeneXpert MTB/Rif, Rif sensibil.

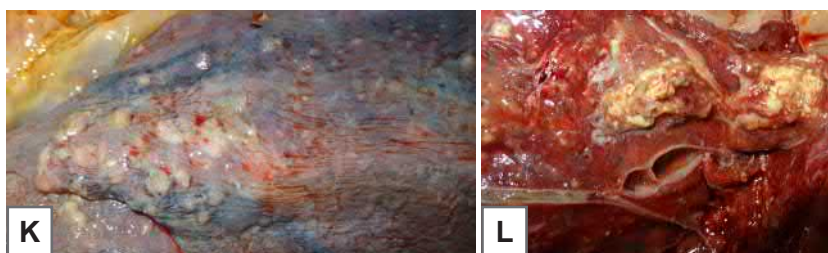
Stabilit diagnosticul de tuberculoză pulmonară diseminată, pleurezie dreapta, inițiat treptat tratamentul în schemă individuală (RHETZLx). CT cerebrală (efectuat în legătură cu episoadele de confuzie și tulburări de memorie) fără modificări patologice, iar la examenul prin cultură al LCR depistată infecția criptococică (indicat itraconazol 200 mg/zi). La 5 zile se dezvoltă un sindrom dispeptic progresiv, cu dureri abdominale difuze. Ultrasonografic, lichid în cavitatea abdominală, cu septuri multiple, la nivelul plăgii postoperatorii o colecție lichidiană cu pereții groși, lichid în cavitatea pleurală dreaptă. Radiografia abdomenului pe gol fără modificări patologice. În serviciul chirurgie efectuată evacuarea hematomului vechi din zona bontului postnephrectomic

cu drenarea spațiului retroperitoneal stâng (însămânțarea din plagă - negativă). Ulterior, starea cu agravare, determinată de progresarea MODS, cu survenirea decesului. Necroptic depistată tuberculoza generalizată.

Particularități ale cazului ar fi apariția multiplelor complicații posttransplant renal, inclusiv rețetul de grefă, dezvoltarea tuberculozei (primare?) la adultul imunocompromis pe fondal de terapie imunosupresoare, dificultatea diferențierii leziunilor din tuberculoză pulmonară de cancerul pulmonar cu metastaze și de micoză.

### *Comentarii*

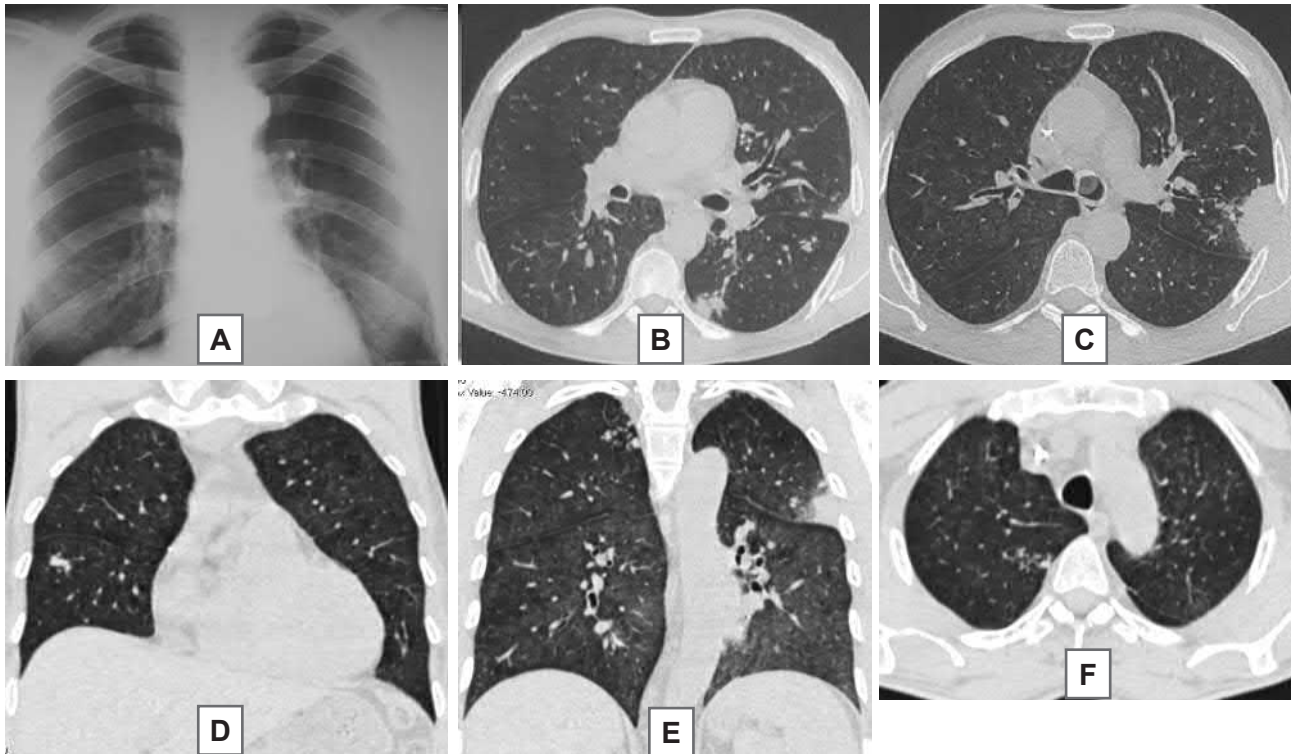
Boala cronică renală (BCR) este un factor de risc recunoscut pentru tuberculoză, ultima fiind de 10-15 ori mai frecventă la bolnavii cu BCR față de populația generală. Riscul sporit de îmbolnăvire este datorat deficiențelor importante în mecanismele de imunitate celulară. Diagnosticarea promptă poate fi periclitată de localizările extrapulmonare, mai frecvente la bolnavii cu BCR, precum și de prezentări clinice atipice. Tuberculoza la hemodializați se asociază cu un pronostic mai puțin favorabil pentru evoluția clinică a ambelor boli. Durata tratamentului este una standard, iar preparatele antituberculoase cu excreție preponderent renală trebuie evitate. Precauții suplimentare se impun în cazul tratamentului pacienților la hemodializă, la care medicația antituberculoasă se va administra după ședința de hemodializă. În acest grup de pacienți reacțiile adverse sunt mai frecvente, în special cele neuropsihice, hepatotoxice și oculare.



K - Plămânu drept. Multipli noduli subpleurali, albi-gălbui, de dimensiuni < 0,8 cm.

L - Plămânu drept. Multipli noduli, albi-gălbui, confluenți, localizați în lobul inferior.

(Din colecția doctor Oleg Cazacu)



1. Descrieți imaginile din *figurile A-C* la un recipient de transplant renal de la donator viu.
2. Care sunt cauzele tuberculozei la recipientii de transplant de organe?
3. Care sunt particularitățile imagistice ale TB pulmonare la recipientii de transplant de organe?

1. Imaginea radiografică evidențiază zone de consolidare în  $S_{10}$  și  $S_2$  ale plămânului stâng, precum și noduli fini în câmpul pulmonar inferior drept. Imaginile CT cu contrast evidențiază zone de "sticlă mată" în ambii plămâni. În  $S_{1,2}$  ale plămânului stâng subpleural și adiacent fisurii interlobare zone de consolidare cu contur iregular și bronhogramă aerică. Zona de consolidare înconjurată de un sector de "sticlă mată" și multipli noduli centrolobulari și peribronhovasculari, precum și opacități reticulare. Multipli noduli cu distribuție aleatorie în ambii plămâni, cu tendință spre confluare și aspect de "ram înmugurit".

2. Reactivarea infecției tuberculoase este cea mai frecventă cauză de tuberculoză la persoanele cu transplant. La pacienții cu istoric de expunere riscul pentru TB este invers proporțional cu timpul trecut de la transplantare. Ocazional, infecția TB ar putea fi transmisă de la donator prin organul transplantat. În zonele endemice pentru TB infectarea poate avea loc *de novo*, deja în perioada posttransplant, inclusiv, într-un scenariu nosocomial.

3. Leziunile radiografice din tuberculoza pulmonară la recipientii de transplant de organe se caracterizează prin frecvența redusă a leziunilor cavitare, de obicei, fiind prezente infiltrate pulmonare difuze.

### *Caz clinic*

Tânăr 39 ani, internat în secția de pneumologie pentru febră pe parcursul ultimelor 6 luni, transpirații nocturne, dispnee (mMRC 2), tuse cu expectorație mucopurulentă minimă, astenie moderată. Un an anterior internării bolnavul a beneficiat de transplant renal de la donator viu (tatăl pacientului), însă șase luni mai târziu a prezentat semne de rejet acut al rinichiului transplantat. Rejetul a fost menajat prin creșterea dozelor de imunosupresive, cu păstrarea grefei renale.

Pe parcursul următoarelor șase luni tânărul manifestă subfebrilitate (periodic cu valori febrile) și declin progresiv al funcției renale. Pe parcursul acestei perioade suplimentar medicației imunosupresive primește o cură de vanganciclovir pentru o eventuală infecție prin CMV, dar care nu rezolvă sindromul febril. Șase săptămâni anterior adresării la pneumolog bolnavul manifestă semne de afectare a căilor respiratorii inferioare și este diagnosticat clinic și radiologic cu pneumonie comunitară (*figura A*), tratată consecutiv cu cefalosporine de generația III și FQ, dar fără ameliorare clinică sau radiologică. La această etapă dozele zilnice de imunosupresive au fost reduse până la minime (tacrolimus 2 mg și metilprednisolon 4 mg), la fel, bolnavul revine la ședințele de hemodializă (deși încă are păstrată diureza noctemerală până la 2 litri) și este spitalizat în serviciul pneumologie, prezentând imaginile CT din *figurile B, C*. La momentul spitalizării, biologic se constată anemie severă (hemoglobina 57 g/l), de rând cu elevarea VSH (48 mm/h), dar fără modificări în numărul și formula leucocitelor. Valorile creatininei și ureei corespundeau stadiului IV de boală renală cronică - 776  $\mu\text{mol/l}$  și 17,5  $\text{mmol/l}$ , respectiv.

Diagnosticul diferențial a inclus tuberculoza pulmonară, infecția pulmonară cu CMV și aspergiloza pulmonară invazivă. Examenle microbiologice repetate ale sputei la *M.tuberculosis* (microscopie, Xpert MTB/Rif, culturi) au fost negative, la fel cele ale sângelui și urinei. Examinarea spălăturilor bronșice prin Xpert MTB/Rif a demonstrat infecția cu MBT sensibilă la Rif, ulterior confirmată prin culturile pe medii lichide (MGIT) și solide (LJ). Negative au fost și culturile probelor de spută și sânge pe medii bacteriene standard și pe mediul Saboureaud, iar testul la galactomanan în lavajul bronhoalveolar a fost negativ. Testarea ADN-ului CMV în LBA a evidențiat  $4,6 \times 10^4$  copii/ml.

Consecutiv confirmării infecției tuberculoase a fost inițiat tratamentul standard cu patru preparate antituberculoase de linia întâi (HREZ) în regim intermitent (o dată la trei zile, corelat cu ședințele de hemodializă). La 11 luni de tratament s-a constatat vindecarea.

De menționat că la patru săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos subfebrilitatea încă mai persista. În aceste circumstanțe titrul de copii de ADN CMV din LBA a fost considerat unul relevant pentru o infecție pulmonară cu CMV și s-a administrat o cură de 4 săptămâni de vanganciclovir (400 mg/zi). Pe parcursul fazei intensive a tratamentului antituberculos a fost înregistrată o hipertransaminazemie ușoară tranzitorie, încadrată în sindromul de adaptare hepatică la medicația antituberculoasă, și descreșterea progresivă a leucocitelor până la limita de jos a normei, explicată prin efectele adverse ale vanganciclovirului. Numărul leucocitelor s-a

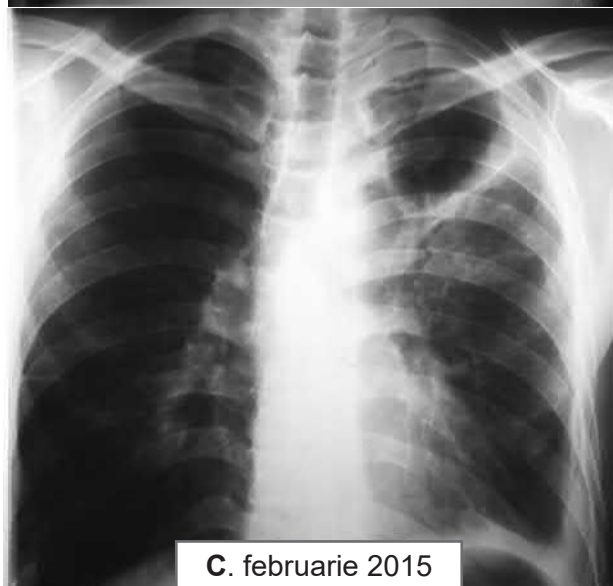
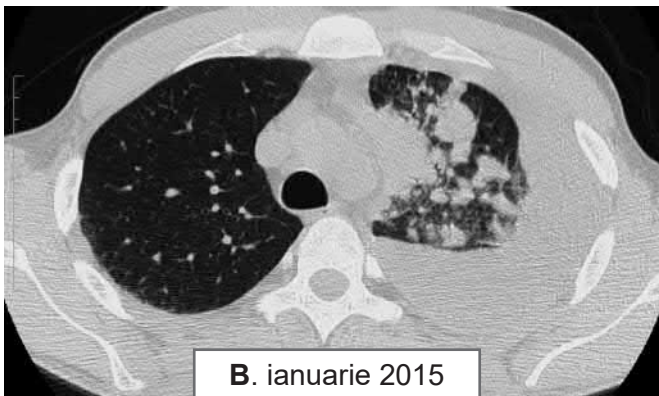
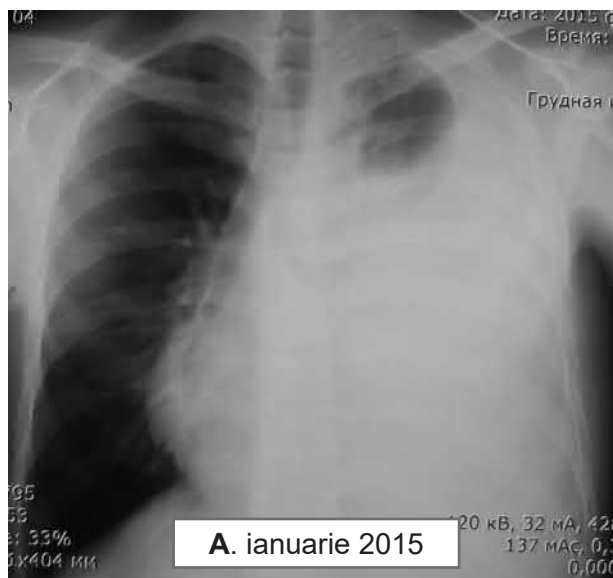


normalizat după finalizarea tratamentului antiviral. Ulterior, episoade de hipertransaminazemie au fost înregistrate în luna a 8-a și și luna a 11-a de tratament antituberculos, interpretate, la fel, ca și reacții adverse ale medicației antituberculoase, cauzele infecțioase ale sindromului citolitic hepatic fiind excluse.

### *Comentarii*

Recipienții de transplant de organe (RTO) au un risc de îmbolnăvire de tuberculoză de 20-75 ori mai mare față de populația generală, riscul maxim fiind în primul an de la transplantare. Tuberculoza la RTO se asociază cu o mortalitate crescută de până la 30%. Prezentarea clinică este frecvent atipică, în multe cazuri cu febră înaltă, în 30-50% dintre cazuri fiind prezente și implicările extrapulmonare. Recomandările generale privitor la tratamentul antituberculos la RTO sunt similare celor tratamentului în cazurile de tuberculoză din populația generală. În același timp, se impun precauții datorită reducerii de către rifamicine (rifampicină, rifabutină, rifapentină) a nivelului seric al medicației imunosupresoare din grupul inhibitorilor de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus), rapamicină și corticosteroidieni, ceea ce se asociază cu un risc înalt de rejeț al grefei, pierdere a grefei și mortalitate asociată tuberculozei. Astfel, sunt recomandate creșterea de 3-5 ori a dozei de imunosupresante și monitorizarea nivelului seric al acestora. În acest sens, rifabutina ar fi de preferat altor rifamicine, datorită inhibiției minime a citocromului P 450. Durata tratamentului antituberculos, în special, în cazul neadministrării rifampicinei pe parcursul fazei intensive, este un subiect de incertitudine. Prin consens este sugerată extrapolarea termenilor din recomandările pentru populația generală (12-18 luni). Medicația antituberculoasă hepatotoxică, în general, este bine tolerată de către RTO, excepție fiind recipienții de transplant hepatic; la fel, riscul sporit de hepatotoxicitate a fost raportat și la recipienții de transplant renal.

## CAZUL 87



1. Descrieți modificările imagistice din *figurile A și B* și evaluați dinamica radiologică după o lună (*figura C*) de tratament antituberculos la un pacient cu scleroză multiplă.
2. Explicați riscul sporit pentru tuberculoză la bolnavii cu scleroză multiplă?
3. Ce măsuri de profilaxie a tuberculozei se impun la bolnavii cu scleroză multiplă?

1. Radiografia toracelui din *figura A* prezintă o opacitate de intensitate supracostală, contur superior clar, arciform, omogenă, localizată inferior de coasta a 2-a, lipsită de bronhogramă aerică. Mediastinul deplasat spre dreapta. Suplimentar, la imaginea CT (*figura B*), în LSS se determină consolidări pulmonare, adiacent – sectoare de "sticlă mată". În *figura C* se constată reducerea volumului de lichid pleural (sinusul stâng obliterat) și apariția opacităților nodulare bilaterale, preponderent pe stânga. Îngroșări pleurale pe stânga.

2. Riscul sporit pentru TB la bolnavii cu SM este cauzat de inhibarea imunității celulare (blocarea adeziunii celulare, reducerea numărului celulelor imune antigen specifice *etc.*) de către preparatele imunosupresoare administrate pentru SM.

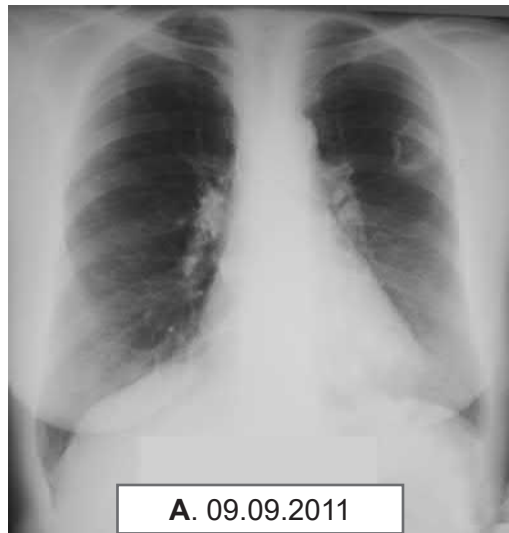
3. *Screening*-ul pentru infecția tuberculoasă latentă (ITL) la bolnavii cu SM, care urmează să inițieze tratament imunosupresiv, și tratarea profilactică a celor diagnosticați cu ITL.

#### *Caz clinic*

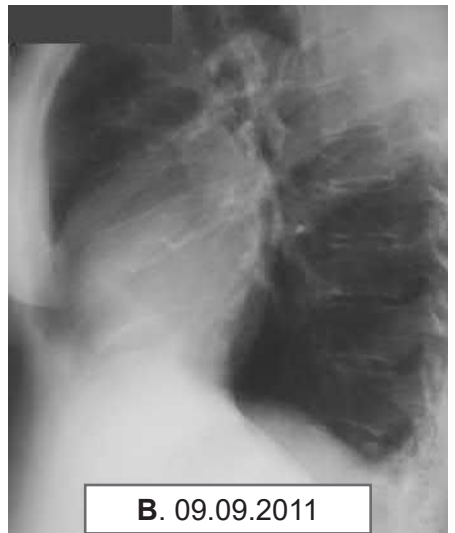
Pacient 31 ani, nefumător, fără istoric de tuberculoză, cunoscut de 5 ani cu scleroză multiplă. La moment afecțiunea neurologică în staționare, de 2 ani fiind pe tratament cu daclizumab. Consultat de către medicul de familie pentru dispnee mMRC 3, subfebrilitate, fatigabilitate, transpirații nocturne și inapetență, apărute treptat pe parcursul a 3 săptămâni. Diagnosticat cu pneumonie pe stânga și pleurezie, tratat 6 zile cu cefalosporină, macrolid și metronidazol, apoi transferat în clinica pneumologică. Statutul neurologic la internare - tetrapareză, tulburări cerebeloase severe, tulburări sfinteriene și sindrom pseudobulbar. Biologic - leucocitoză  $11,8 \times 10^9/l$  și VSH accelerat 24 mm/h. Prin toracocenteze repetate evacuate 5100 ml de exsudat limfocitar (97%) cu nivel crescut al ADA 63 U/l. Considerând caracteristicile exsudatului și riscul sporit pentru infecția tuberculoasă din compromiterea imunității celulare (prin daclizumab), s-a inițiat tratamentul standard pentru tuberculoza sensibilă. Rezultatul culturii MGIT (MBT pozitiv, HRES sensibil), primit 5 săptămâni mai târziu, a confirmat diagnosticul. După 6 luni de tratament a fost evaluat ca vindecat.

#### *Comentarii*

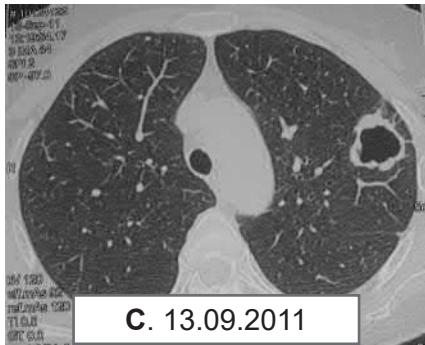
Scleroza multiplă este o boală cronică inflamatorie degenerativă a sistemului nervos central. Tratamentul actual al SM include administrarea preparatelor imunomodulatoare (glatiramer acetat, interferon  $\beta$ -1b și interferon  $\beta$ -1a) și imunosupresive (natalizumab, rituximab, ocrelizumab, daclizumab, teriflunomide *etc.*). Ultimele inhibă imunitatea celulară, determinând un risc sporit pentru infecțiile oportuniste, inclusiv, pentru progresarea infecției tuberculoase primare sau reactivarea infecției tuberculoase latente (ITL). Astfel, anterior inițierii tratamentului imunosupresiv, pacienții cu SM trebuie supuși *screening*-ului pentru ITL. În acest scop pot fi utilizate testele de detectare a IFN- $\gamma$  specific (IGRA), alternativ - testul cutanat la tuberculină, care are o specificitate mai redusă. Bolnavii cu SM identificați cu ITL trebuie să inițieze una din schemele de tratament profilactic pentru infecția ITL. Considerând efectul hepatotoxic atât al preparatelor antituberculoase, cât și al celor imunosupresive utilizate în SM, tratamentul cu ultimele se recomandă a fi început după 4-8 săptămâni de la inițierea tratamentului anti ITL. În cazul diagnosticării tuberculozei active la un pacient cu SM aflat pe tratament imunosupresiv, se recomandă întreruperea acestuia și reluarea după încheierea fazei active a tratamentului antituberculos. Decizia trebuie luată într-o echipă multidisciplinară, cu considerarea beneficiilor tratamentului și riscurilor asociate cu SM și cu tuberculoza activă.



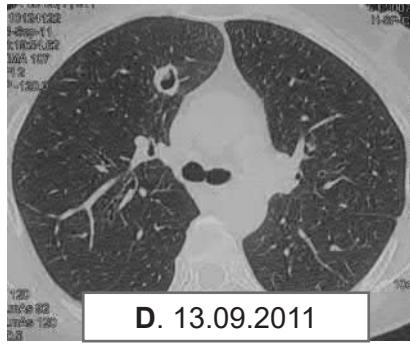
A. 09.09.2011



B. 09.09.2011



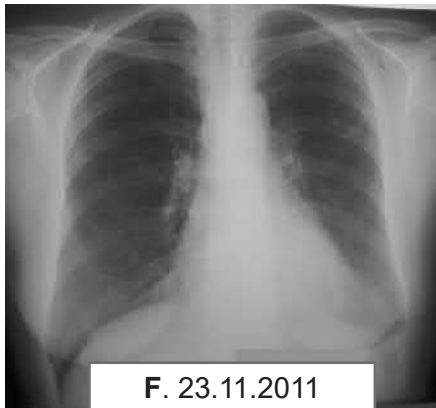
C. 13.09.2011



D. 13.09.2011



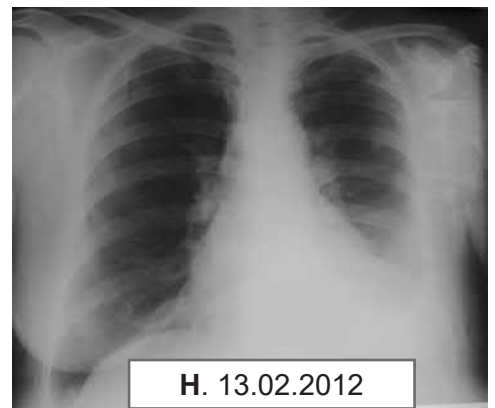
E. 13.09.2011



F. 23.11.2011



G. 23.11.2011



H. 13.02.2012

1. Descrieți modificările pe radiogramele din 9 septembrie 2011 la o pacientă de 52 ani cu artrită reumatoidă sub tratament cu metotrexat și corticosteroizi de peste 8 ani.
2. Ce sindroame imagistice se identifică la HRCT?
3. Care este etiologia probabilă și ce investigații suplimentare sugerați?
4. Care este evoluția imagistică a leziunilor pulmonare pe radiografia din 23 noiembrie 2011?
5. Ce modificări suplimentare apar pe radiografia din 13 februarie 2012?

1. Hilurile deformat, indurate. Accentuarea desenului pulmonar mai exprimată inferior bilateral, multiple opacități micronodulare difuz răspândite. În LSS o cavitate ( $4 \times 5 \text{ cm}$ ) cu limite clare, aspect neregulat, pereții îngroșați, conturul intern burjonat. În LSD (spațiul intercostal II) se atestă o cavitate mai mică ( $1 \times 2 \text{ cm}$ ) cu pereți mai subțiri. Sinusul costodiafragmatic stâng obliterat. Semne imagistice de hiperinflație pulmonară.

2. Sindrom de condensare pulmonară (focarul apical subpleural), sindrom cavitatar, sindrom bronșic, sindrom pleural (aderențe).

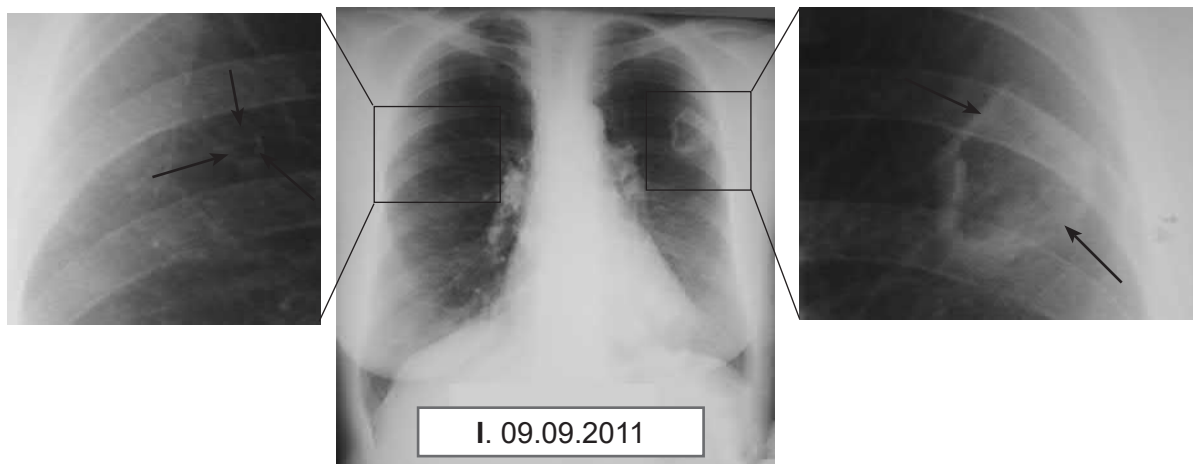
3. TBC, artrita reumatoidă (noduli reumatoizi pulmonari excavați), aspergiloza (micetom), granulomatoza cu poliangeită, cancer pulmonar. Teste microbiologice pentru TBC, serologia pentru aspergiloză, ANCA.

4. Micșorarea grosimii pereților cavității din LSS, dispariția cavității din LSD.

5. Colecție lichidiană mică pe stânga și minimă pe dreapta, infiltrații pulmonare pe stânga.

#### Caz clinic

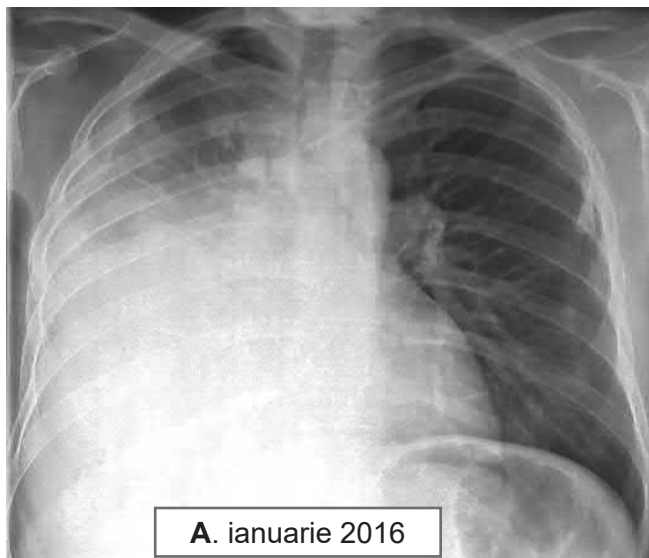
Pacientă 52 ani, cunoscută cu AR, ultimii 8 ani în tratament cu metilprednisolon  $8 \text{ mg/zi}$  și metotrexat  $15 \text{ mg}$  săptămânal. În septembrie 2011, fiind internată în secția reumatologie, la radiografia toracică evidențiate cavitățile (figura I). CT toracică (13.09.2011) a confirmat cavitățile pulmonare bilaterale, impunând diagnosticul diferențial al bolii de bază (noduli reumatoizi pulmonari excavați) cu TB, aspergiloza, granulomatoza cu poliangeită. Peste 2 săptămâni obținut rezultatul pozitiv al culturii la MBT. Inițiat tratamentul antituberculos pentru TB sensibilă, abandonat peste 1 lună datorită unui sindrom dispeptic. După 3 luni se adresează în legătură cu progresarea dispneei (pe fondalul tratamentului imunosupresiv). Radiografic (13.02.2012) apar opacități  $S_{1-2}$  și în LIS, lichidul pleural pe stânga. Examenul microscopic al sputei pentru BAAR negativ. Reluat tratamentul antituberculos.



#### Comentarii

Nodulii reumatoizi pulmonari se depistează la 0,2-0,3% dintre persoanele cu AR; sunt mai frecvenți la bărbați, în prezența nodulilor subcutanați și a altor manifestări extrapulmonare. De obicei, nodulii în pulmoni sunt descoperiți în evoluția unei AR tipice, dar uneori pot precede manifestările articulare. Histologic, prezintă modificări similare nodulilor subcutanați: o zonă centrală de necroză, înconjurată de straturi succesive de histiocite, limfocite, plasmocite și fibroblaste. Radiologic, au dimensiuni de la câțiva  $\text{mm}$  la câțiva  $\text{cm}$ . Localizarea predominantă este în zonele periferice: subpleural, pe traiectul septurilor interlobulare, în special în lobiile superioare, uneori se situează endobronșic. Evoluția nodulilor pulmonari este imprevizibilă: pot să rămână stabili timp îndelungat sau să dispară spontan. În majoritatea cazurilor rămân asimptomatici, însă, uneori, se pot complica cu excavare, hemoptizie, deschidere în pleură (cu formarea emfizemului subcutan, pneumotoracelui), colonizare cu *Aspergillus*. Se diferențiază de bronhocarcinom (de regulă, prin biopsie transbronșică). Tratamentul antireumatoid cu medicamente de linia a doua nu pare să influențeze evoluția nodulilor pulmonari. Corticoterapia este indicată în nodulii compresivi sau cu progresie rapidă.

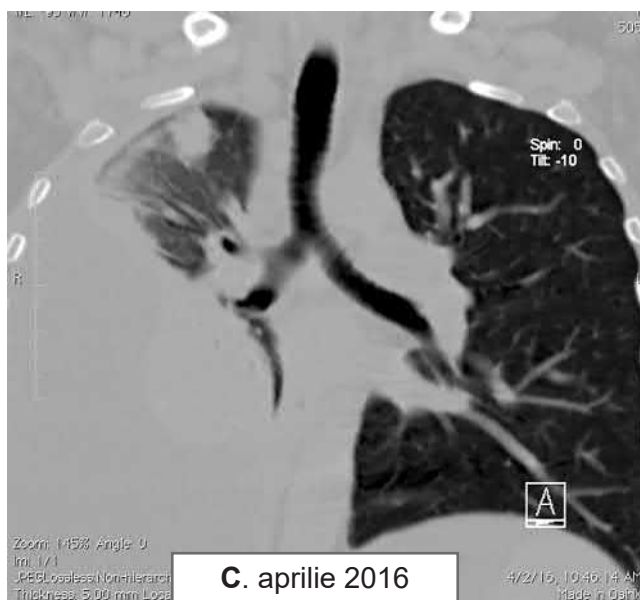




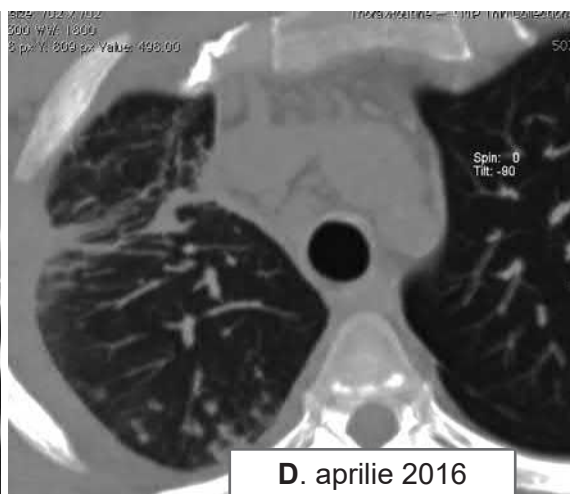
A. ianuarie 2016



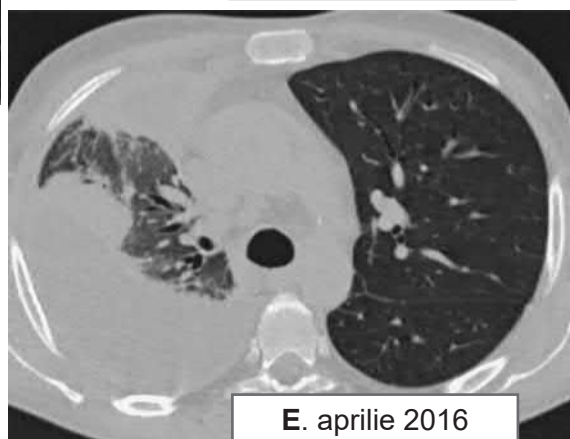
B. ianuarie 2016



C. aprilie 2016



D. aprilie 2016



E. aprilie 2016

1. Ce leziuni se atestă pe radiograme (*figura A și B*) la un pacient diabetic cu insuficiență renală, la care se asociază tuberculoza?
2. Descrieți imaginile tomografice obținute la 2,5 luni, fără a fi inițiat tratamentul specific.
3. Care sunt cauzele susceptibilității sporite la tuberculoză a pacienților cu boală renală cronică în stadiul terminal?

1. *Figura A.* Opacitate subtotală pe dreapta de intensitate costală, omogenă, cu limita superioară neclară, aderențe pleurale pe stânga. În *figura B* se remarcă opacitate (de intensitate mai mică față de imaginea PA), cu limita superioară ascendentă de la centru spre peretele posterior și spre peretele anterior al toracelui.

2. *Figurile C, D, E.* Plămân drept micșorat în dimensiuni din contul revărsatului pleural masiv, colabarea LMD și LSD. Opacitate rotundă (2 x 2,5 cm) omogenă, cu margini neregulate și sectoare adiacente de "sticlă mată" (atelectazie) și modificări fibrotice. Multiple leziuni nodulare în LSD, preponderent subpleurale.

3. Modificările morfologice ale parenchimului și ale căilor respiratorii, care apar datorită toxicității uremice, afectează *clearance*-ul mucociliar și integritatea barierelor endoteliale și epiteliale, imunodeficiența uremică crește răspunsul proinflamator și reduce funcția monocitelor și a celulelor dendritice, responsabile de stimularea limfocitelor T.



#### Caz clinic

Pacient 41 ani, nefumător, prezintă dispnee la efort fizic moderat, subfebrilitate, toracalii în hemitoracele drept, scădere ponderală 30 kg timp de 3 ani, astenie. Comorbidități - DZ de 15 ani, tratament cu metformină, ultimii 4 ani netratat, fiind diagnosticat și cu nefropatie diabetică. În decembrie 2015 se instalează insuficiența renală, inițiată hemodializă 3 ori/săptămână. Examenul biochimic al sângelui relevă majorarea ureei 24 mmol/l, creatininei 740 μmol/l, PCR de 3 ori peste limita normalului. În urogramă se determină proteinurie marcată și glucozurie. Examenul lichidului pleural la *M.tuberculosis* prin cultură (MGIT) pozitiv. Testele de sensibilitate la medicamente au decelat monorezistență la streptomycină. *Tratamentul antituberculos nu a fost inițiat din motive incerte.* Ecografic se determină pericardită, ascită, PsAP 45-50 mmHg. Persistă acumularea lichidului pleural.

Tabloul imagistic prezentat în *figurile A-E.* La biopsia pleurei confirmată tuberculoza.

S-a inițiat tratament antituberculos HREZ cu ajustarea dozelor conform funcției renale.

Tomografic, la 2 luni de tratament (*figurile F, G, H*) se atestă colecție lichidiană neomogenă în cavitatea pleurală pe dreapta, densitatea 19 UH (empiem) cu multiple hipertransparențe și zone de atenuare sporită (hemoragii?), atelectazie prin compresie a parenchimului pulmonar, fibroză apicală. Se asociază sindromul dispeptic pronunțat și hemoragia gastrointestinală persistentă, la a 4-a zi survine decesul.





A. 03.11.2011



B. 03.11.2011



C. 18.11.2011



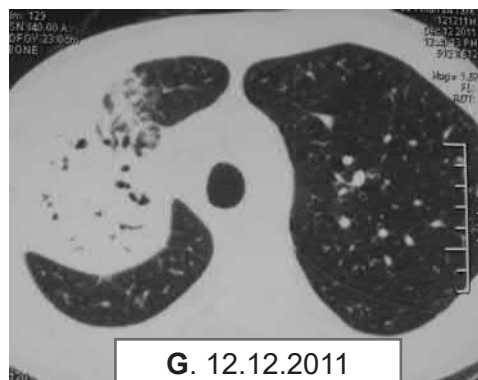
D. 18.11.2011



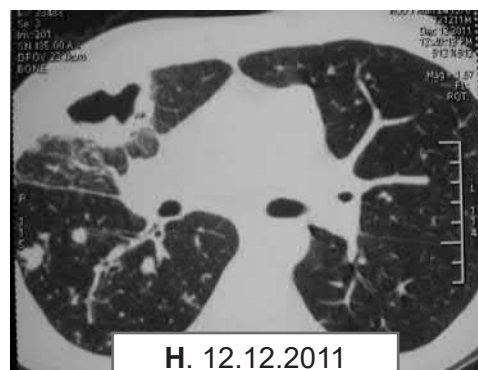
E. 12.12.2011



F. 12.12.2011



G. 12.12.2011



H. 12.12.2011

1. Descrieți modificările pe radiogramele inițiale la un fumător înveterat și potator, care prezenta tuse cu expectorație ciocolatie (periodic hemoptoică), gelatinoasă, greu expectorabilă, febră, junghi toracic, dispnee, debutate brusc.
2. Descrieți dinamica radiografică la 18.11.2011.
3. Care este etiologia probabilă?
4. Ce tratament este indicat?

1. Condensarea lobului superior și lobului mediu pe dreapta, opacități nodulare confluențe în S<sub>6</sub> dreapta.
2. Reducerea infiltrațiilor cu apariția de multiple zone hipertransparente cu dimensiuni variate.
3. Contextul clinic, localizarea, manifestările radiologice și evoluția spre necroză cu destrucție pledează pentru pneumonia prin *Klebsiella pneumoniae*.
4. Antibiotice cu efect pe Gram negative (CS II-IV, FQ, AG, carbapenemi) minim 2 săptămâni; asigurarea permeabilității bronșice (mucolitice, drenaj postural, bronhodilatatoare).

#### Caz clinic

Pacientul cu vârsta de 35 ani, etilic, a fost spitalizat în serviciul terapiei intensive al spitalului de nivel secundar cu delir alcoolic. La examenul radiologic (03.11.2011) diagnosticată pneumonia pe dreapta (sputocultura neefectuată), pentru care s-a inițiat tratamentul cu CS I plus macrolid și metronidazol. Suspiciunea de abcedare (18.11.2011) a determinat transferul în clinica de nivel terțiar.

Sindromul de impregnare infecțioasă, junghiul toracic, dispneea, tusea productivă cu spută hemoptoică-ciocolatie, afectarea lobului superior drept, evoluția spre abcedare și anamnestical de abuz cronic de alcool au fost argumentele în favoarea pneumoniei prin *Klebsiella pneumoniae*. La examenul obiectiv, pe fondalul submatității pulmonare, evidențiat murmurul vezicular diminuat cu raluri umede buloase mici-medii. FR - 26-28 /min, SaO<sub>2</sub> 92%, FCC 100 /min, TA 110/70 mmHg. În hemoleucogramă: anemie (Hb 103 g/l, Er 3,7 x 10<sup>12</sup> /l) și leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga (L 12 x 10<sup>9</sup> /l, mielocite 1%, metamielocite 1%, nesegmentate 3%) și VSH sporit 55 mm/oră. Examenul bacteriologic al sputei la flora nespecifică negativ. Inițiată antibioterapia combinată (CS III cu aminoglicozide și ciprofloxacina), pe fondalul căreia a fost constatăată ameliorarea clinică. Microscopia sputei la BAAR a fost negativă, însă persistența febrei (până la 38,6°C) și a modificărilor radiologice în pofida antibioterapiei combinate (4 săptămâni) au impus continuarea diagnosticului diferențial. CT pulmonar (12.12.2011) a confirmat infiltrația pulmonară în lobul superior drept cu destrucție și a demonstrat focarele nodulare polimorfe în S<sub>6</sub> dreapta și S<sub>4,5</sub> stânga.

Între timp, primite și rezultatele pozitive ale sputoculturii la *M.tuberculosis* (pe medii lichide).

#### Comentarii

*Klebsiella pneumoniae* este un bacil Gram negativ incapsulat și aerob, considerat o componentă a florei normale bucale și saprofit al căilor aeriene (în special, la bolnavii cu bronhopneumopatii cronice), devenind patogen la bolnavii cu imunitatea scăzută (DZ, alcoolism etc.). Incidența pneumoniei prin *Klebsiella pneumoniae* variază între 2-10% dintre cazurile de pneumonii ce au necesitat spitalizare, iar mortalitatea între 8-10%.

Debutul pneumoniei este de obicei brusc, cu febră 38-39°C, junghi toracic, tuse, care rapid devine productivă cu spută "ciocolatie" (mai rar hemoptoică, cu aspect de "peltea de coacăze"), gelatinoasă, greu expectorată, cu alterarea stării generale, cu semne fizice și radiologice de afectare loabară. Debutul insidios se observă mai des la vârstnici.

Alveolita exsudativă inițială se extinde rapid pe cale endobronșică, afectând întreg lobul (cu predilecție LSD), dar poate fi și de tip multilobular (bronhopneumonic); în cazurile netratate se poate răspândi și pe alt lob. Caracteristică este evoluția rapidă (din primele zile) a leziunii spre necroză cu formarea de cavități multiple: pe fondalul infiltrației încep să se observe multiple cavități de formă neregulată și fără tendință de delimitare clară de țesuturile adiacente, care se formează prin destrucția pulmonară ("aspect de *schweizer*").

Caracteristică este implicarea pleurei (mai des, pleurezia fibrinoasă, dar posibil și empiemul) și reacția pronunțată a hilurilor.

Rezolvarea inflamației se face lent (săptămâni, luni) și cu fibroză pronunțată ("carnificație"), cu multiple bronșiectazii și cavități reziduale.

La diferențierea de pneumonia prin pneumococ contribuie afecțiunile preexistente (în special alcoolismul), caracterul expectorației (greu expectorabilă, cu miros de "carne prăjită", de culoare brună-negricioasă, uneori hemoptoică), lipsa suflului tubar și puținele raluri în condițiile afectării lobare extinse (explicate prin secretul vâscos din bronșii și alveole), leucocitoza mai des moderată (dar cu deviere spre stânga), caracterul remitent



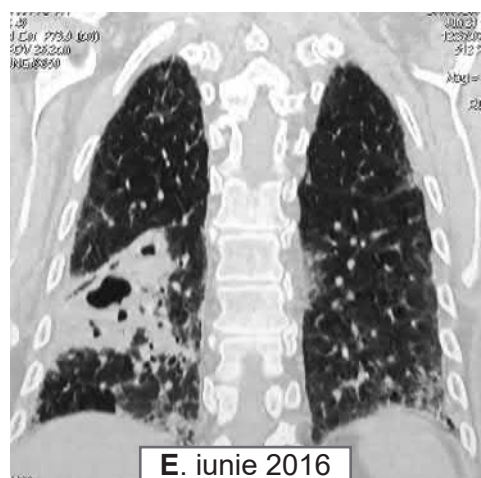
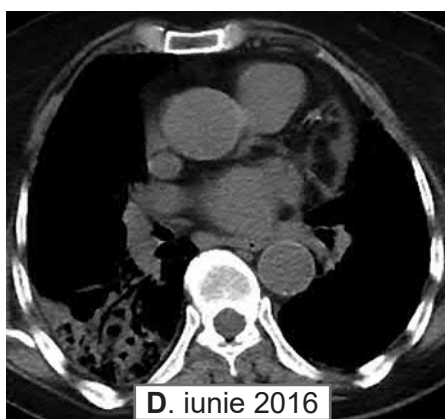
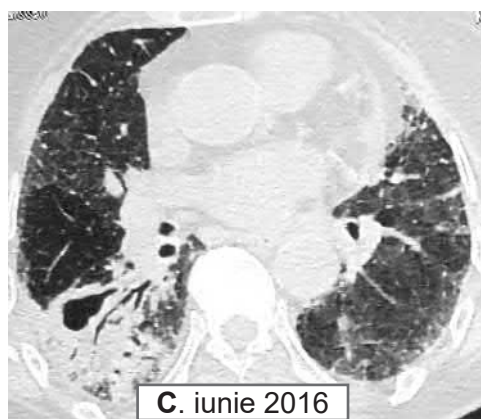
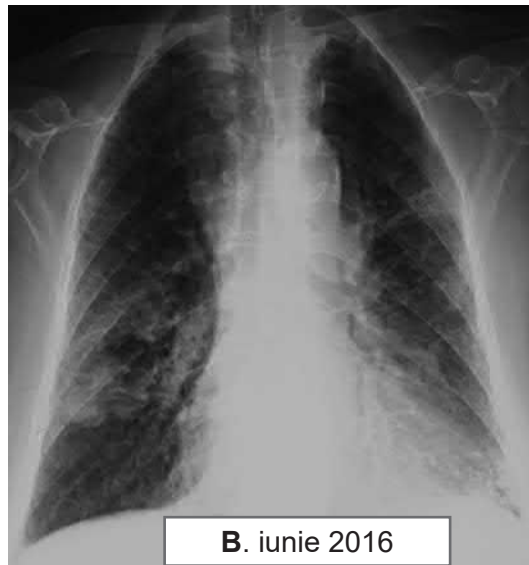
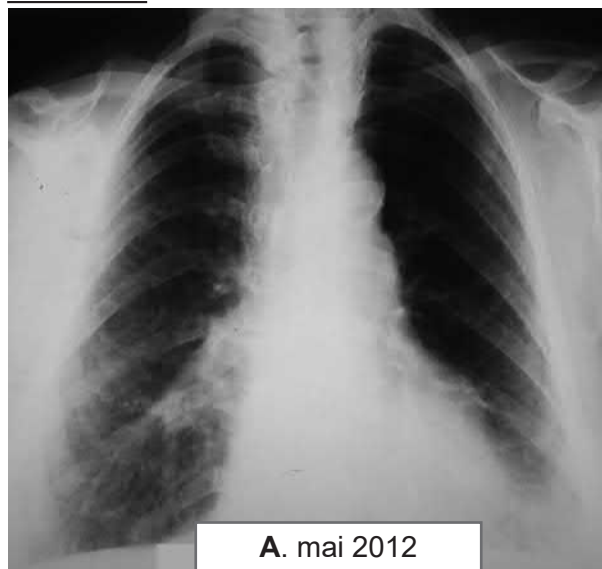
al febrei, manifestările radiologice, ineficiența tratamentului cu peniciline (sau cu alte antibiotice cu efect în exclusivitate pe Gram pozitive), în pofida caracterului lobar al pneumoniei.

Tratamentul antimicrobial se începe empiric cu CS II-IV, fluorochinolone, aminoglicozide, carbapenemi, apoi se modifică conform antibioticogramei și durează minim 2 săptămâni (mediu 3-4 săptămâni, funcție de complicațiile apărute). Tratamentul simptomatic neapărat include măsuri de asigurare a permeabilității bronșice (mucolitice, drenaj postural, bronhodilatatoare *etc*).

Persistența infiltrațiilor și destrucția pulmonară pot fi explicate prin evoluția trenantă cu abcedare a pneumoniei prin *Klebsiella pneumoniae*. În cazul prezentat acest germene poate fi doar suspectat (în baza datelor clinicoevolutive și imagistice), deoarece la etapa inițială sputocultura nu a fost efectuată, iar în clinica de pneumologie examenul bacteriologic a fost realizat pe fondalul antibioterapiei de peste 10 zile. În același rând, deși se cunoaște că pneumoniile complicate cu necroză și cavitație sunt cauzate mai des de *Klebsiella pneumoniae*, o serie întregă de alte microorganisme virulente cauzează o astfel de evoluție a infecțiilor pulmonare: stafilococi, streptococi, anaerobii, micobacteria tuberculozei, *Mucormycetes*. În cazul nostru, involuția rapidă a infiltrațiilor pe dreapta pledează ferm pentru apariția unei pneumonii (mai probabil, prin *Klebsiella pneumoniae*, dar posibil și din alți germeni, inclusiv în asociere) pe fondalul tuberculozei (leziunile nodulare din S<sub>6</sub> dreapta și S<sub>4-5</sub> stânga) confirmate microbiologic.



## CAZUL 91



1. Ce modificări patologice sunt prezente pe prima radiogramă (*figura A*)?
2. Luând în considerație perioada de timp între radiografiile din *figurile A* și *B*, care ar fi geneza modificărilor prezente pe a doua radiogramă, la o pacientă de 75 ani?
3. Ce modificări se evidențiază suplimentar la CT toracică (*figurile C-F*)?

1. Reticulonodulații multiple bilateral, preponderent, în câmpurile pulmonare medii și inferioare, opacități trabeculare hiliobazale pe dreapta (fibroză?) și opacități tip "sticlă mată"; sinusul costodiafragmatic stâng obliterat.
2. Pneumopatie interstițială difuză, pe care s-a suprapus o infecție (au apărut focare infiltrative pneumonice confluențe bilateral, preponderent, în câmpul pulmonar mediu drept).
3. În S<sub>6</sub> plămân drept se determină o zonă de condensare extinsă, neomogenă, în interiorul căreia se observă bronhiile cu conținut aeric, cavitate de formă neregulată, pe fondal de modificări interstițiale (reticulonodulații, "sticlă mată") asociate cu îngroșări pleurale cu ascensiune din segmentele bazale, modificări retractile pulmonare. În glanda mamară dreaptă o formațiune de volum cu calcificări periferice.

### Caz clinic

Pacientă de 71 ani, se adresează primar la pneumolog pentru tuse persistentă seacă, dispnee la efort fizic moderat, debutate de aproximativ 2 ani. Radiografia toracelui dominată de un *pattern* interstițial (*figura A*), confirmat la CT pulmonară (*figurile G-J*) - opacități reticulare și nodulare multiple, arii de "sticlă mată" cu distribuție neuniformă, preponderent, subpleural bilateral și îngroșări pleurale. Fibrobronhoscopia a evidențiat cicatrice posttuberculoase cu stenoză gradul II de B<sub>8</sub> dreapta. Pacienta a refuzat efectuarea biopsiei pulmonare. A fost stabilit diagnosticul de pneumonită interstițială nespecifică (fără confirmare histologică), corticoterapie nu s-a administrat.

Patru ani mai târziu (la vârsta de 75 ani) remarcă o agravare semnificativă a simptomelor cu progresarea dispneei, asteniei, tusei, apariția subfebrilității. În clinica de pneumologie se prezintă peste 6 luni cu tuse seacă chinuitoare, dispnee la efort mic (mMRC 3), dureri în hemitoracele drept, astenie marcată, artralгии la nivelul articulațiilor coxofemorale, subfebrilitate, scădere ponderală 10 kg timp de 6 luni. Obiectiv: SaO<sub>2</sub> 94%, murmur vezicular diminuat, raluri crepitante, preponderent, bazal bilateral, zgomote cardiace ritmice, atenuate, suflu sistolic și suflu diastolic la apex și în focarul aortic. Hemograma cu anemie (Hb 96 g/l), leucocitoză (16 x 10<sup>9</sup> /l), VSH majorată la 65 mm/oră, PCR 30 mg/l. Hemoculturi repetate negative. Examenle imagistice la această etapă prezentate în *figurile B-F*.

Testele microbiologice ale sputei la MBT - microscopia la BAAR negativă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, Rif sensibil, cultura pe mediu solid pozitivă. La fel pozitivă microscopia la BAAR a aspiratului bronșic; urina și masele fecale BAAR pozitive, dar cu culturi pe medii solide negative.

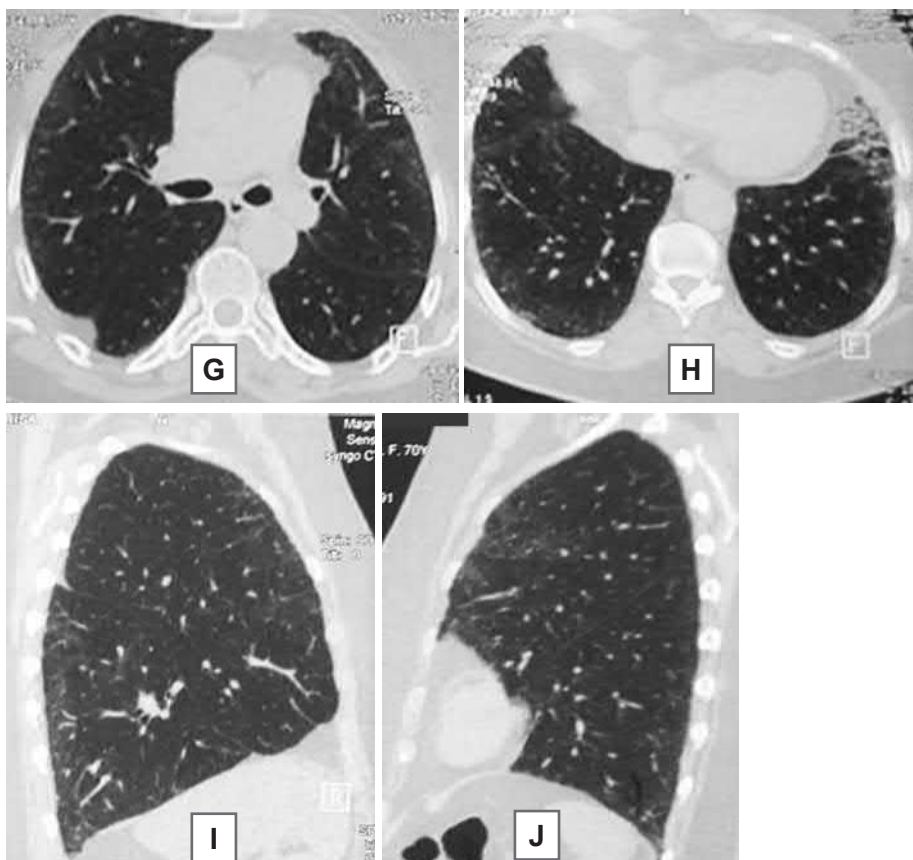
Ecografic: vegetații flotante pe valva mitrală și pe valva aortică, stenoză aortică largă, regurgitare mitrală gradul II, regurgitare aortică gradul II, regurgitare tricuspida gradul III, presiunea sistolică în VD 43 mmHg. Foițele pericardului îngroșate, în cavitatea pericardului lichid cu fibrină la PPVS 8 mm.

Stabilit diagnosticul de TB generalizată: pulmonară, intestinală, renală și pericardică pe fondal de PID; endocardită infecțioasă de VM și VAo pe fondal de valvulopatie degenerativă cu regurgitări gradul II și stenoză largă, regurgitare grad III pe VT; anemie secundară.

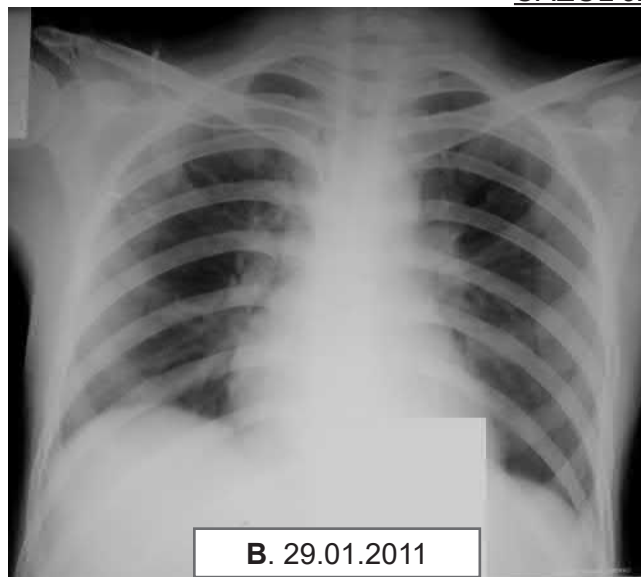
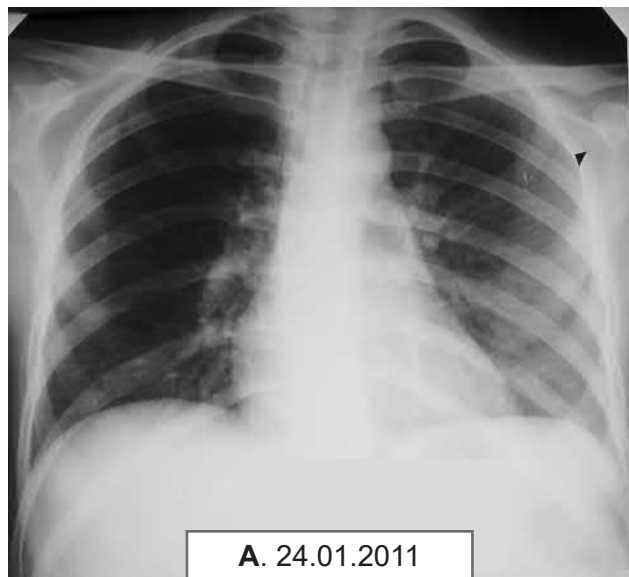
Administrat tratament pentru endocardită (carbapenem, CS III, metronidazol, AG) și cu antituberculoase (HRESZ, introduse treptat). La 2 luni de tratament înregistrată conversia microscopică a sputei, după 6 luni de medicație antituberculoasă calificată drept caz vindecat.

### Comentarii

La persoanele imunocompetente formele diseminate de TB sunt relativ rare, compromiterea statutului imun fiind unul dintre factorii de risc major pentru tuberculoza diseminată atât cea primară, cât și prin reactivare din sechelele postprimare. Prin răspândirea hematolimfogenă, în formele diseminate de tuberculoză, afectarea micobacteriană poate implica orice organ, inclusiv mai multe organe extrapulmonare concomitent. Afectarea cardiacă este una rară, și mai rară fiind implicarea endocardică. Leziunea endocardică cauzată de MBT, de regulă, este însoțită de leziuni pulmonare miliare, dar care nu sunt obligatorii, precum și de alte afectări extrapulmonare. Cel mai frecvent, endocardita tuberculoasă este confirmată în timpul necropsiei, fiind utilizate criteriile lui Becker de diagnostic *post mortem* al endocarditei TB (leziuni microscopice sugestive pentru TB, microscopie pozitivă pentru BAAR și excluderea altor cauze de leziune endocardică). De menționat că criteriile



Duke pentru diagnosticul *intra vitam* al endocarditei infecțioase nu se referă la infecția TB. Astfel, aceste cazuri, de regulă, sunt confirmate prin examinarea morfologică sau microbiologică a pieselor rezultate din intervențiile de protezare valvulară. În același timp, practica clinică impune asumția despre natura tuberculoasă a leziunii valvulare în cazurile cu leziune endocardică, documentată imagistic și confirmare concomitentă a infecției tuberculoase active în alte organe (plămân, ganglion limfatic, ficat *etc*). Endocardita tuberculoasă, de regulă, se asociază cu o morbiditate și mortalitate semnificativă, coinfecția HIV și multidrogrezistența MBT determinând un pronostic și mai sumbru.



1. Descrieți modificările patologice la radiografia toracelui (24.01.2011) la o pacientă internată cu semne meningiene.
2. Ce modificări relevă RMN cerebrală?
3. Considerând infecția HIV cu numărul limfocitelor  $CD_4$  70 celule / $mm^3$ , care este etiologia probabilă?
4. Ce investigații suplimentare indicați?

1. Opacități nodulare multiple în câmpul pulmonar inferior pe stânga, pe alocuri confluențe, formând arii de condensare pulmonară. Unice opacități nodulare în câmpul inferior pe dreapta. Deformarea și indurarea hilurilor bilateral.
2. În regiunea frontală arii extinse de infiltrație edematoasă asociată cu lărgirea șanțurilor corticale.
3. Tuberculoza generalizată, criptococoza generalizată.
4. Analiza sputei și LCR la micobacteria tuberculozei (bacterioscopia, metode moleculare) și la fungi.

#### *Caz clinic*

Pacientă 30 ani, consumatoare de droguri intravenos, se internează în stare de comă I cu semne meningeene pozitive. Debutul de o săptămână cu febră, cefalee, vomă, convulsii, tuse, tulburări de conștiință din ziua a 5-a de la debut. La examenul obiectiv doar semne meningeene. Hemoleucograma cu leucopenie  $2,8 \times 10^9 /l$ , VSH 60 mm/oră. LCR transparent, incolor, citoza  $143 \times 10^6 /l$ , limfocitele 100%, proteine 0,75% g/l, cloruri 104 mmol/l, glucoza 1,4 mmol/l. Sputa și LCR prin microscopie la BAAR și fungi negative, metodele moleculare neefectuate. În ziua a 4-a a parvenit testul HIV pozitiv. Cu diagnosticul meningoencefalită seroasă (posibil tuberculoasă) la persoană HIV pozitivă inițat tratamentul cu HREZAm. Agravare progresivă cu deces în ziua a 44-a de la spitalizare. Diagnosticul *postmortem* - criptococoză generalizată: pneumonie criptococică bilaterală, meningoencefalită criptococică, limfadenită intratoracică, pancreonecroză subtotală, edem pulmonar și edem cerebral.

#### *Comentarii*

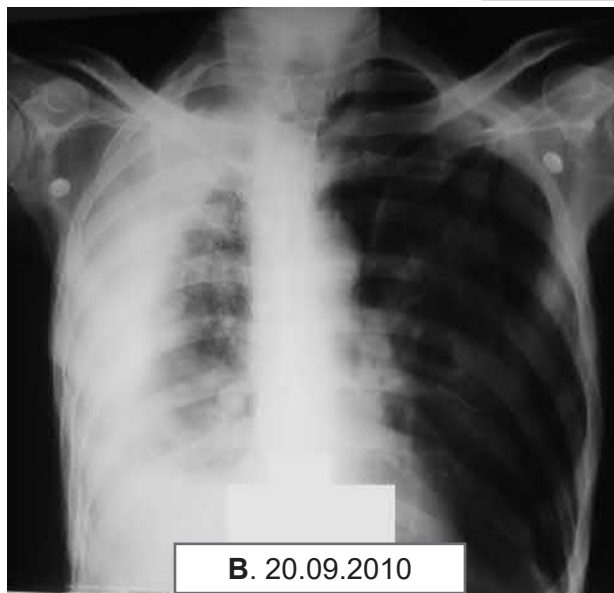
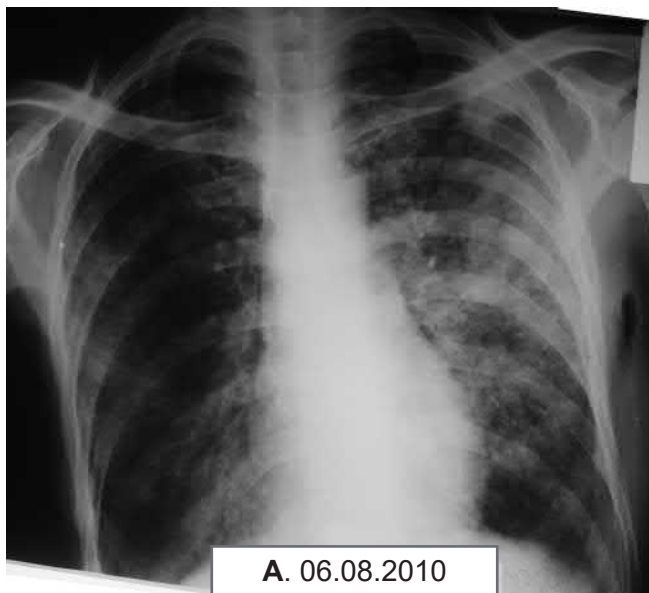
Criptococii sunt levuri încapsulate omniprezente. Similar fungilor "geografici", sunt microorganisme ce populează solul și se înmulțesc foarte rapid în locurile bogate în azot organic (de exemplu, dejecțiile păsărilor) și pătrund în macroorganism prin inhalare. Capsula groasă împiedică fagocitoza de către neutrofile, deși există și tulpini necapsulate, virulente. Pentru a preveni infecția prin criptococi este necesară funcționarea normală a mecanismelor imunității celulare. Astfel că, la persoanele imunocompetente infecția pulmonară, de regulă, este asimptomatică și se rezolvă spontan. La pacienții cu deficiențe de imunitate celulară se poate dezvolta leziunea pulmonară progresivă și este frecventă răspândirea extrapulmonară, în special, în meninge. În general, criptococoza se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienții cu SIDA, fiind cea mai frecventă micoză pulmonară la acești pacienți. Infecția neuromeningeală, de regulă, precede sau însoțește atingerea pulmonară.

Diagnosticarea criptococozei este complicată de faptul că organismele pot coloniza căile respiratorii superioare și contamina culturile din secreții respiratorii. Radiografia toracelui poate prezenta o masă pulmonară, noduli pulmonari multipli sau infiltrații cu adenopatie hilară. Aspectul cel mai frecvent este un sindrom nodular difuz bilateral, adesea de tip miliar.

Levurile încapsulate invadând țesutul se vizualizează ușor prin colorații histologice de rutină. În sfârșit, antigenul criptococic se poate rapid identifica în sângele majorității pacienților cu pneumonie și în LCR la aproape toți pacienții cu meningită.

Pneumonia criptococică la pacienții imunocompetenți fără meningită nu necesită tratament. Un tratament antifungic agresiv cu amfotericină B și flucitozină este indicat în toate cazurile de meningită și în cazurile de infecție respiratorie izolată la pacienții imunocompromiși. Pacienții imunocompromiși necesită tratament supresiv oral cronic.





1. Descrieți modificările pe radiografia din 06.08.2010.
2. Ce investigații sunt necesare pentru confirmarea suspjecției de TB pulmonară?
3. Ce complicații au apărut pe radiogramele ulterioare? Ce examene sunt necesare pentru confirmare?

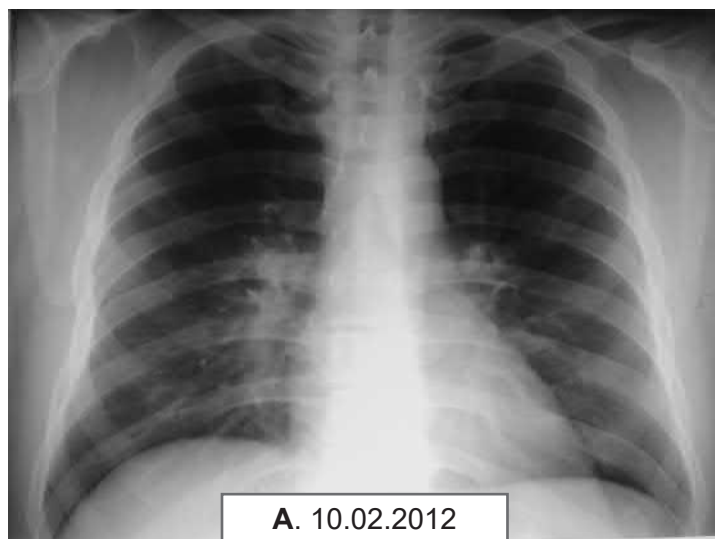
1. Pe fondalul modificărilor din hiperinflație pulmonară bilateral se atestă multiple opacități nodulare, mai extinse pe stânga, unde se evidențiază și arii de condensare pulmonară.

2. Microscopia sputei la BAAR, metode culturale pentru MBT și metodele rapide de identificare a ADN micobacterian.

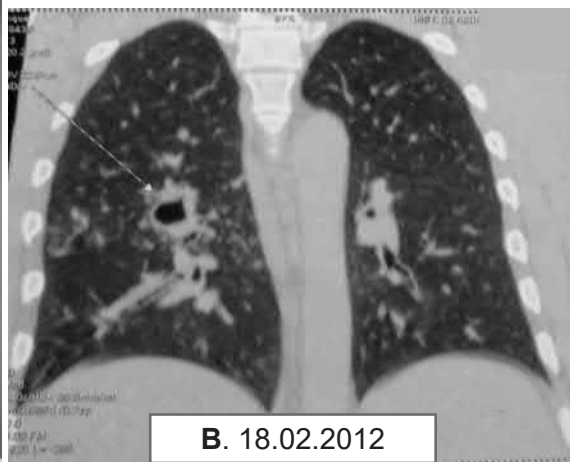
3. Pe dreapta colecție lichidiană pleurală, ulterior colecție mixtă (mai probabil, piopneumotorace). Analiza lichidului pleural, examenul cu ultrasunete (vizualizarea membranelor de fibrină definește empiemul).

Empiemul pleural, mai des, este o complicație a pneumoniei, în special pneumococice, dar poate apărea ca și o infecție primară a spațiului pleural, și în acest caz este provocat de anaerobi. O pleurezie de origine tuberculoasă, la fel, poate progresa spre empiemul pleural, în special, atunci când are loc efractarea unei leziuni pulmonare cavitare în pleură. Factori predispozanți pentru empiem mai sunt aspirația și carcinomul bronșic.

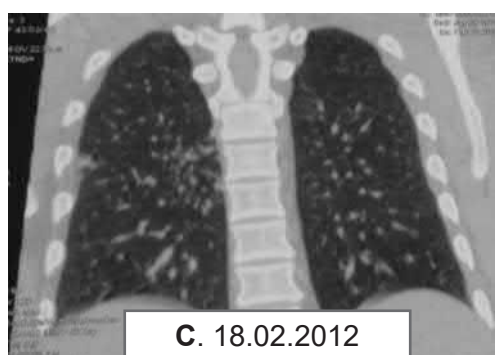
Este necesar drenajul cu un tub de diametru suficient de mare, iar aplicarea soluțiilor cu fibrinolitice poate contribui la ameliorarea drenării în unele cazuri, de preferință fiind debridarea prin VATS. În unele cazuri este necesară decorticarea chirurgicală pentru a asigura reexpansionarea adecvată a plămânului.



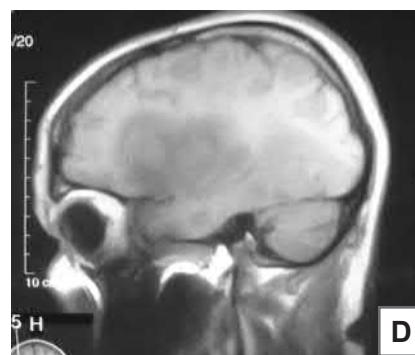
A. 10.02.2012



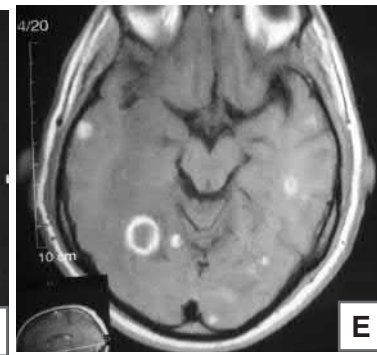
B. 18.02.2012



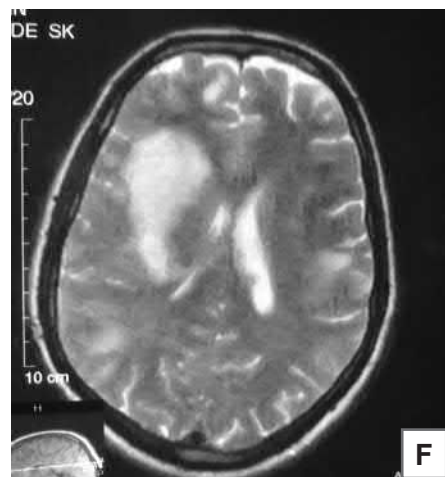
C. 18.02.2012



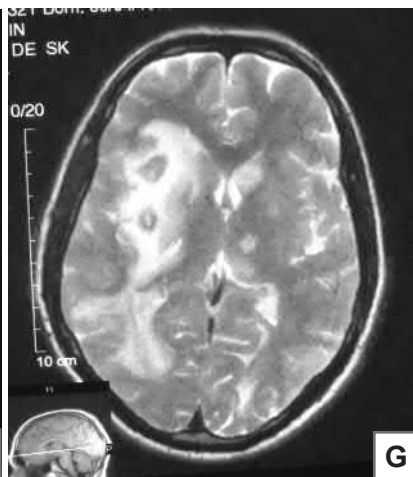
D



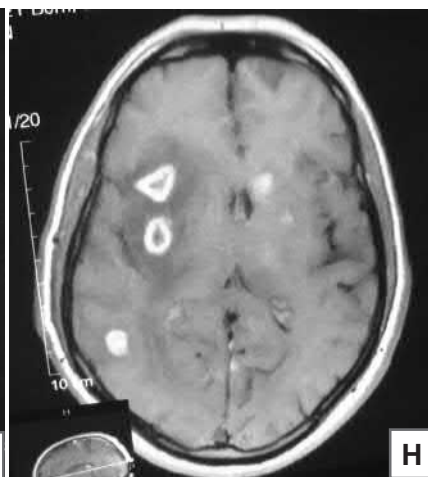
E



F



G



H

1. Descrieți modificările de pe radiogramă.
2. Ce nosologie suspectați, conform HRCT pulmonare, la un pacient HIV infectat cu numărul limfocitelor CD<sub>4</sub> 12 celule /mm<sup>3</sup>?
3. Ce modificări se atestă la RMN cerebrală?
4. Care sunt cele mai frecvente infecții cerebrale la pacienții imunocompromiși?

1. Hilul pulmonar pe dreapta deformat, indurat. Opacități micronodulare în câmpurile pulmonare inferioare bilaterale.
2. Tuberculoza cavitară pe dreapta cu diseminare bilaterală (nu se exclude infecția cu NTM).
3. Multiple focare patologice diseminate în emisferile cerebrale bilaterale în structurile superficiale și profunde, de diferite dimensiuni, majoritatea cu edem perilezional, intens gadolinofile cu aspect inelar. Edem perilezional pronunțat frontotemporoparietal pe dreapta cu efect de masă și compresia ventriculului lateral drept și a ventriculului III, dislocarea liniei mediane spre stânga. Modificări imagistice sugestive pentru meningoencefalită.
4. Toxoplasmoza, criptococoză, tuberculoza.

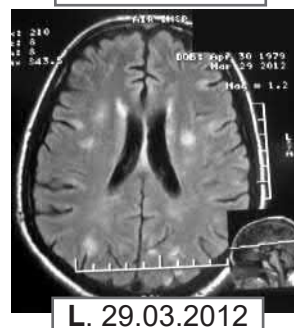
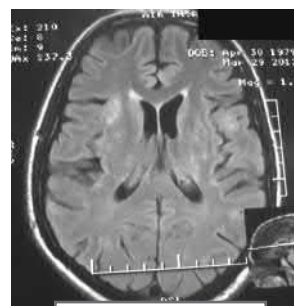
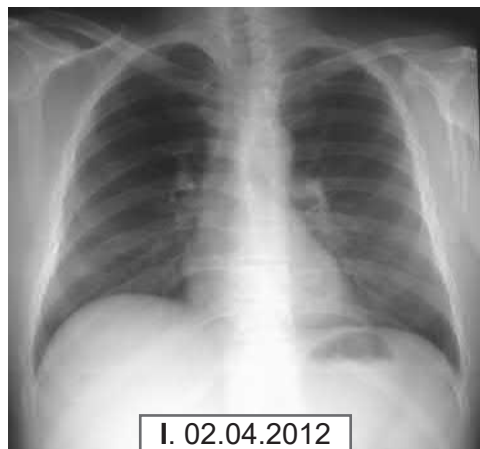
#### Caz clinic

Pacientul de 32 ani s-a adresat la medic (în decembrie 2011, aflat la muncă în Rusia) pentru febră, tuse, astenie. Recomandat tratament simptomatic (antipiretice, antitusive). În ianuarie 2012 apare hemoptizia, progresează astenia, continuă febra (38-39°C). Tratat la domiciliu cu antibacteriene (pentru diagnosticul de bronșită) cu o ușoară ameliorare. Hemoptizia rezolvată. În februarie 2012 apar convulsii, tulburări de vorbire, pentru care este spitalizat în clinica neurologică. S-au instalat tetrapareza (cu accent pe dreapta), tulburări disfazice. Examenul fizic pulmonar fără schimbări patologice. FR 20 /min, FCC 105 /min, TA 100/60 mmHg, SaO<sub>2</sub> 94%.

LCR slab xantocrom, transparent; reacția Pandy +++ , proteine 0,82 g/l; citoza - hematii 10-12 c/v, leucocite 53 c/v (neutrofile 30%, limfocite 70%), glucoza 2,3 mmol/l, clorul 130 mmol/l. Hemoleucograma: Hb 126 g/l, Er 4,3 x 10<sup>12</sup> /l, L 3,5 x 10<sup>9</sup> /l (nsegmentate 4%, segmentate 33%, eozinofile 4%, limfocite 39%, monocite 20%), VSH 44 mm/oră. Diagnosticată infecția HIV cu imunodeficit achiziționat (celulele CD<sub>4</sub> 12 celule /mm<sup>3</sup>).

CT toracică: tuberculoză pulmonară diseminată bronhogen, pe dreapta cavernă în regiunea parahilară, noduli centrolobulari multipli bilateral. CT cerebrală: multiple focare patologice intracerebrale diseminate în emisferile cerebrale și cerebeloase.

RMN cerebrală a identificat modificări imagistice pentru meningoencefalită: multiple focare patologice intracerebrale diseminate în emisferile cerebrale și cerebeloase bilaterale în structurile superficiale și profunde, de diferite dimensiuni, majoritatea cu edem perilezional, intens gadolinofile cu aspect inelar. Accentuare locală



postcontrast a structurilor meningeale frontale pe stânga, adiacente unui focar patologic cerebral cortical. Edem perilezional pronunțat frontotemporoparietal pe dreapta cu efect de masă și compresia ventriculului lateral drept și a ventriculului III.

Depistat nivel sporit de IgG anti-toxoplasma > 1000 U (la normal 0-50 U), IgM anti-toxoplasma - negative.

### Comentarii

La pacienții cu SIDA cea mai frecventă cauză a leziunilor ocupatoare de spațiu (de masă) cerebrale este toxoplasmoza, provocată de un parazit obligat intracelular din protozoare - *Toxoplasma gondii*, care există în trei forme: oocist, tahizoiti și bradizoiti. Oocistele apar la gazada definitivă (animalele din familia *Felidae*) și infestază ființele umane la ingerarea dejecțiilor. Tahizoiti sunt formele cu multiplicare rapidă și, atunci când se localizează în SNC (sau mușchi), se convertesc în chisturi tisulare (bradizoiti).

Toxoplasmoza cerebrală este cea mai frecventă infecție oportunistă a SNC la pacienții cu SIDA (apare în 15-50% cazuri). Odată cu introducerea tratamentului antiretroviral combinat (HAART), numărul de cazuri a scăzut.

Între 20% și 70% din populația generală sunt seropozitivi la *T.gondii*, astfel că, în marea majoritate a cazurilor toxoplasmoza cerebrală rezultă din reactivarea unei infecții latente. De aceea, titrul de anticorpi majorat nu semnifică toxoplasmoza activă. Nici titrul negativ nu este diagnostic, deoarece până la 20% dintre pacienții cu SIDA pot să nu prezinte nivele detectabile de anticorpi anti-toxoplasma. Testarea sângelui prin reacția de polimerizare în lanț are o sensibilitate de 80% și specificitatea de 90% pentru toxoplasmoza cerebrală. Testarea lichidului cefalorahidian prin reacția de polimerizare în lanț are o sensibilitate variabilă (de la 10% la 100%) și specificitate înaltă (96-100%). Pacienții HIV-infecțiați devin mai predispuși să dezvolte toxoplasmoza activă atunci, când nivelul de CD<sub>4</sub> scade sub 100 celule/mm<sup>3</sup>. Pacienții se pot prezenta cu simptome ale unui proces de volum, deficit neurologic focal, convulsii sau paralizii de nervi cranieni.

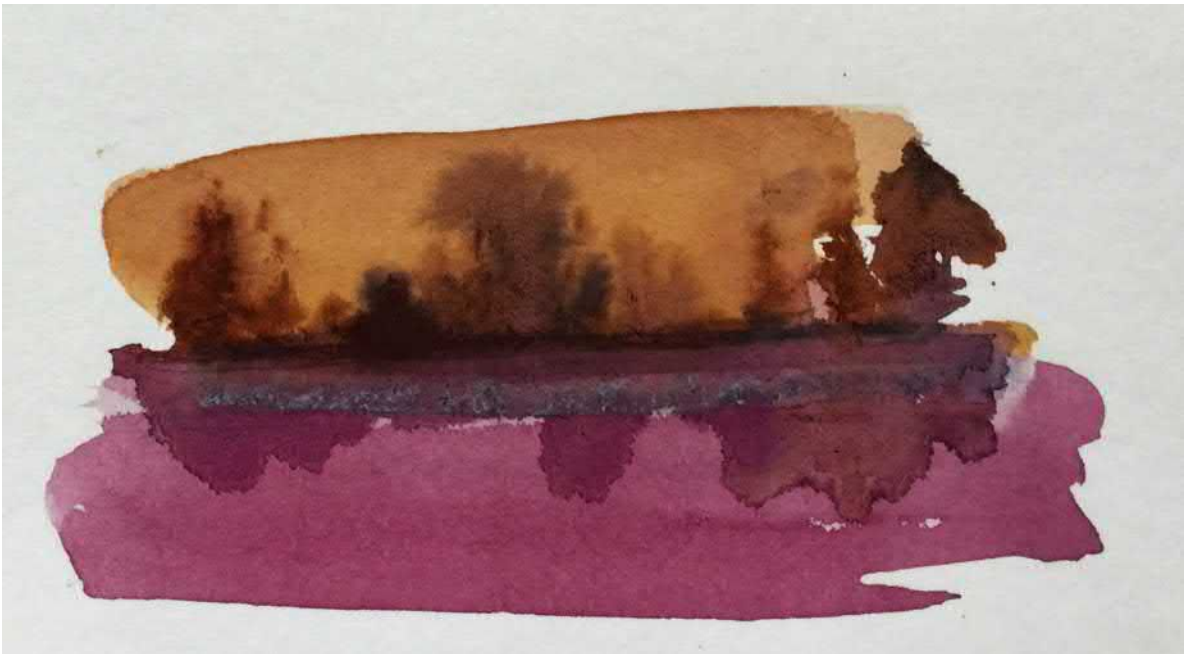
CT arată multiple focare hipodense (cel mai frecvent în nucleele bazale, talamus și în joncțiunea corticomedulară), care demonstrează amplificarea inelară sau nodulară postcontrast.

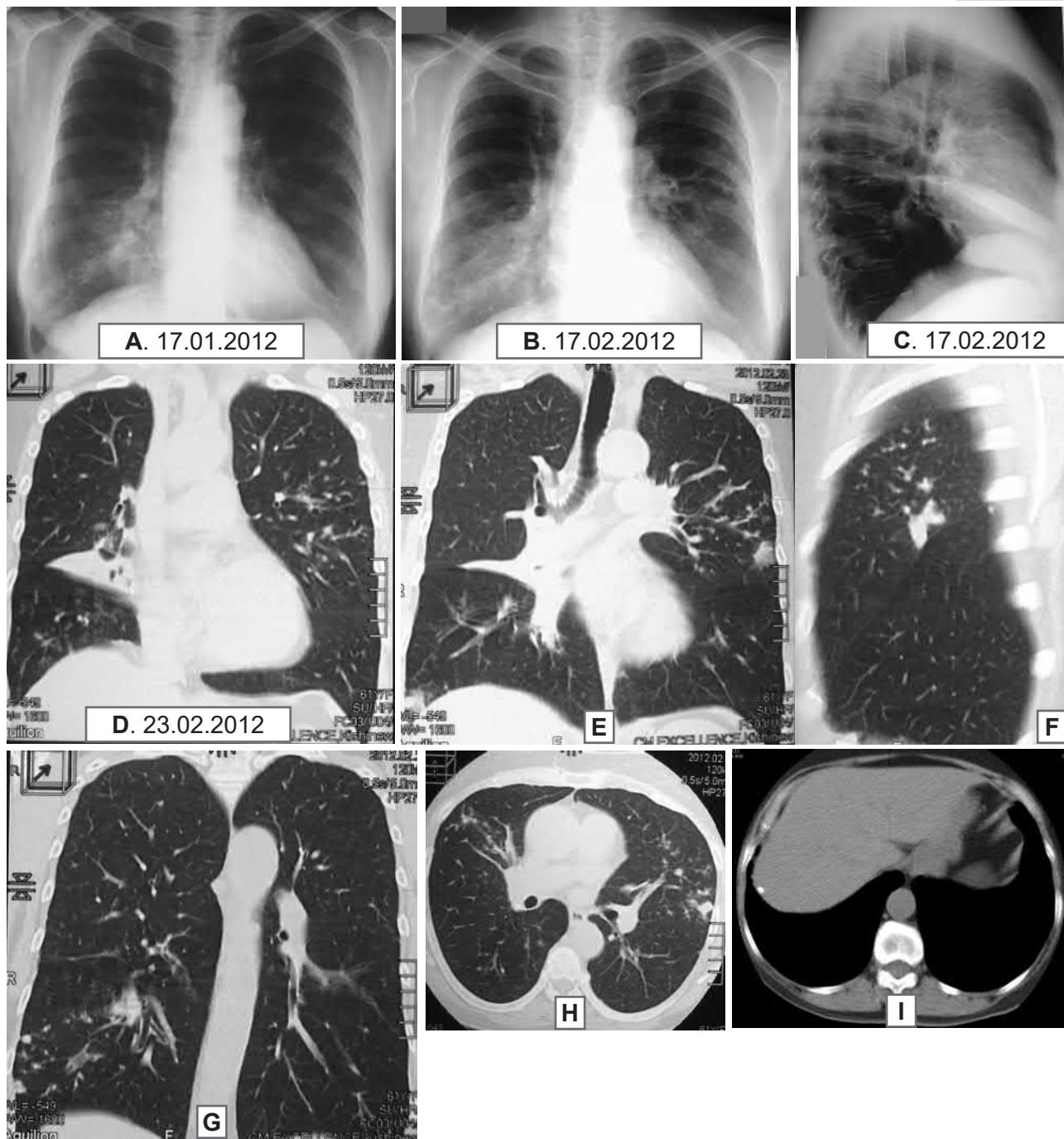
În imaginile RMN T<sub>2</sub> ponderate leziunile din toxoplasmoză tipic sunt hipo- și izointense și apar înconjurate de niște zone de semnal intens, cauzate de un edem vasogenic. Uneori se pot observa hemoragii, care permit diferențierea toxoplasmozei de limfoame (care nicidecum nu sângerează până la tratament). Imaginile RMN postcontrast arată multiple leziuni cu amplificarea nodulară sau inelară. Ocazional, un nodul excentric este circumscris de zona de amplificarea inelară: leziune "în țintă". Acest semn este foarte sugestiv pentru toxoplasmoză, dar relativ insensibil - observat doar în 30% cazuri. Leziunile din toxoplasmoză sunt, de obicei, multiple (doar în aproximativ 15% cazuri - sunt solitare).

În cazurile cu semiologie imagistică tipică pentru toxoplasmoză, de obicei, se indică tratamentul specific. Totuși, deoarece limfomul și toxoplasmoza au aspecte imagistice similare, este necesară evaluarea în dinamică. După un tratament corespunzător (pirimetamin, sulfadiazin și acid folic) leziunile scad numeric și în dimensiuni, diminuează efectul de masă (într-un termen de la 2-4 săptămâni până la 6 luni).

La stoparea tratamentului toxoplasmozei apar recăderile. În plus, medicația acționează doar pe tahizoiti liberi, dar nu și pe formele închistate, astfel că, este necesar un tratament de susținere pe viață.







1. Descrieți modificările radiografice la o pacientă de 62 ani. Ce investigații suplimentare sugerați?
2. Descrieți modificările tomografice.
3. Care ar putea fi etiologia sindromului imagistic identificat? Ce etiologie sugerați în cazul prezentat?

1. În incidența PA se observă conturul cardiac drept neclar și o opacitate triunghiulară de intensitate slabă, neomogenă și slab delimitată în câmpul pulmonar inferior drept; pe radiograma repetată la o lună, intensitatea opacității crește cu apariția bronhogramei aeriice. Relaxare parțială a porțiunii mediale a hemidiafragmului drept. Filmul de profil evidențiază o opacitate omogenă în formă de bandă, suprapusă pe umbra cordului, delimitată clar de scizura oblică și scizura orizontală poziționate paralel una față de alta - atelectazia lobului mediu. Microscopia sputei la BAAR, sputocultura, HRCT toracică, FBS.

2. Plămânel drept micșorat, LMD atelectaziat cu bronhogramă aerică. În parenchimul pulmonar bilateral opacități micronodulare (inclusiv noduli centrolobulari) difuz răspândite (diseminare bronhogenă), mai numeroase în S<sub>1-3</sub> stânga și S<sub>7-8</sub> dreapta, în care se mai observă imagini de tip "arbore înmugurit" și focare infiltrative subpleural. În lobul hepatic drept periferic se atestă un calcinat.

3. Tuberculoză, bronșiectazii, destrucții, atelectazii (inclusiv din tumori, stricturi inflamatorii, compresiune extrinsecă), cirotizare, pneumonii. Calcinatul hepatic, distribuția și tipul modificărilor (noduli centrolobulari în zonele subpleurale, imaginile tip "arbore înmugurit", focarele infiltrative) pledează pentru tuberculoză sau infecții NTM.

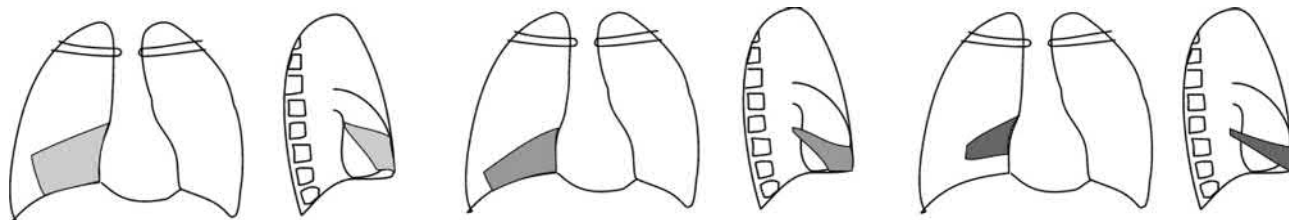
### Caz clinic

Pacientă 62 ani, la 17 ianuarie 2012 internată într-un spital de nivel secundar cu dureri de hemitorace drept, tuse rară, astenie. Efectuată radiografia, indicat cefotaximul pentru 10 zile. După examenul radiologic repetat (17.02.2012, în două incidențe) indicată FBS, care atestă stenoza cicatriceală de gradul I a bronșiei B<sub>6</sub> și de gradul II-III a bronșiei LMD. Microscopia sputei la BAAR+, cultura la micobacteria tuberculozei prin metoda MGIT pozitivă.

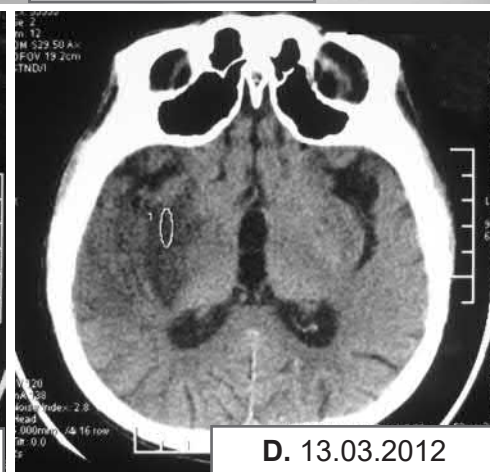
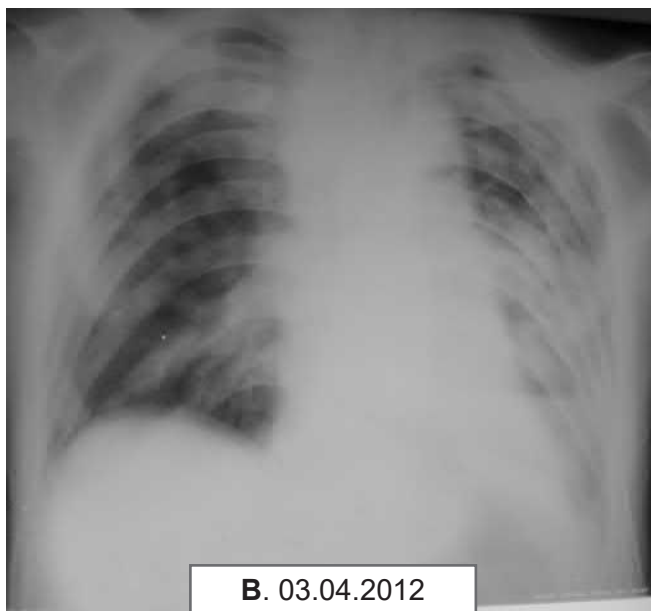
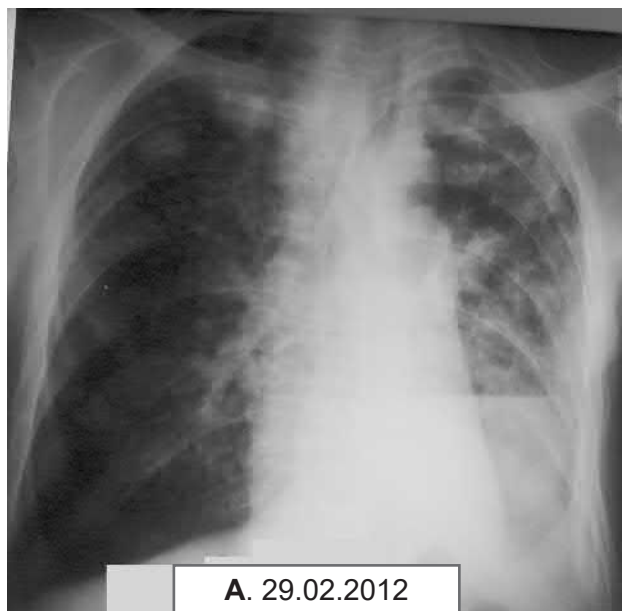
### Comentarii

Sindromul de lob mediu definește opacifierea și micșorarea în dimensiuni a acestui lob, în rezultatul modificărilor din cadrul diverselor leziuni: tuberculoză, bronșiectazii, destrucții, atelectazii (inclusiv din tumori), cirotizare, pneumonii, micobacterioze *etc.* Afecțiunile de LMD sunt destul de frecvente, constituind 20-25% din afecțiunile pulmonare inflamatorii și circa 50% dintre cazurile de atelectazie netumorală.

Sindromul de lob mediu reprezintă o entitate definită în literatură datorită particularităților anatomice și funcționale ale lobului mediu precum: 1) bronșia intermediară, care aerează acest lob, se desprinde într-un unghi de 90° față de bronșia principală; 2) raportul direct al bronșiei mijlocii cu un grup de ganglioni limfatici, astfel că adenopatiile inflamatorii sau tumorale determină compresiunea extrinsecă a bronșiei LMD. Acestea favorizează o ventilație diminuată a acestui teritoriu pulmonar față de alte segmente și alți lobi, ce favorizează localizarea inflamațiilor și a proceselor atelectazice, evoluția, adesea nefavorabilă, a pneumoniilor cu această topografie.



Aspectul radiologic în incidența de față și laterală în diferite grade de atelectazie a lobului mediu pe dreapta



1. Descrieți modificările pe radiogramele toracelui la un pacient de 55 ani cu istoric de tuberculoză suportată 23 de ani anterior.
2. Ce leziuni se identifică la CT cerebrală? Care ar putea fi etiologia acestor leziuni?

1. Radiografia din 29.02.2012 evidențiază în hemitoracele drept multiple opacități nodulare de dimensiuni variate, difuz răspândite, asociate semnelor imagistice de hiperinflație pulmonară și infiltrației pulmonare în S<sub>1</sub>. Hemitoracele stâng micșorat în dimensiuni, traheea tracționată ipsilateral, opacități alveolare multiple confluențe, unele cu zone de hipertransparentă (destrucții pulmonare), colecție pleurală hidroaerică. Radiografia din 03.04.2012 atestă extinderea infiltrațiilor pulmonare bilateral, persistența colecției pleurale mixte pe stânga, precum și micșorarea spațiilor intercostale pe stânga din hemiplegia pe stânga, condiționată de accidentul cerebrovascular vizualizat pe CT cerebrală.

2. În regiunea temporoparietală pe dreapta se atestă o zonă hipodensă (20 x 50 mm), dilatarea fisurilor silviene, cisternelor bazale, structurile mediane fără deplasare, sistemul ventricular dilatat. Modificările identificate sunt în favoarea unui AVC ischemic, asociate modificărilor atrofice la un pacient etilic. Necesară excluderea afectării cerebrale din infecția cu *M.tuberculosis*.

#### Cazul clinic

Pacient de 55 ani, spitalizat în stare gravă cu un sindrom exprimat de impregnare infecțioasă în spitalul raional pe 27 februarie 2012 cu suspiciune la pneumonie bilaterală. Cunoscut cu sechele posttuberculoase pe stânga după suportarea tuberculozei pulmonare 23 ani anterior.

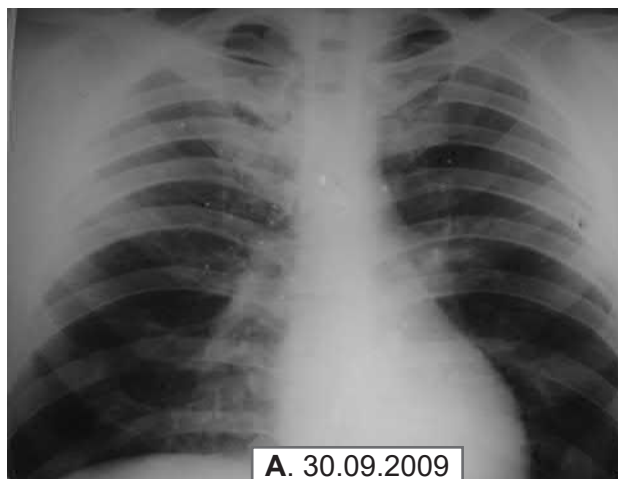
Pacientul neangajat în câmpul muncii, potator. Radiografia toracelui (29.02.2012) a evidențiat un sindrom diseminat și condensare pulmonară bilateral, mai exprimat pe stânga unde, se atestă și colecția pleurală mixtă. Cu suspiciune de reactivare a infecției cu *M.tuberculosis* în stare extrem de gravă a fost internat în clinica de pneumologie. La 2 zile de la internare au apărut semne neurologice de focar cu hemiplegie pe stânga, iar CT cerebrală (03.04.2012) a demonstrat prezența focarului ischemic pe dreapta. *M.tuberculosis* (sensibilă la preparatele antituberculoase de linia I) a fost identificată în spută prin metoda culturală și nu a fost depistată în LCR, leziunea cerebrală fiind considerată de cauză non-infecțioasă.

#### Comentarii

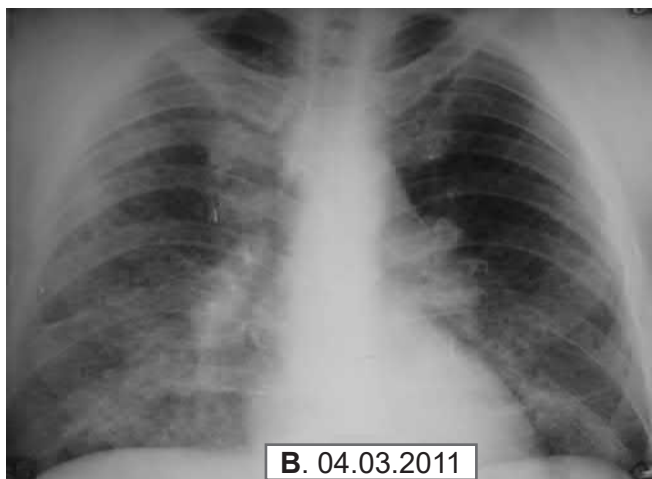
Accidentele cerebrovasculare constituie a treia cauză de deces în lume și o cauză importantă de dizabilități severe. Printre factorii de risc modificabili cunoscuți sunt hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, dislipidemia și fumatul, dar la o serie importantă de pacienți cu AVC nu se identifică nici unul dintre acești factori. Câteva studii au raportat asocierea aterosclerozei/AVC cu unele infecții bacteriene și virale persistente (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Actualmente nu sunt pe deplin elucidate mecanismele ce contribuie la asocierea AVC cu *M.tuberculosis*. Infecția contribuie la activarea unui răspuns inflamator persistent ce declanșează cascada de citokine și chemokine. A fost identificat rolul patogenetic al răspunsului inflamator ca și determinant în legătura dintre infecție și ateroscleroză, care ar putea fi atribuit inducerii disfuncției endoteliale de către toxinele bacteriene și acțiunea citokinelor. Creșterea proteinei C-reactive ca și marker al inflamației sistemice, la fel, se asociază cu ateroscleroza și poate condiționa accidente cerebrovasculare și cardiovasculare. În plus, infecțiile cauzează febră, deshidratare, tulburări ale sistemului de coagulare și fibrinoliză, tulburări ale activării plachetare, care amplifică riscul de accidente vasculare.

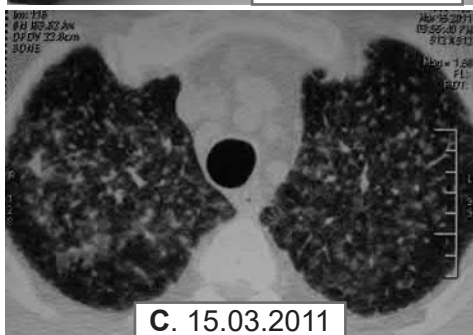




A. 30.09.2009



B. 04.03.2011



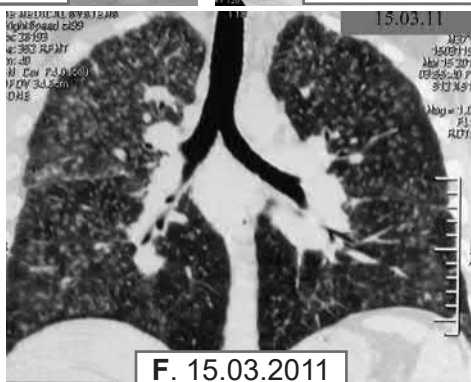
C. 15.03.2011



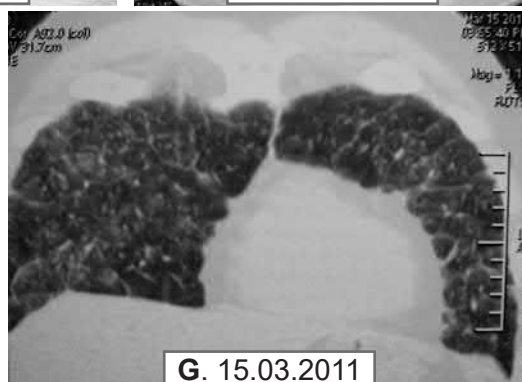
D. 15.03.2011



E. 15.03.2011



F. 15.03.2011



G. 15.03.2011



H

1. Ce modificări sunt prezente pe radiograma din 04.03.2011?
2. Ce *pattern*-uri lezionale se atestă la HRCT?
3. Care este diagnosticul prezumptiv?
4. Care este lista de diagnostic diferențial în acest caz?
5. Care ar fi rolul dispozitivului prezentat în *figura H* la pacienții cu datele imagistice similare celor din *figurile A-G*?

1. Hilurile dilatate simetric din adenopatie; sindrom diseminat definit de multiple opacități micronodulare difuz răspândite, mai numeroase pe dreapta.

2. *Pattern*-ul nodular și *pattern*-ul limfangitic.

3. Sarcoidoza.

4. Sarcoidoza, tuberculoza miliară, pneumonita prin hipersensibilitate, pneumoconioze, limfangita canceromatoasă.

5. Manșon pentru biopsia ganglionară transbronșică ghidată ultrasonografic (metoda EBUS - *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*). EBUS reprezintă cea mai recentă tehnologie pentru biopsierea GL din mediastin. Pacientul prezenta adenopatie paratraheală (*figura C*), precum și GL majorați la nivel hilar și peribronșic (*figurile D-F*).

### Comentarii

Deoarece în sarcoidoză granuloamele se situează în jurul bronșiilor și în bronșii, ele sunt ușor de demonstrat prin biopsie transbronșică (sensibilitatea atinge 100% în cazul prelevării a 4 și mai multe piese bioptice separate) sau chiar prin biopsie endobronșică. Biopsia transbronșică poate fi pozitivă chiar și în cazurile, în care imagistic se atestă doar adenopatia fără afectare parenchimatooasă (stadiul I radiologic al bolii). Tabloul morfologic tipic pentru sarcoidoză este de granuloame compacte în lipsa unei inflamații importante a interstițiului.

Alte afecțiuni ușor de diagnosticat prin biopsie transbronșică sunt proteinoza alveolară și limfangita canceromatoasă. Pneumonitele interstițiale idiopatice uneori se pot diagnostica prin biopsie transbronșică, altele fiind necesare piese bioptice de dimensiuni mai mari (biopsie deschisă, prin VATS și criobiopsie).

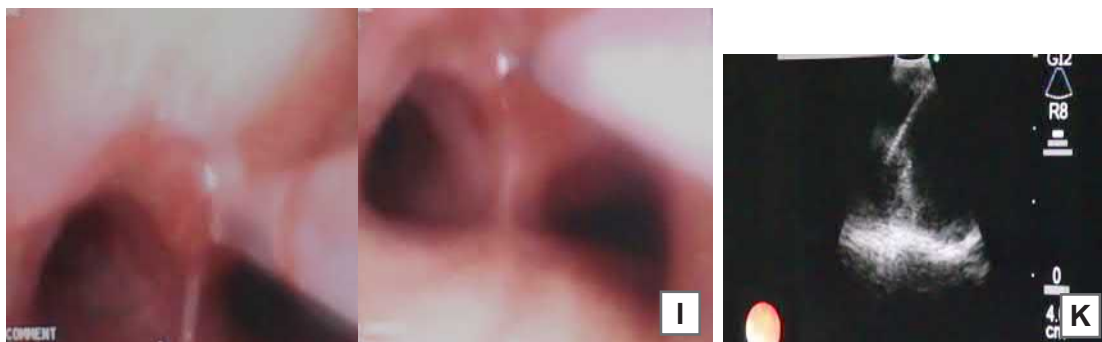
Limfadenopatia mediastinală se poate datora unei infecții sau unei afecțiuni benigne, cum ar fi sarcoidoza, sau unei afecțiuni maligne, cum ar fi limfomul sau cancerul pulmonar.

În cazul punctiei ganglionare transbronșice (TBNA - *transbronchial needle aspiration*):

- se puncționează prin peretele bronșic cu ace metalice sub directă vizualizare;
- se aspiră pe ac materialul peribronșic.

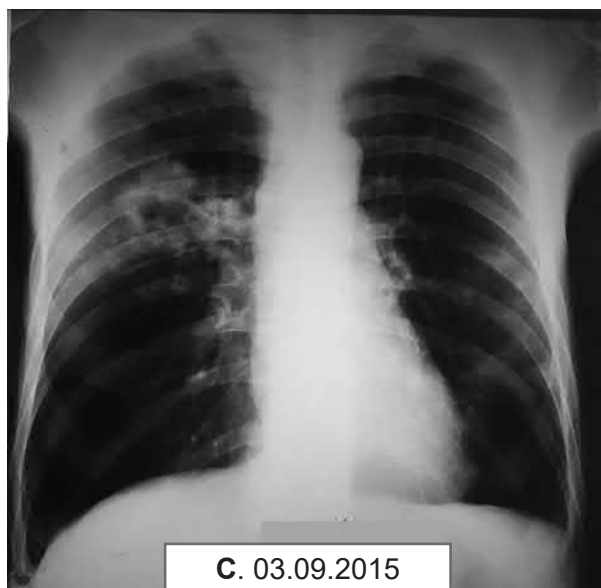
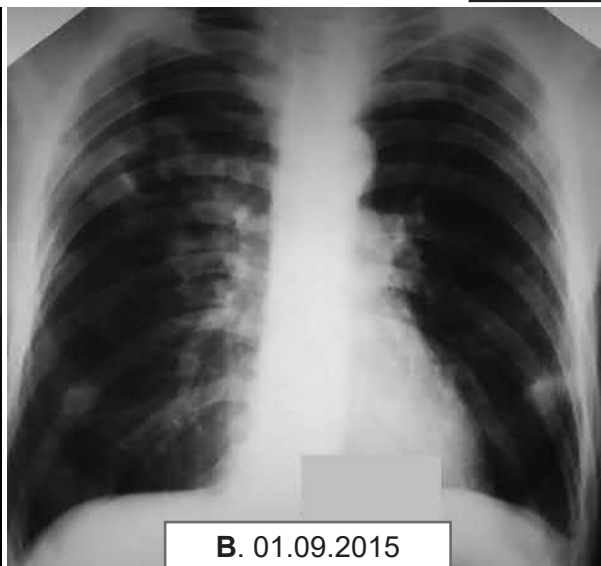
TBNA este folosită doar în cazul ganglionilor mari (*figura I*) deoarece este o manevră oarbă, dependentă de operator, efectuată cu ghidaj fluoroscopic.

Biopsia transbronșică ghidată ultrasonografic (EBUS) este utilizată pentru efectuarea biopsiei ganglionilor limfatici din mediastin, care ar fi apărut ca o dezvoltare a biopsiei transbronșice cu ac fin și o paralelă a biopsiei transesofagiene cu ac fin ghidată ultrasonografic. Tehnica presupune introducerea cu ajutorul unui fibroskop a unui ac de biopsie sub ghidaj ultrasonografic (*figura K*). Astfel, se pot obține biopsii din zonele pretraheale, laterotraheale, subcarinal și peribronșice.



I - aspect endoscopic al biopsiei GL subcarinali prin aspirație transbronșică cu ac fin.

K - Aspect ecografic al GL mediastinali în timpul biopției acestora prin metoda EBUS.



1. Descrieți modificările pe radiogramele toracelui la un pacient de 58 ani, fumător.
2. Considerând modificările din orofaringe, care este diagnosticul probabil?
3. Numiți afecțiunile, cu care se vor diferenția leziunile identificate la radiografia toracelui.

1. În plămânul drept S<sub>2</sub> și S<sub>6</sub> focare infiltrative confluențe, cu destrucție, limfangită. Din stânga în S<sub>3-4</sub> opacități nodulare multiple, sinusul costodiaframic umbrat. Hili indurați bilateral. Din 03.09.2015, comparat cu 01.09.2015, delimitarea unei cavități în LSD, cu infiltrație pericavitară.

2. Cancer orofaringian cu metastaze pulmonare.

3. Infecții oportuniste, specifice și nespecifice, la un pacient imunocompromis; metastaze pulmonare; cancer pulmonar primar.

#### *Caz clinic*

Bărbat 58 ani, fumător 40 P/A, potator, cu statut social vulnerabil. Adresarea la insistența rudelor, considerând cașexia (IMC 16 kg/m<sup>2</sup>, scădere ponderală 20 kg timp de 1,5 ani) cu astenie marcată, fatigabilitate, tuse rară cu expectorații minime seromucoase, disfonie, disfagie, odinofagie. Obiectiv: tegumentele palide, instabilitate la mers, polineuropatie la nivelul membrelor inferioare, GL periferici nemajorați, în pulmoni murmur vezicular diminuat cu raluri unice pe dreapta anterior subclavicular.

Microscopia sputei pentru *M.tuberculosis* pozitivă, GeneXpert MTB/Rif pozitiv, rifampicin sensibil confirmă leziunea pulmonară din tuberculoză. Concluzia specialist ORL: cancer orofaringian pe dreapta T<sub>4</sub>, N<sub>x</sub>, M<sub>x</sub> (fără biopsia formațiunii tumorale, cu indicarea tratamentului paliativ).

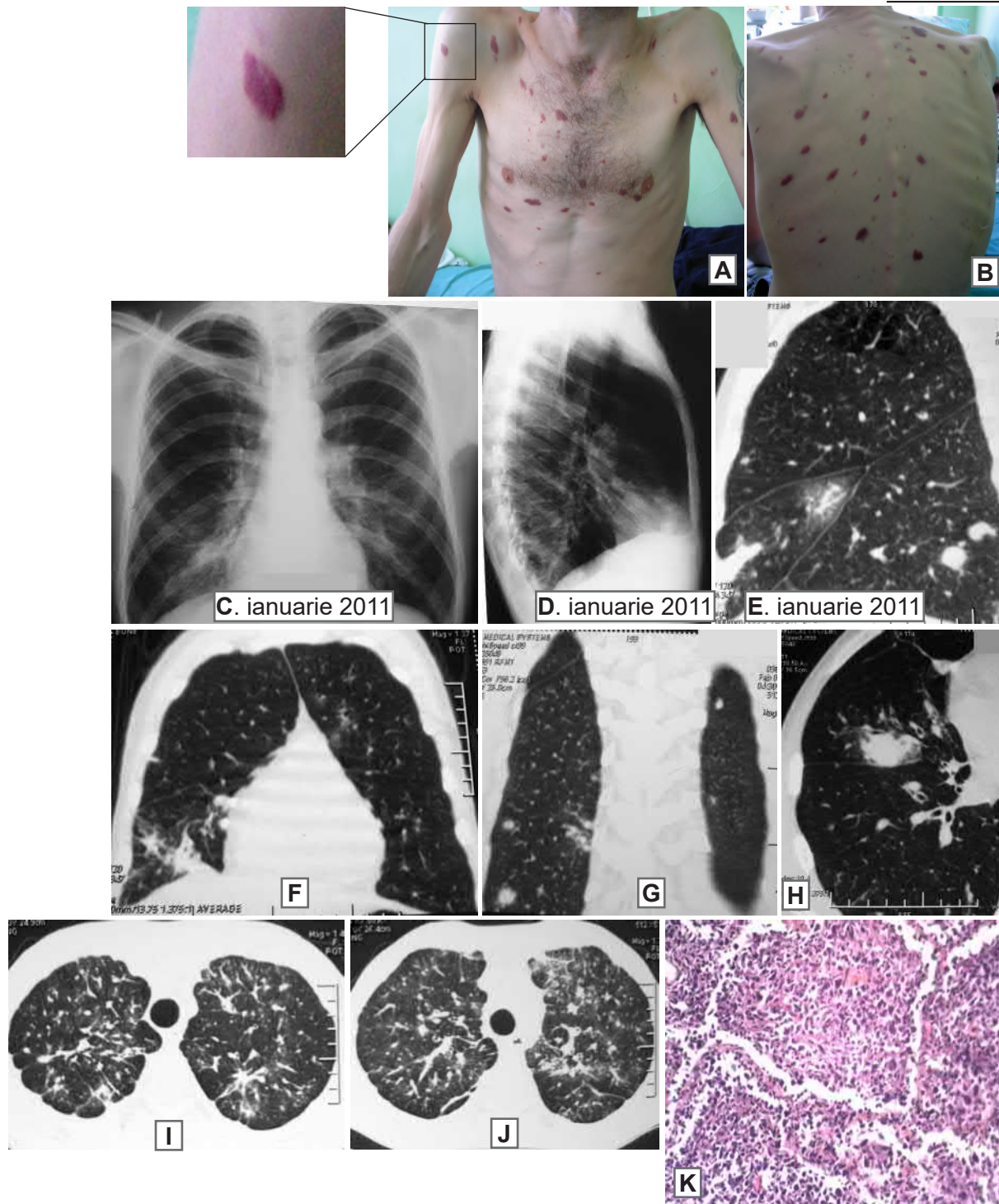
Particularitatea cazului dată de existența a două boli concurente cu pronostic nefavorabil ce micșorează șansele de supraviețuire la un pacient cu statut social vulnerabil. (TB sensibilă are prognosticul în general favorabil, dar la pacienții cu cancer avansat șansele debacilării diminuează).

#### *Comentarii*

La nivel mondial cancerul orofaringian reprezintă 3% din toate cazurile de cancer, cu o mortalitate de 8 la 100.000 locuitori. De obicei, se întâlnește la pacienții aflați în decadele 5-7 de viață, bărbații fiind de 3-5 ori mai afectați. Ca și în cazul altor cancere ale regiunii cap și gât, fumatul și consumul abuziv de alcool reprezintă cei mai semnificativi factori de risc în dezvoltarea cancerului orofaringian. Rata de vindecare a cancerelor orofaringiene variază în funcție de stadiul bolii și localizare. Rata controlării locale pentru cancerul bazei limbii în stadii incipiente este de aproximativ 85%. Cele mai multe cancere orofaringiene sunt carcinoame scuamocelulare. Alte neoplazii orofaringiene sunt carcinoame ale glandelor salivare minore, limfoame sau limfoepitelioame.

Sistemele de stadializare a cancerului orofaringian sunt clinice, bazate pe cea mai bună estimare posibilă a extensiei bolii înainte de tratament. Evaluarea tumorii primare se bazează pe inspecție și palpare (când sunt posibile) sau pe examinarea indirectă (printr-o oglindă). Alegerea finală a tratamentului depinde de o atentă examinare a fiecărui caz în parte, acordând importanță stadiului neoplasmului, condiției fizice generale a pacientului, statusului său emoțional, dar și experienței echipei de medici implicați în astfel de tratamente și facilităților terapeutice disponibile.





1. Considerând modificările pulmonare și cutanate la un pacient HIV infectat de 6 ani și fără tratament antiretroviral, care este cel mai probabil diagnostic?
2. Care alte localizări ale leziunilor cutanate sunt frecvent întâlnite în această maladie?
3. Care sunt formele clinice ale acestei boli?
4. Care semn imagistic traduce prezența unei hemoragii alveolare?
5. Descrieți preparatul histologic.



1. Sarcomul Kaposi.

2. Leziunile cutanate maculare de culoare roșie-violacee sau brună sunt frecvent întâlnite și la nivelul extremității cefalice - nas, pleoape și urechi (*figura L*).

3. Există patru forme de sarcom Kaposi: forma clasică sau mediteraneană, forma africană sau endemică, sarcomul Kaposi asociat cu SIDA și sarcomul Kaposi asociat cu o imunosupresie iatrogenă.

4. Semnul haloului definit prin prezența ariilor de opacități tip "sticlă mată" ce se extind circumferențial pornind de la un nodul sau masă pulmonară dispuse central. Este frecvent în stadiul inițial al aspergilozei invazive la pacienții imunocompromiși. A mai fost descris la pacienții cu pneumonie eozinofilică, pneumonie organizantă, candidiază, granulomatoza cu poliangiită, carcinom bronșioloalveolar, sarcom Kaposi și cu limfom. Mecanismul de formare a haloului este variat în diverse boli: hemoragia alveolară în aspergiloză și/sau infiltrația tumorală în carcinomul bronșioloalveolar și în sarcomul Kaposi.

5. Infiltrație tumorală a septurilor alveolare și a spațiilor intraalveolare.

#### *Caz clinic*

Pacient 39 ani, HIV pozitiv de 6 ani, fără tratament antiretroviral. Solicită consultul infecționistului pentru febră (38°C), tuse seacă, scădere ponderală, mialgii, astenie marcată. Obiectiv, leziuni maculare cutanate de culoare violacee (0,5-2 cm) pe torace, cap și pe membrele superioare, candidoză orofaringiană, raluri sibilante unice bilateral, hemodinamic stabil, fără semne de insuficiență respiratorie. Radiografia toracelui cu opacități reticulare, alveolare și nodulare bilateral în regiunile hilare la pacientul cu valoarea  $CD_4$  50 celule/mm<sup>3</sup> a fost interpretată ca și pneumonie prin pneumocist. Multiplele opacități nodulare (1-3 cm) stelate, difuz răspândite bilateral cu arii de condensare și reticulație în lobul inferior și mediu pe dreapta la HRCT au fost atribuite tuberculozei pulmonare (testele bacteriologice și biomoleculare pentru micobacteria tuberculozei negative, la fel ca și microscopia și culturile pentru fungi), leziunile cutanate maculare de culoare violacee pe torace fiind subestimate. Lipsa tratamentului antituberculos a determinat reconsiderarea leziunilor pulmonare ca și secundare sarcomului Kaposi.

#### *Comentarii*

Sarcomul Kaposi, de rând cu limfomul non-Hodgkin și carcinomul invaziv de col uterin sunt recunoscute ca și boli SIDA-definitorii. Sarcomul Kaposi (SK) este o tumoare angioproliferativă provenită din celulele endoteliale, apreciată ca și cea mai frecventă boală malignă HIV-asociată. Incidența a sporit odată cu creșterea numărului de bolnavi cu SIDA. Mai des, boala apare pe fondalul unei imunosupresii severe cu  $CD_4$  sub 50 celule/mm<sup>3</sup>, dar sunt descrise tot mai multe cazuri cu  $CD_4$  între 100 și 350 celule/mm<sup>3</sup>. Apariția sarcomului Kaposi este asociată cert cu infecția cu virusul herpetic uman de tip 8 (HHV8). Indiferent de tipul epidemiologic al sarcomului Kaposi, practic, toți pacienții sunt infectați cu HHV8 (numit actualmente virusul herpetic asociat sarcomului Kaposi). Mecanismele oncogenezei nu sunt cunoscute până la capăt, dar este recunoscut că imunosupresia la persoanele infectate cu HHV8 conduce la apariția acestei malignități. Implementarea HAART (*highly active antiretroviral therapy*) pentru infecția HIV a condus la reducerea incidenței sarcomului Kaposi printre bolile SIDA-definitorii, mai probabil, în rezultatul restabilirii imune.



Spre deosebire de celelalte forme clinice de sarcom Kaposi (clasică, iatrogenă și africană), forma asociată infecției HIV debutează la persoane tinere prin leziuni maculare multiple de culoare roșie-violacee sau brună care, ulterior, iau un aspect papulo-nodular și nodular. Cele mai multe leziuni se localizează la nivelul extremității cefalice (nas, pleoape și urechi) și pe trunchi (unde urmează liniile de clivaj), fiind dispuse simetric. În cazurile cu evoluție prelungită este posibilă coalescența leziunilor în plăci întinse, boala luând un aspect diseminat la nivel cutant. Prezentări atipice posibile sunt formele paucilezionale, formele cu leziuni telangiectatice, echimotice, cheloidiene, buloase, cavernoase, limfangiom-*like*. Leziunile cutanate pot fi asimptomatice, pruriginoase sau dureroase. Asociază fenomene generale (scădere ponderală, astenie, febră) și, în peste 30% dintre cazuri, adenopatii. Sarcomul Kaposi asociat SIDA decurge nu doar cu implicare cutanată și a GL, dar adesea și prin forme diseminate pulmonare, în TGI, ficat și splină, prezența afectării viscerale fiind estimată la 30-80% cazuri. Uneori, leziunile sarcomatoase viscerale le preced pe cele cutanate.

Afectarea organelor cutiei toracice este mai puțin frecventă decât implicarea cutaneomucoasă, digestivă sau ganglionară (rareori, poate apărea succesiv implicării cutanate). Ca și sediu al tumorii poate fi în egală măsură atât parenchimul pulmonar, cât și bronșiile, pleura, GL mediastinali. Tabloul clinic nu prezintă nimic specific, fiind mai mult sau mai puțin similar celui dintr-o infecție pulmonară (tuse, dispnee, febră, rareori junghi toracic sau hemoptizie). La apariția simptomelor pulmonare (inclusiv a dispneei cu o reducere semnificativă a DLCO) contribuie edemul peritumoral, uneori foarte important. Tabloul auscultativ este sărac.

Diagnosticarea sarcomului Kaposi pulmonar rămâne dificilă. Aspectul imagistic (radiografia și CT) este, adesea, foarte caracteristic și permite suspectarea diagnosticului. Sunt prezente opacități liniare, reticulare de tip interstițial, dar mai ales îngroșări peribronhovasculare, al căror substrat este infiltrația tumorală a interstițiului pulmonar, ca și urmare a distribuției limfatice. Acest sindrom interstițial predomină în regiunile perihilare. La CT pot fi vizualizate opacități nodulare de diverse dimensiuni (0,5-3 cm) cu un contur spiculat, adesea în număr peste 10. Acești noduli, atunci când sunt prezenți într-un număr mai mare, prin confluare dau sindromul de condensare alveolară. Sunt posibile și condensări alveolare sistematizate segmentare sau lobare. Opacitățile tip "sticlă mată" sunt întâlnite la fel de frecvent și traduc, de obicei, o hemoragie alveolară (semnul haloului).

Atingerea pleurală se traduce prin colecții lichidiene uni- sau bilaterale, uneori masive, izolate, dar mai des în asociere cu leziuni parenchimotoase, mai rar, în asociere cu o colecție pericardică. Adenopatia mediastinală și/sau hilară, unilaterală sau bilaterală asociată cu leziuni parenchimotoase, relatează implicarea ganglionară a tumorii. Adenopatia nu are aspect necrozat, ceea ce permite diferențierea de o micobacterioză tuberculoasă sau atipică. În cazul implicării izolate a bronșiilor, radiografia poate fi nemodificată sau prezenta atelectazie distal de sediul tumorii; diagnosticul se stabilește prin fibrobronhoscopie.

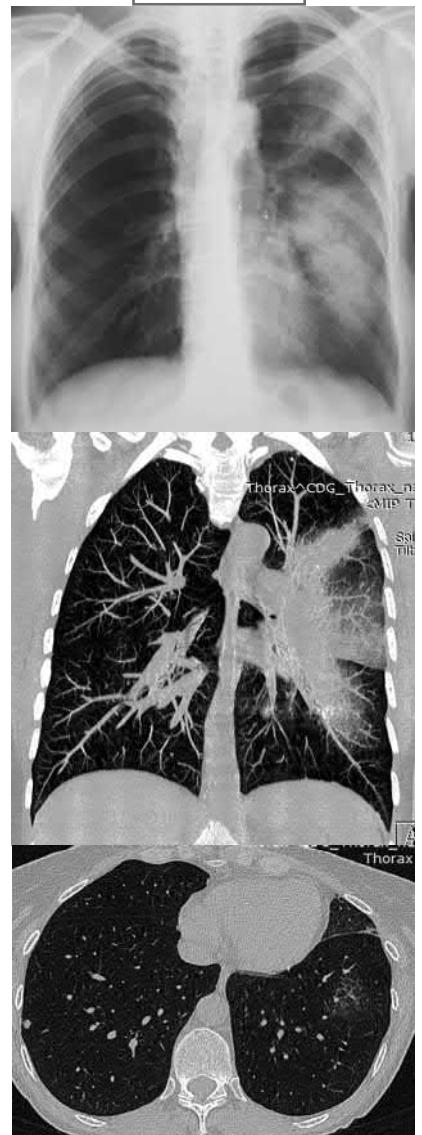
A. 2014

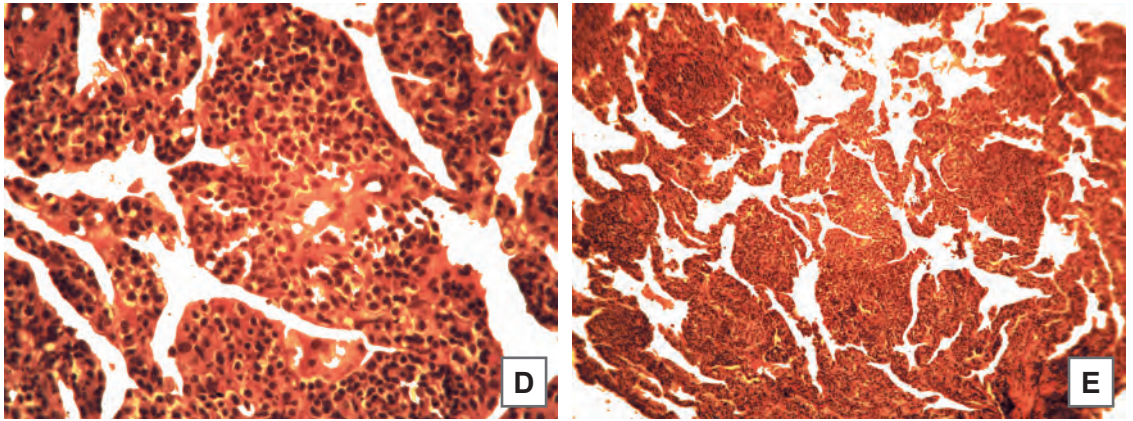


B. 2015



C. 2017





Profil imunohistochimic al celulelor din biopsia transbronșică

LCA	Pozitiv	CD <sub>23</sub>	Negativ
CD <sub>5</sub>	Negativ	CD <sub>30</sub>	Negativ
CD <sub>10</sub>	Negativ	Ciclidina D <sub>1</sub>	Negativ
CD <sub>20</sub>	Pozitiv	CK-AE <sub>1</sub> / AE <sub>3</sub>	Negativ

1. Numiți *pattern*-urile imagistice prezente la CT toracică din anul 2017.
2. Stabiliți o listă de diagnostice posibile.
3. Identificați substratul morfologic al leziunilor pulmonare (*figurile D și E*).
4. Interpretați profilul imunohistochimic.
5. În ce afecțiune se încadrează leziunile pulmonare corelate cu evoluția clinică și explorările de laborator?



1. Atenuare sporită cu bronhogramă pozitivă (preponderent în S<sub>1,2</sub> stânga); "sticlă mată" (preponderent în S<sub>4,5</sub>, S<sub>8</sub> stânga); *pattern* interstițial (îngroșarea septurilor inter- și intralobulare în segmentele menționate, îngroșarea pleurei scizurale); bronșiectazii de tracțiune și bronșioloectazii adiacente ariilor de "sticlă mată" și consolidare alveolară; nodul subpleural în S<sub>9</sub> dreapta.

2. Carcinoid pulmonar tipic, TB pulmonară, limfom non-Hodgkin, pneumonită organizantă.

3. În preparatul microscopic se identifică proliferare tumorală, aparent limfoidală, monomorfă, difuză sau sub formă de agregate nodulare limfoidale. Infiltratul limfoidal este compus, preponderent, din celule (limfocite) de talie mică. Celulele tumorale distrug arhitectura alveolară, îngroșând masiv septurile alveolare, fiind prezente zone, în care celulele tumorale formează agregate limfoide nodulare cu dimensiuni variabile (ce sunt, în general, distribuite în jurul bronșiilor de calibru mic și perivascular, pe alocuri, cu infiltrarea epitelului bronșic și alveolar, realizând leziuni limfoepiteliale).

4. Profilul imunohistochimic arată: CD<sub>5</sub> - (cluster de diferențiere expresat de limfocitele T, exclude apartenența la linia limfocitară T a celulelor tumorale), CD<sub>10</sub> - (cluster de diferențiere expresat pe suprafața precursorilor limfocitelor B (pre-B și pro-B)), CD<sub>20</sub> + (cluster de diferențiere expresat la toate stadiile de evoluție a limfocitului B în afară de pro-B și plasmocit, atestă apartenența la linia limfocitelor B a celulelor tumorale), CD<sub>23</sub> - (exclue leucemia limfocitară cronică), CD<sub>30</sub> - (exclue limfomul anaplastic cu celule mari), ciclidina D<sub>1</sub> - (exclue limfomul cu celule B al mantalei), LCA + confirmă natura limfoidă a celulelor tumorale, CK AE1/AE3 - exclude proliferarea carcinomatoasă.

5. Limfom extranodal de zonă marginală al țesutului limfoid asociat mucoasei bronșice – limfom non-Hodgkin, cu limfocite B, conform datelor literaturii, cu creștere lentă și diagnosticare, frecvent, tardivă.

#### Caz clinic

Pacientă 53 de ani, nefumătoare, statut HIV negativ. Apare în vizorul pneumologului în anul 2014, în urma controlului radiologic profilactic, fiind depistată o opacitate "recentă" (absentă la microradiografia din 2013) în câmpul pulmonar superior pe stânga. Fibrobronhoscopia a decelat hiperpigmentări în bronhiile segmentare și subsegmentare pe stânga apical, iar rezultatul biopsiei transbronșice fără semne de atipie. Examenul microbiologic (inclusiv, din spălăturile alveolobronșice) a infirmat reactivarea tuberculozei. O zonă de fibroză localizată în lobul superior stâng cu aderențe spre pleură și septurile interlobulare, bronșiectazii de tracțiune și nodul pulmonar de 6 mm în S<sub>9</sub> dreapta la HRCT. Astfel, leziunile pulmonare au fost interpretate ca sechele postinflamatorii (posttuberculoase); recomandată reevaluarea peste 2-3 luni prin HRCT repetat.

În 2015, HRCT cu extinderea zonei de fibroză și consolidări pulmonare și în lobul inferior pe stânga, nodulul pulmonar din segmentul 9 drept fără dinamică. Arborele bronșic, endoscopic fără patologice, iar examenul histologic al biopsiei bronșice pe stânga cu hiperplazia epitelului glandular bronșic. Testele moleculargenetice și bacteriologice pentru *M.tuberculosis* negative. În condițiile refuzului pacientei pentru biopsie pulmonară prin VATS, i s-a recomandat reevaluare peste 2-3 luni.

În 2017, se prezintă cu sindrom de impregnare infecțioasă, expectorație mucopurulentă și modificări biologice caracteristice procesului inflamator nespecific (leucocitoză 11,8×10<sup>9</sup> /l, VSH 41 mm/h, PCR 192 mg/l), care s-au normalizat după 7 zile de antibioticoterapie combinată. Însă, imagistic se constată extinderea consolidărilor pulmonare pe stânga. Nodulul pulmonar în S<sub>9</sub> dreapta fără dinamică. Bacteriologia sputei la bacilul Koch negativă. Piesele bioptice pulmonare din segmentul 2 și 3 stânga cu *pattern* histologic în favoarea carcinomului nediferențiat cu celule mici. În contextul neconcordanței evoluției îndelungate a procesului pulmonar cu morfologia bioptatelor, s-a impus necesitatea examenului imunohistochimic. Celulele tumorale au arătat profil imunohistochimic prezentat în *tabel*.

#### Comentarii

Evoluția trenantă sau recidivantă a pneumoniei la un adult impune considerația unui diagnostic alternativ, în special, determinat de dereglarea drenajului bronșic. Cauzele frecvent asociate sunt imunodeficiența, bronșiectaziile, corpii stâni intrabronșici și tumorile. Un caz aparte este recidivarea pneumoniilor pe același loc, sugestivă pentru tumori endobronșice.



Prezența pigmentării negre la examenul endoscopic al arborelui traheobronșic se asociază cu multiple etiologii:

- cauze congenitale (melanoza traheobronșică);
- tulburări metabolice (alcaptonuria);
- infecții cu *Aspergillus niger*, *Ochroconis gallopava*, tuberculoza endobronșică sechelară;
- boli ocupaționale (antracoza, inhalarea de funingine, argiroza);
- neoplasme (melanom endobronșic, teratom);
- iatrogenii (amiodarona, aspirarea cărbunelui medicinal).

În regiunile cu incidența înaltă a TB, petele negre, mai des, sunt atribuite sechelelor tuberculozei endobronșice tratate sau autovindecate.

Țesuturile limfoide asociate mucoaselor (MALT) sunt o rețea integrată de celule și molecule cu funcție protectivă situate de-a lungul mucoaselor. În funcție de localizare anatomică, MALT poate fi divizat în: GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), BALT (*bronchial/tracheal-associated lymphoid tissue*), NALT (*nose-associated lymphoid tissue*) și VALT (*vulvovaginal-associated lymphoid tissue*).

Limfomul extranodal de zonă marginală al țesutului limfoid asociat mucoasei este un limfom MALT și constituie circa 6-8% dintre toate limfoamele non-Hodgkin. Limfoamele MALT pot deriva dintr-un spectru larg de locații extranodale, stomacul fiind afectat în 70% dintre cazuri, plămânul în 14%, anexele ochiului – circa 12%, iar tiroida și intestinul subțire având o incidență sub 4%.

Limfomul MALT pulmonar este, adesea, asimptomatic sau cu simptome nespecifice. De regulă, depistat ocazional prin examen radiologic de rutină. De la caz la caz, pacienții pot prezenta tuse, junghi toracic, dispnee și hemoptizie. Pot fi prezente simptomele sistemice ce însoțesc frecvent limfomul (pierdere ponderală, febră, transpirații nocturne). Se pot asocia infecțiile frecvente datorate imunocompromiterii (hipogamaglobulinemia).

Radiologic, limfomul MALT pulmonar tipic se prezintă cu un nodul solitar (în 23% cazuri) sau noduli multipli (32%) ori cu consolidare pulmonară (18%) la un pacient asimptomatic sau cu simptome respiratorii nespecifice. Spectrul modificărilor radiografice mai include sindromul interstițial (23%), îngroșări peribronșiale (9%), limfadenopatie hilară (5%) sau colecție pleurală (9%).

O caracteristică particulară atât morfologică, cât și HRCT a limfomului MALT pulmonar este *pattern*-ul limfangitic de infiltrare a țesutului pulmonar, cu răspândire de-a lungul structurilor peribronhovasculare, septurilor interlobulare sau a pleurei viscerale, *pattern* regăsit și în descrierea histologică a piesei bioptice a pacientei noastre.

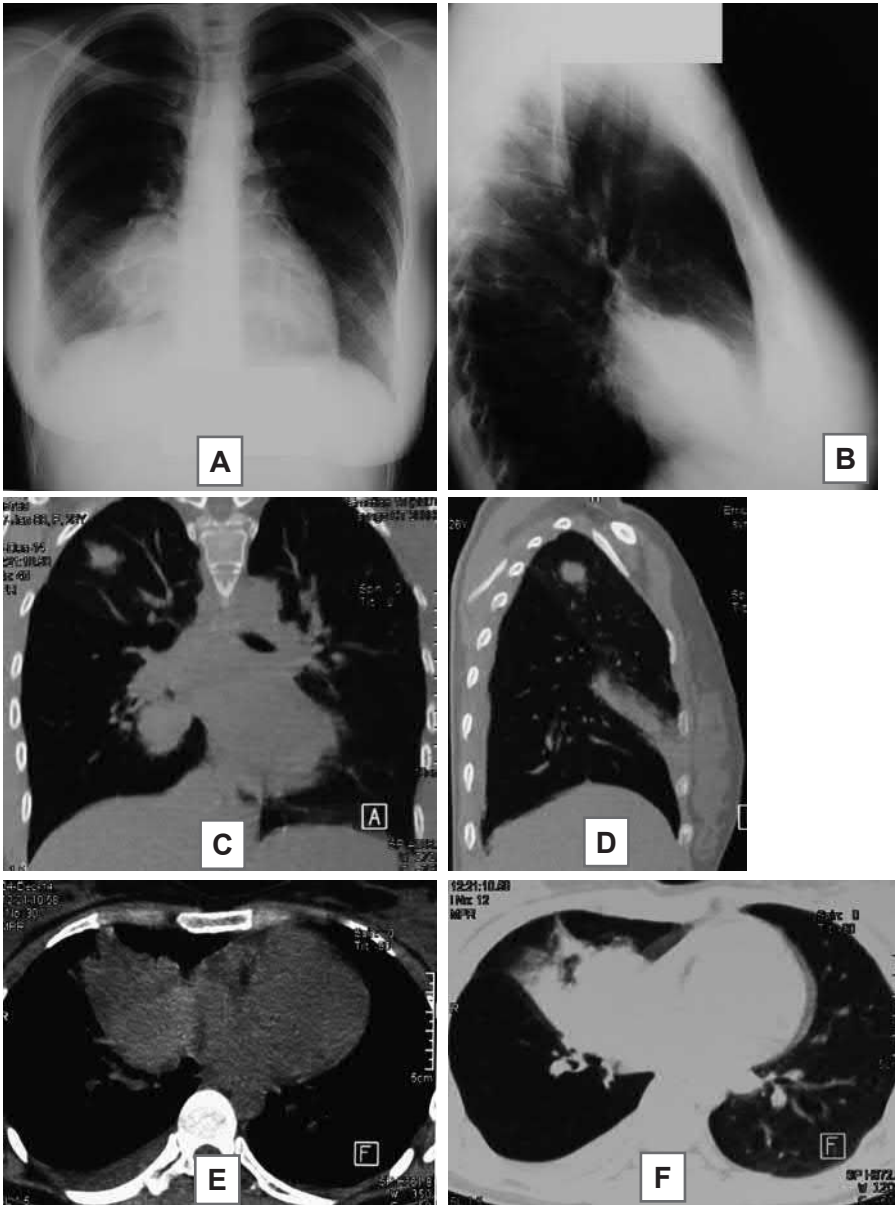
Bae Y. și colegii au studiat modificările HRCT și/sau PET CT la un lot de 21 de pacienți diagnosticați histologic și imunohistochimic cu limfom BALT. Opacități multiple s-au descris la 14 pacienți (70%) și bi-laterale la 9 pacienți (43%). Modificările HRCT au fost clasificate conform *pattern*-ului dominant: 1) nodul pulmonar solitar (33%; 7 pacienți); 2) noduli pulmonari multipli sau consolidare alveolară (43%; 9 pacienți); 3) bronșiolită și bronșiectazii (14%; 3 pacienți); 4) modificări interstițiale (10%; 2 pacienți).

Tratamentul limfoamelor MALT gastrice este, în general, conservativ, bazat pe eradicarea infecției cu *H.pylori*. Prin utilizarea triplei terapii (inhibitorii pompei de protoni, amoxicilină și claritromicină) rezultă eradicarea în 70-85% dintre cazuri, astfel, obținându-se regresia în 75% din limfoame MALT gastrice în stadii precoce. Medicația specifică pentru limfoamele MALT nongastrice este mai puțin studiată și, astfel, beneficiază de tratament standard: radioterapie, chimioterapie și administrarea anticorpilor monoclonali. Stadiile I și II pot fi tratate, utilizând radioterapie locoregională sau excizie chirurgicală. În stadiile III-IV ale bolii, se folosesc regimuri chimioterapice ca și în cazul limfomului folicular: rituximab, fludarabină, clorambucil + vincristină + prednisolon *etc.*

Pronosticul limfomului MALT pulmonar este relativ bun în stadiile precoce, cu rezecția totală a tumorii. Supravețuirea la 5 ani este de 84-94%.

Cazul ilustrat reflectă dificultățile diagnosticului diferențial al consolidării pulmonare cu evoluție trenantă pe fondalul sechelelor posttuberculoase, precum și dificultățile confirmării neoplaziilor rare, în contextul accesibilității reduse la metodele imunohistochimice.

## CAZUL 101



1. Care sunt modificările de pe radiografia și CT toracelui la o pacientă de 26 de ani, aflată în a 6-a lună postpartum, internată pentru hemoptizii repetate (de 2 luni), junghi toracic și febră 39°C?
2. Considerând istoricul de molă hidatiformă (la vârsta de 23 ani, după un avort spontan), eliminările vaginale sanguinolente pe toată perioada postpartum și tabloul radiologic, care ar fi cel mai probabil diagnostic?
3. Ce investigații recomandați pentru confirmarea diagnosticului?
4. Care este tratamentul și pronosticul acestei maladii?

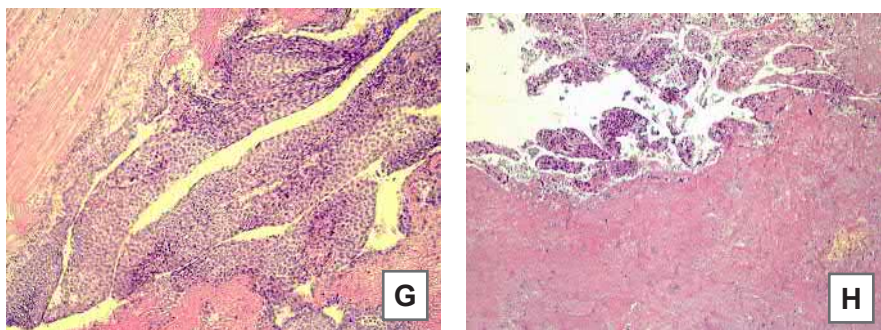
1. Radiografia toracelui pune în evidență o opacitate sferică în S<sub>2</sub> dreapta și o opacitate neregulată în segmentele lobului mediu, de o intensitate variabilă, de la "sticlă mată" până la intensitate costală. În incidența laterală, se poate suspecta colecția lichidiană interlobară. CT toracică confirmă în S<sub>2</sub> pe dreapta nodul pulmonar cu dimensiunile 1,5 x 2,0 cm, cu halou în "sticlă mată". Este certificată colecția lichidiană atât în scizura interlobară, cât și liberă, în cavitatea pleurală, suspectată de a fi sânge.

2. Coriocarcinomul metastatic pulmonar. Coriocarcinomul, forma malignă și cea mai agresivă dintre tumorile gestaționale trofoblastice, se asociază cu antecedente de molă (în 50% dintre cazuri), istoric de avort (25%), naștere la termen (20%) și sarcină ectopică (5%). Metastazele apar precoce în plămâni (75%), vagin (15%), ficat și creier (10%), de obicei, prin diseminare hematogenă. Elementele sugestive pentru diagnostic sunt: a) sarcina în curs sau recentă; b) pierderile hemoragice vaginale după mola veziculară, avort sau graviditate normală.

Hemoragia intratoracică, hemoptizia, dispneea, durerea toracică, epanșamentul pleural hemoragic sunt manifestările extinderii pulmonare.

3. Măsurarea β-HCG (subunitatea specifică a HCG). Titrul sporit sau în creștere al β-HCG este un marker foarte sensibil și specific. HCG este un hormon produs, în mod normal, de placentă și, în mod aberant, de unele tumori cu celule germinale, printre care mola hidatiformă, coriocarcinomul. În cazul pacientei prezentate, la a 4-a lună postpartum nivelul β-HCG atingea 19 000 mUI/ml (valori de referință 0-2,7 mUI/ml), iar la a 6-a lună postpartum, nivelul β-HCG a fost de 1 000 000 mUI/ml. Histeroscopia ar putea identifica leziunile uterine care nu pot fi apreciate ecografic, iar examenul Doppler determină hipervascularizarea tumorii. Tomografia prin RMN este utilă pentru stabilirea penetrării miometrului. Radiografia pulmonară relevă pleurezie secundară hemoragiilor din metastazele pulmonare. CT și tomografia prin RMN cerebral, USG hepatică sunt recomandate pentru identificarea metastazelor. Examenul histologic după biopsierea tumorii poate fi neconcludent datorită necrozelor și hemoragiilor multiple.

4. Tratamentul coriocarcinomului este bazat, mai mult, pe diagnosticul clinic, decât pe cel histologic. Această boală este una pentru care se acceptă inițierea tratamentului oncologic în baza valorilor unui marker tumoral, β-HCG, fără confirmări histologice obligatorii. Terapia cu citostatice reprezintă tratamentul de elecție pentru coriocarcinom. Chirurgia are un rol redus, de urgență, sau de chirurgie de salvare pentru boala chimiorezistentă. Coriocarcinomul este radiorezistent. Radioterapia este, totuși, indicată în tratamentul metastazelor cerebrale. Pronosticul acestei maladii este estimat printr-un scor pronostic propus de OMS și FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Pronosticul coriocarcinomului asociat unei sarcini "normale" este nefavorabil, în special, datorită diagnosticării întârziate și metastazărilor multiple.



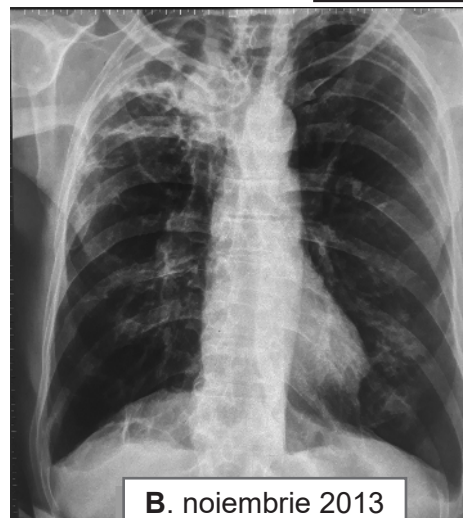
G, H - Aspecte microscopice ale coriocarcinomului. G – creșterea infiltrativă a coriocarcinomului (celule citotrofoblastice și sincițiotrofoblastice) în miometru. H – embol mixt trombo-celular în lumenul arterei pulmonare cu celule tumorale de coriocarcinom și mase trombotice (colorație HE, × 200)  
(Din colecția profesor Vladimir Vataman)

### *Caz clinic*

Pacientă 26 ani, la a 6-a lună postpartum a fost internată în clinica pneumologie pentru hemoptizii repetate, junghi toracic și febră 39°C. Pulmonar pe dreapta, subscapular, submatitate și murmur vezicular diminuat. La vârsta de 23 ani, după un avort spontan, diagnosticată cu molă hidatiformă, pentru care a urmat 7 serii de chimioterapie cu metotrexat. În următoarele 12 luni, prin măsurători repetate, nu au fost înregistrate valori serice crescute de gonadotropină corionică umană. Ulterior, survine sarcina, finalizată prin nașterea la termen a unui copil sănătos. Toată perioada postpartum prezintă eliminări vaginale sanguinolente. La a 4-a lună postpartum, prin raclat uterin, celulele tumorale nu au fost confirmate. În aceeași perioadă a apărut și primul episod de hemoptizie. În cazul prezentat, din biopsia transbronșică au fost evidențiate celule neoplazice. Ecografic, au fost identificate și alte focare metastatice în splină, ficat, rinichi.



A. noiembrie 2006



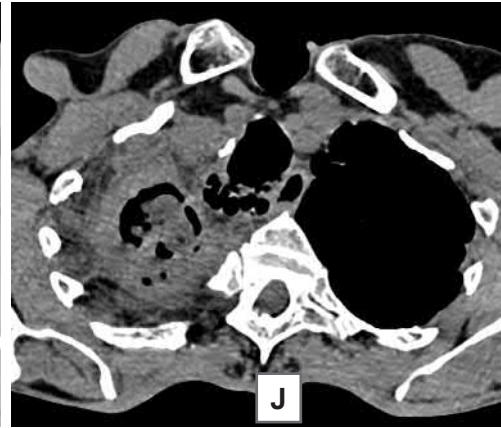
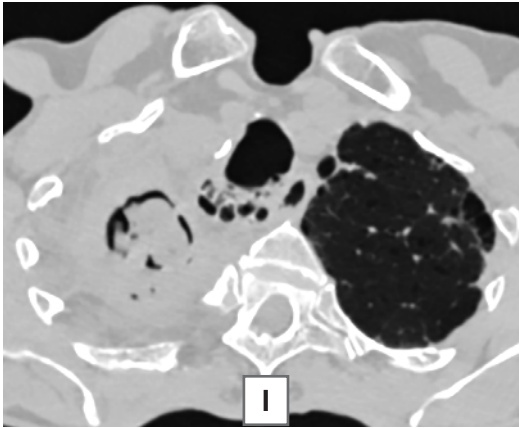
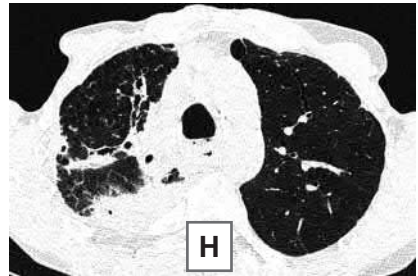
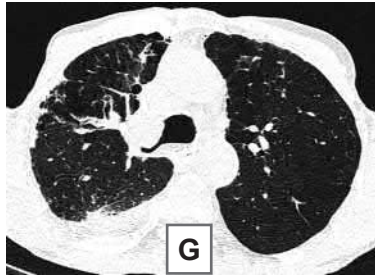
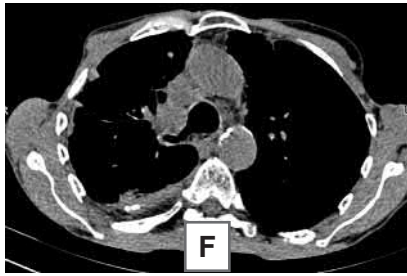
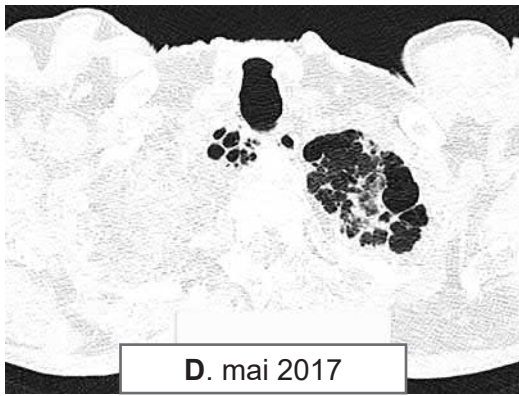
B. noiembrie 2013



C. mai 2017

1. Identificați modificările prezente în *figura A* și forma de tuberculoză pulmonară conform leziunilor imagistice.
2. Descrieți leziunile identificate pe radiografia din *figura B* și formulați o listă de diagnostic diferențial, ținând cont de evoluția leziunilor pulmonare în următorii 4 ani (radiografia din *figura C*).
3. Ce modificări de căi aeriene (inclusiv congenitale) pot fi identificate în *figurile D-H*?
4. Ce boală caracterizează semnele imagistice prezente în lobul superior pe dreapta din *figurile I-L* și care este tratamentul recomandat?





1. În câmpul de opacitate din lobul superior drept se determină o hipertransparentă cu contur burjonat, fără nivel hidroaeric - cavitate. Cavitatea având pereți groși, înconjurată de o zonă de fibroză, de rând cu tracțiunea traheii spre dreapta, sunt sugestive pentru TB fibrocavitară.

2. Hilul drept ascensionat, tracțiunea traheii spre dreapta. Lobul superior drept micșorat în dimensiuni, în special, din contul segmentului 1 (vârfuri de săgeți în *figura B<sub>1</sub>*), ocupat în totalitate de o cavernă reziduală gigantă. În plus, se atestă manifestările sindromului de hiperinflație (hipertransparenta câmpurilor pulmonare, lărgirea spațiilor intercostale, aplatizarea hemidiafragmelor, aspectul "cord în picătură"), formațiuni chistice multiple paratraheale pe dreapta (săgeți negre *figura B<sub>1</sub>*). Semnul "șinelor de tramvai" (săgeți albe *figura B<sub>1</sub>*), ca și manifestare a bronșiectaziilor, este determinat de dilatarea lumenului și îngroșarea pereților bronhiilor. Totalitatea leziunilor reprezintă, cel mai probabil, sechelele tuberculozei suportate (în anul 2006, a se vedea mai jos) – "sindrom posttuberculos".

3. Traheocele (săgeți negre - *figurile E<sub>p</sub>, D<sub>1</sub>*), bronhie traheală (săgeți albe - *figura F<sub>1</sub>*), bronșiectazii cilindrice și varicoase.

4. Aspergiloză pulmonară cronică. Aspergilomul pulmonar se prezintă ca o masă neomogenă, ovoidă (*fungus ball*, micetom) înconjurată de o zonă aerică hipertransparentă (halou aeric, semilună aerică), situată în centrul cavității posttuberculoase restante cu marginile îngroșate, burjonate. Embolizarea arterelor bronșice se aplică ca o soluție temporară pentru controlul hemoptiziei, iar rezecția chirurgicală (clasică sau prin toracoscopie videoasistată) prezintă tratamentul definitiv pentru pacienții cu funcție pulmonară păstrată. Instilarea amfotericinei B în interiorul cavității este utilizată, mai des, în cazurile complicate cu hemoptizie.

#### Caz clinic

Pacient 68 ani, nefumător, tușitor cronic, se adresează pentru agravarea simptomelor respiratorii pe parcursul ultimului an prin sporirea expectorației mucopurulente (până la 50 ml/zi), periodic, cu miros fetid, progresarea dispneei și asteniei, inapetență, scădere ponderală aproximativ 8 kg, transpirații nocturne. La examenul obiectiv tegumentele palide, cașexie (IMC 15,8 kg/m<sup>2</sup>), hipocratism digital. Anamnezic tratat 6 luni pentru tuberculoză pulmonară 11 ani în urmă (anul 2006 - microscopia BAAR negativă, cultură negativă). Tomografia plană prezentată în *figura A* a fost efectuată la încheierea tratamentului antituberculos.

#### Comentarii

"Sindroamele posttuberculoase" sunt grevate de numeroase complicații: reactivare micobacteriană, suprainfecție cu floră nespecifică sau fungi (ex. aspergilom intracavitar), hemoptizii prin ruperea vaselor de neoformație de la nivelul cicatricelor fibroase, rareori, malignizare la nivelul zonelor de metaplasie pavimentoasă. Caverna poate fi în legătură cu o bronhie de drenaj, la nivelul căreia, eventual, se pot evidenția leziuni de tuberculoză bronșică. Obstrucția bronhiei poate duce la aspectul radiologic de cavitate plină, ce ar impune diagnosticul diferențial cu pneumonia necrozantă și abces pulmonar după evacuare, cancerul pulmonar primitiv excavat și suprainfectat, chistul hidatic rupt și evacuat parțial, bronșiectaziile sacciforme, chisturile aeriene suprainfectate sau bule de emfizem suprainfectate.

Traheocelele, sau diverticuli traheali dobândiți, rezultă din hernierea mucoasei traheale prin punctele slabe (mai frecvent localizate pe partea posterolaterală dreaptă a traheii, la nivelul aperturii toracice - 98%), ca urmare a bolilor obstructive cronice, infecțiilor recurente ale glandelor mucoase traheale cu obstrucția ducturilor subiacente, traumatismului, injuriilor cauzate de ventilația cu presiuni mari, traheostomiei prelungite. Pereții diverticuliilor traheali congenitali au o structură similară cu peretele traheii (mucoasă, strat muscular și strat cartilagos), pe când peretele diverticuliilor dobândiți este format doar de stratul mucoasei.

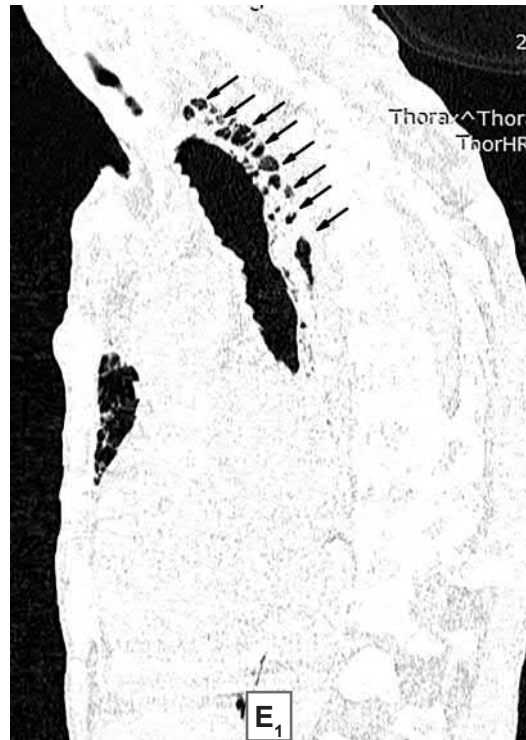
Diagnosticarea diverticuliilor se reușește prin fibrobronhoscopie și tomografie computerizată.

Pe lista de diagnostic diferențial trebuie considerate și alte etiologii ale formațiunilor chistice aeriice de la nivelul aperturii toracice, precum ar fi chisturile limfoepiteliale, laringocele, faringocele, chisturi bronhogene, emfizem paraseptal apical sau bule emfizematoase.

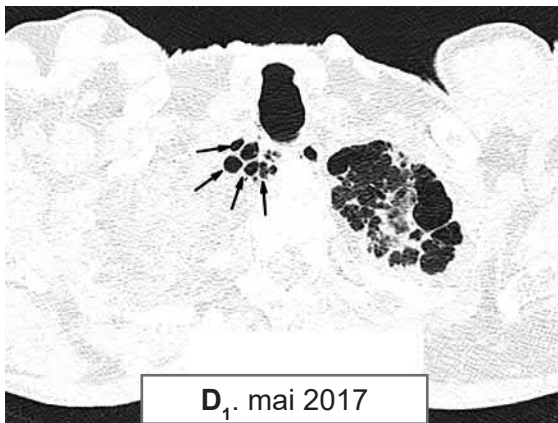
Cavernele tuberculoase largi cronicizate (prin absența tratamentului sau cu eșec la tratament) se pot



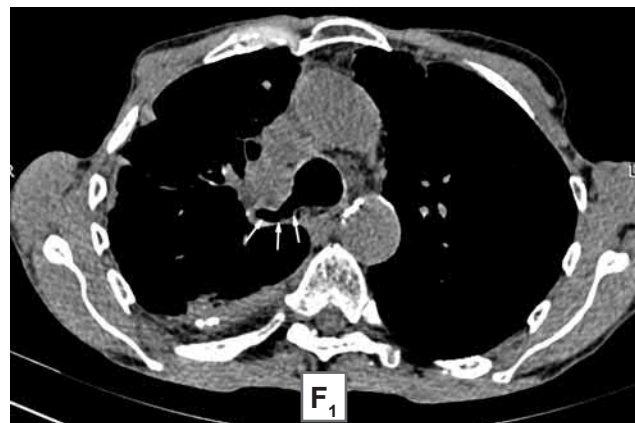
B<sub>1</sub>. noiembrie 2013



E<sub>1</sub>



D<sub>1</sub>. mai 2017



F<sub>1</sub>

suprainfecta cu floră nespecifică (în special, germeni Gram negativi sau anaerobi) sau cu fungi (*Aspergillus*). Prezența bronșiectaziilor preexistente sau secundare leziunilor de tuberculoză bronșică favorizează suprainfecția. Aspectul clinic al expectorației se modifică, acesta luând caracterul expectorației din supurațiile cronice - sputa este în cantitate mai mare, se elimină pe tot parcursul zilei, adeseori cu un caracter fetid, se stratifică, devine hemoptoică "murdară".

Depistarea unui număr tot mai mare de cazuri de aspergiloză a sistemului respirator se datorează atât perfecționării metodelor de diagnosticare, cât și sporirii prevalenței bolilor pulmonare cronice și utilizării tot mai largi a tratamentelor sistemice cu citostatice, glucocorticoizi, a terapiilor biologice țintite. Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* este variat și reunește sub denumirea generică de aspergiloze mai multe entități. Tabloul clinicoradiologic al aspergilozei depinde în mare măsură de numărul și virulența fungilor inhalati, de integritatea țesutului pulmonar, dar și de statutul imun al pacientului, astfel încât, doar o minoritate din cei expuși vor dezvolta patologia pulmonară.



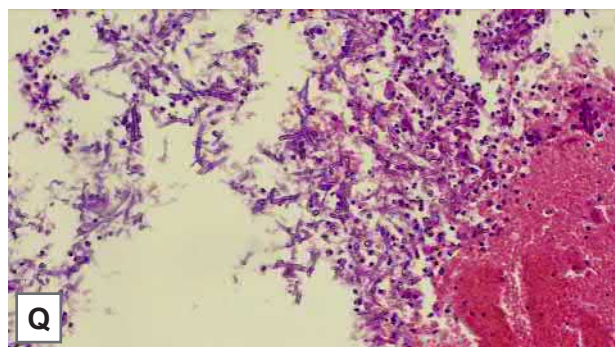
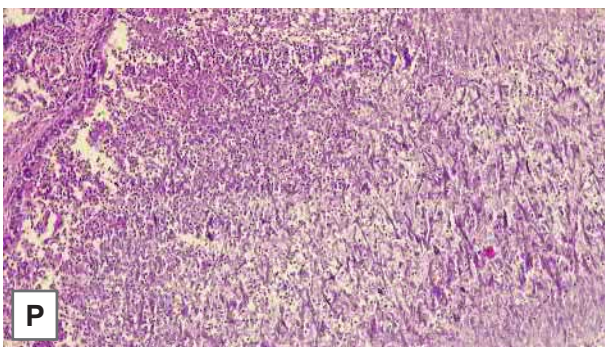
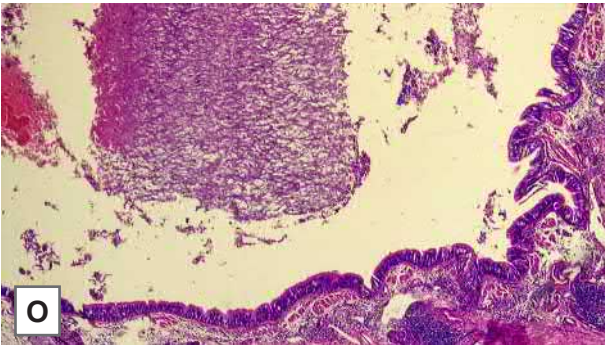


Pacientă 28 ani, cu lobectomia de lob superior pe dreapta pentru aspergilom și hemoptizii importante.

M - HRCT pulmonară pune în evidență o cavitate gigantică cu pereți subțiri și prezența maselor miceliene în interiorul cavității, reprezentate radiologic ca o opacitate intracavitară reniformă, contur mamelonat în lobul superior pe dreapta.

N - aspectul macroscopic al lobului excizat cu evidențierea maselor fungice de culoare cenușie în interiorul cavității.

(Din colecția dr. Alexandru Toma)



O - în lumenul bronșic conglomerat fungic "fungus ball" (colorație.H-E).

P - miceliu de Aspergillus cu reacție inflamatorie în lumen și peretele bronșic (colorație.H-E).

Q - aspergillus, imagine de detaliu: hife de grosime uniformă cu ramificație unghiulară, spori (colorație.H-E).

(Din colecția doctor în științe medicale Ruslan Pretula)

Se identifică 3 grupuri de aspergiloză bronhopulmonară cu mai multe forme clinice în fiecare grup.

1. Aspergiloza alergică:

- aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA);
- astmul bronșic sever cu sensibilizare fungică (ASSF).

2. Aspergiloza pulmonară cronică:

- aspergilomul simplu (AS);
- nodul din *Aspergillus* (NA);
- aspergiloza pulmonară cronică cavitară (APCC);
- aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă (APCF);
- aspergiloza pulmonară subacută invazivă (APSI).

3. Aspergiloza pulmonară acută:

- aspergiloza pulmonară acută invazivă (APAI).

Aspergilomul este o masă localizată de fungi *Aspergillus*, mucus și detrit celular; are un potențial redus de invazie tisulară. Se dezvoltă, cel mai des, într-o cavitate pulmonară preexistentă, determinată de TB, sarcoidoză sau bronșiectazii, dar se observă și în alte forme de aspergiloză pulmonară cronică cu excepția nodulului aspergilotic.

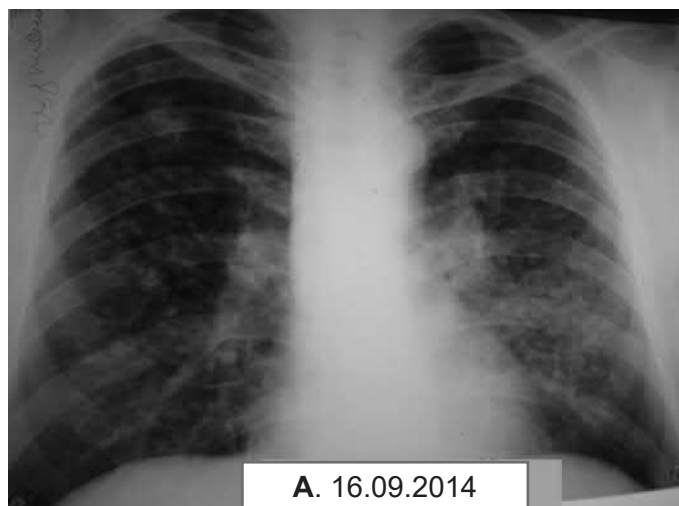
Aspergilomul simplu (AS) reprezintă o masă amorfă fungică localizată într-o cavitate pulmonară unică, cu dovadă serologică sau microbiologică pentru *Aspergillus spp.*, la un pacient imunocompetent. Simp-tomele sunt absente sau minime și nu prezintă evoluție radiologică timp de cel puțin 3 luni.

Aspergiloza pulmonară cronică cavitară (APCC) prezintă una sau mai multe cavități pulmonare (cu pereții groși sau subțiri), conținând unul sau mai multe aspergiloame sau material intraluminal neregulat, cu confirmare serologică sau microbiologică a prezenței *Aspergillus spp.*, cu simptome semnificative pulmonare sau sistemice și cu progresare radiologică (cavități noi, infiltrate pericavitare sau fibroză în creștere) observate pe parcursul a cel puțin 3 luni. În APCC netratată cavitățile pulmonare se extind, se contopesc, pot forma infiltrate perilezionale sau aspergiloame tranzitorii. Clinic este foarte dificil a diferenția aspergilomul simplu de aspergiloza pulmonară cronică cavitară sau de aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă, motiv care îndreptățește utilizarea termenului de aspergiloză pulmonară cronică. Tabloul clinic al tuberculozei pulmonare și al APC este asemănător, iar stabilirea diagnosticului necesită un șir de investigații bacteriologice și serologice. Confirmarea serologică a aspergilozei se face prin identificarea IgG anti-*Aspergillus* sau a precipitin-elor, care vor fi pozitive în circa 90% cazuri la persoanele cu aspergiloame detectate prin CT toracelui.

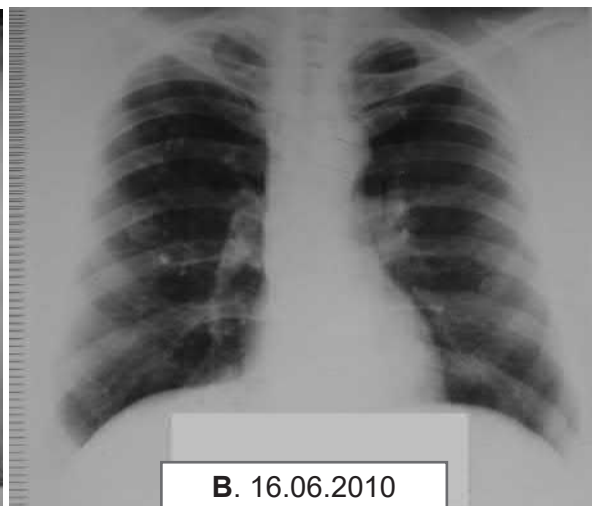
Pentru pacienții cu hemoptizii repetate sau amenințătoare de viață, chirurgia poate fi tratamentul cu-rativ prin evitarea extinderii leziunii și ameliorarea supraviețuirii. Cele mai frecvente intervenții chirurgicale la pacienții cu APC sunt lobectomiile, pulmonectomiile, cavernostomiile și toracoplastiile. Un succes mai mare se obține la pacienții cu o funcție pulmonară păstrată și leziuni localizate. La cei cu o funcție pulmonară compromisă, patologii pulmonare cronice severe asociate și la vârstnici este raportată o mortalitate și mor-biditate postoperatorie mai mare. APC histologic este caracterizată de inflamație cronică, necroză tisulară și inflamație granulomatoasă, dar fără invazie sau cu invazie minimă (*figura 5*). Hifele sunt mai des observate în interiorul cavităților, decât în parenchimul adiacent. Cavitățile pot fi unice sau multiple, cu peretele subțire sau gros. Îngroșarea pleurei este observată adeseori.

Administrarea terapiei antifungice sistemice durează minim 6 luni. Itraconazol sau voriconazol *per os* asigură în majoritatea cazurilor stabilizarea clinică a pacientului, prevenirea hemoptiziilor masive, fibrotizării și transformării APCC în APFC (în 60-70% din cazuri). Amfotericina B sau echinocandinele, ca terapie intravenoasă, pot fi utile la pacienții care nu tolerează sau sunt rezistenți la tratamentul de bază. Amfotericina B are un risc sporit de dezvoltare a insuficienței renale acute.

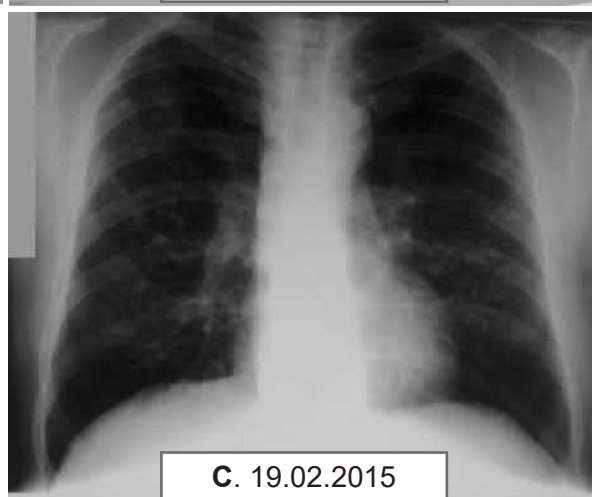




A. 16.09.2014

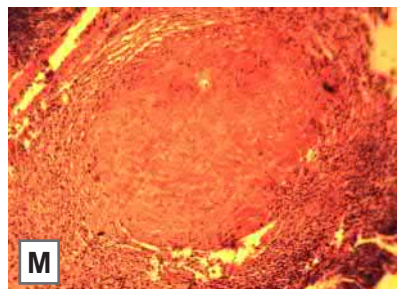
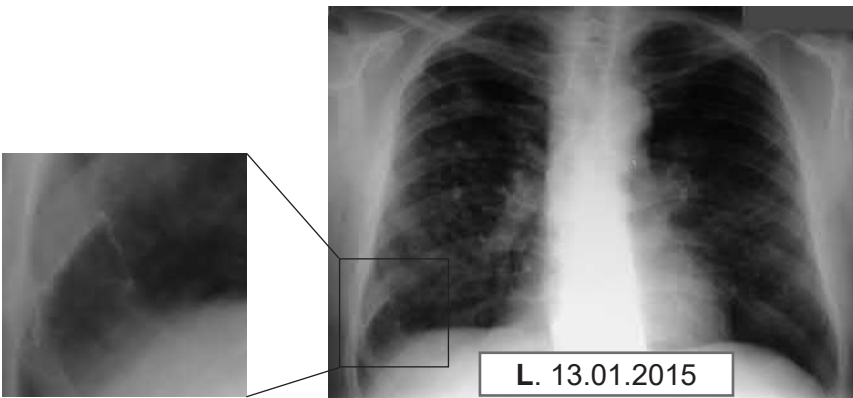
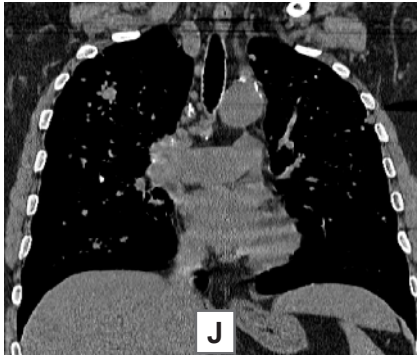
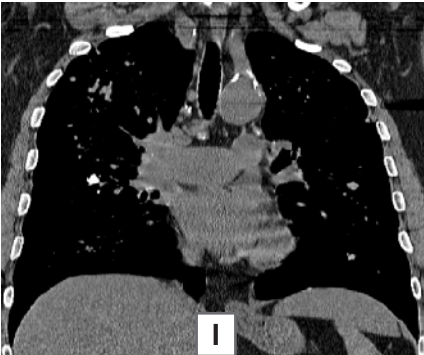
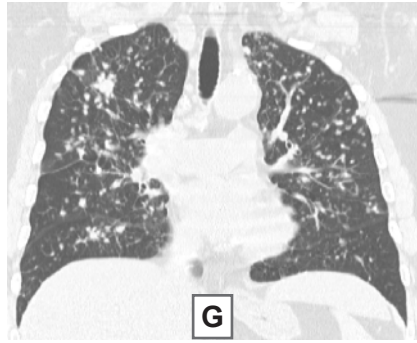
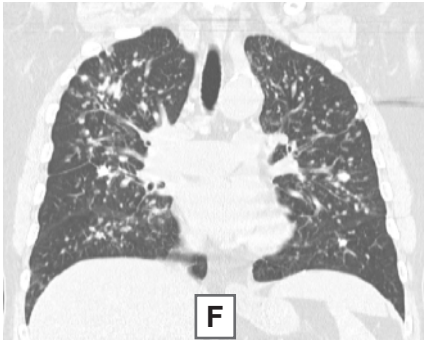
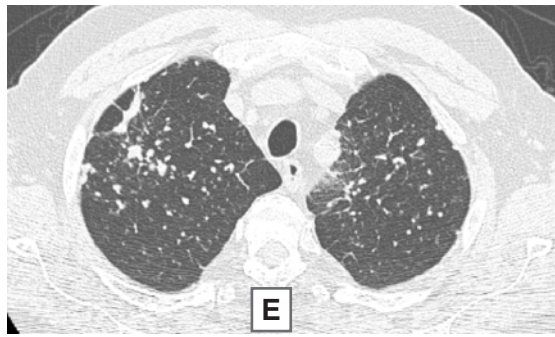
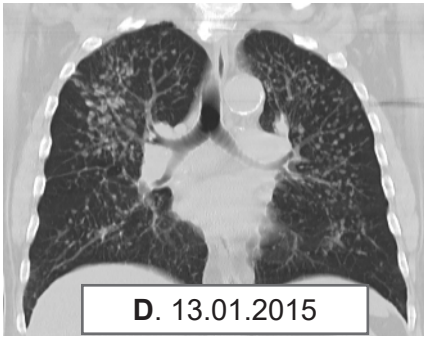


B. 16.06.2010



C. 19.02.2015

1. Care este *pattern*-ul imagistic prezentat în imaginile A-K?
2. Caracterizați leziunile imagistice identificate în imaginile D-K și formulați o listă de diagnostic diferențial funcție de distribuția acestora.
3. Identificați localizarea și geneza opacităților metalice din imaginea L.
4. Caracterizați piesa histologică din *figura M*, identificați nosologia și legătura acesteia cu tuberculoza.



1. *Pattern*-ul nodular.

2. Opacități nodulare de diferite dimensiuni, cu distribuție aleatorie, răspândite în câmpurile pulmonare superioare și medii, bilateral (o tendință de extindere mai mare pe dreapta). Volum pulmonar păstrat, unice zone de emfizem paraseptal apical pe dreapta. Pseudoplăci (aglomerări de noduli de-a lungul marginilor costale ce mimează plăcile pleurale - *figura E*) și adenopatie hilară și mediastinală cu calcificări în "coajă de ou" (*figura J*). Un calcinat în regiunea scizurii orizontale pe dreapta, care ar putea fi interpretat fie ca sechelă posttuberculoasă, dar și din calcificarea nodulilor silicotici.

3. Opacitățile metalice localizate în lobul inferior pe dreapta se datorează suturilor aplicate la efectuarea biopsiei pulmonare.

4. Silicoza. Piesa histologică prezintă nodul silicotic format dintr-o zonă centrală compusă din fibre de colagen așezate concentric și o zonă periferică formată din macrofage cu particule de pulbere fagocitate. De remarcat cristalele de siliciu ce apar sub forma unor fante optic goale la periferia nodulului.

TB poate precede, dar mai frecvent ea se grefează pe pneumoconiozele constituite. Incidența tuberculozei la bolnavii cu pneumoconioze este mai mare decât în populația generală, fapt datorat atât modificărilor la nivelul parenchimului pulmonar, cât și scăderii mecanismelor de apărare locală. Iritația continuă la nivel bronșic realizată prin prezența pulberilor minerale, determină diminuarea *clearance*-ului mucociliar și scăderea rezistenței la infecții (macrofagele prezintă o disponibilitate redusă pentru fagocitarea *M.tuberculosis*, fiind blocate sau distruse de particulele minerale).

*Caz clinic*

Pacient de 68 ani, pensionar, IMC 29 kg/m<sup>2</sup>, exfumător (IF 38 P/A), imunocompetent, cu istoric de TB tratată în copilărie, asimptomatic este identificat cu opacități nodulare multiple bilateral, tip miliar în septembrie 2014 (*figura A*) la un control radiologic profilactic. Indicată testarea microbiologică a sputei (microscopia BAAR, GeneXpert MTB/Rif, MGIT) pentru *M.tuberculosis*, care nu au confirmat reactivarea infecției. Efectuarea HRCT pulmonare și prezentarea arhivei imagistice (*figura B*) se reușește după 3 luni. La reevaluarea MRF din 2010 s-au identificat multiple opacități nodulare bilateral, cu predilecție pentru zonele centrale și câmpurile pulmonare superioare și medii, un calcinat pe dreapta. Pe radiografia din septembrie 2014 se atestă un număr mai mare de noduli și o extindere dimensională a acestora. Vizualizarea unui număr mai mare de noduli ar putea fi explicată prin calitatea filmului, cel din 2014 fiind subexpus, deoarece filmul din februarie 2015 creează impresia micșorării numărului nodulilor, deși imaginile de CT pulmonară prezintă, indubitabil, nodulații extinse, pe alocuri cu confluere și apariția maselor pulmonare. Concluzia imagistului asupra rezultatelor CT era de TB pulmonară.

Examenul obiectiv fără particularități, testele funcționale pulmonare cu volume normale, doar cu o diminuare ușoară a DLCO (66%). S-a efectuat biopsia pulmonară prin VATS cu indicația de diagnostic diferențial dintre sarcoidoză pulmonară și reactivare a TB. Morfologic confirmată silicoza pulmonară. Ulterior s-a revenit la anamneza profesională, aflând că lucrase la șlefuirea obiectelor de granit pe parcursul a 15 ani, dar ultimii 10 ani deja nu mai lucrează.

Cazul vine să ilustreze necesitatea colectării riguroase a anamneșticului la pacienții cu un sindrom radiologic interstițial sau diseminat și a corelației cu datele imagistice ce ar facilita diagnosticul diferențial și ar permite evitarea investigațiilor invazive.

*Comentarii*

*Pattern*-ul nodular este definit de prezența opacităților nodulare multiple cu diametrul maxim de 3 cm. Nodulii cu un diametru sub 1 cm se referă la micronoduli, iar cei peste 1 cm sunt denumiți adesea macronoduli.

Examinarea HRCT permite sistematizarea unui diagnostic diferențial funcție de dimensiunile nodulilor (mici, mari), aspectul lor (clar delimitat sau prost delimitat), atenuare (duri sau tip "sticlă mată") și distribuție (perilimfatică, centrolobulară, aleatorie). Distribuția perilimfatică vizează localizarea nodulilor de-a lungul suprafețelor pleurale, mai ales a scizurilor, a marilor artere și bronhii, a septurilor interlobulare și în regiunile

Distribuție	Extinderea mediastinoparietală	Extinderea craniocaudală	Semne asociate	Afecțiunea
Bilateral, uneori o prevalență mai mare pe dreapta	Tendință de a predomina în zonele posterioare	Preferențial zonele superioare și medii	Pseudoplăci, adenopatie hilară și mediastinală cu calcificări în "coajă de ou", opacități mai extinse, conglomerate parahilare	Silicoză
Bilateral simetric	Distribuție uniformă	Distribuție uniformă	Opacități tip sticlă mată difuze sau localizate, adenopatii mediastinale cu zone centrale de densitate joasă, posibil ram înmugurit	TB miliară
Bilateral, deseori simetric	Posibil subpleural	În special ariile inferioare	Noduli de diferite dimensiuni, ce pot excava sau calcifica, semnul vasului de alimentare, adenopatii mediastinale	Metastaze

centrolobulare. Distribuția centrolobulară caracteristic respectă zona subpleurală (cei mai periferici noduli situați la distanță de 5-10 mm de suprafața pleurei). Nodulii fiind legați de structurile din centrul lobulilor, apărând, în special, cu căile aeriene mici (răspândirea endobronșică infecțioasă sau tumorală). Frecvent poate apărea asociată cu un aspect de "ram înmugurit", care traduce bronșiole centrolobulare dilatate umplute cu exsudat mucopurulent. Distribuția aleatorie nu respectă structurile pulmonare, interesând și suprafața pleurală. Distribuția aleatorie se întâlnește în miliara tuberculoasă, metastaze și silicoză; unele particularități de distribuție și semne asociate (*tabelul*) pot fi utile în diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni.

Silicoza este o pneumoconioză produsă prin inhalarea prelungită de pulberi cu concentrații mari de particule de bioxid de siliciu liber cristalin ( $\text{SiO}_2$ ) cu diametrul sub  $5 \mu\text{m}$ , cu o concentrație peste 40 particule/ $\text{cm}^3$  aer. Timpul de expunere profesională până la apariția silicozei simple este de aproximativ 15 ani, iar la tuneliști și muncitorii cu materiale abrazive boala se poate dezvolta și în 3 ani. Pacienții cu o formă ușoară a bolii pot fi asimptomatici, iar în stadiile avansate vor fi prezente semnele de insuficiență respiratorie, în cazul expunerii la fumul de țigară se vor atesta și semne de bronșită și emfizem. La fel, pot exista pacienți complet asimptomatici, în pofida prezenței leziunilor imagistice extinse. În funcție de evoluție se disting forma cronică clasică, forma subacută și forma acută de silicoză.

Particulele de siliciu inhalate sunt fagocitate de macrofage, declanșând un proces inflamator și fibroză progresivă prin stimularea fibroblastelor. Acumularea progresivă a fibrelor de collagen condiționează formarea nodulilor silicotici.

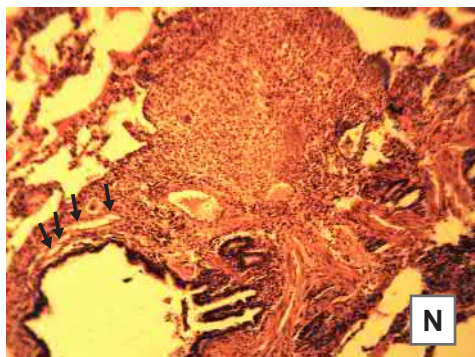
Macroscopic, plămânii afectați de silicoză apar mai indurați, hiperpigmentați, cu aderențe fibroase pleurale în lobii superiori, gaglioni hilari calcificați. Microscopic, leziunea elementară este nodulul silicotic, care are localizare perivasculară peribronșiolară (*figura N*) și este format din zona centrală cu fascicule concentrice, eventual, și particule de  $\text{SiO}_2$ , și zona periferică (*figura M*) alcătuită din fibroblaste, macrofage pigmentate, plasmocite, mastocite, fibre de reticulină.

Diagnosticul diferențial va include:

- TB și alte micobacterioze - granuloame cu cazeificare cu celule gigante multinucleate; sunt prezente micobacterii, lipsesc macrofagele pigmentate și depozitele de collagen cu distribuție concentrică;
- sarcoidoza - granuloame epitelioidoide noncazeificante, cu celule gigante multinucleate și distribuție perilimfatică. Lipsesc macrofagele pigmentate, număr mare de fibroblaști și distribuția concentrică;
- alte granuloame infecțioase - prezența necrozei și a neutrofilelor, izolarea agentului etiologic.

Printre modificările de laborator pot fi majorarea complexelor imune circulante, a factorului reumatoid, gama globulinelor și ANCA.

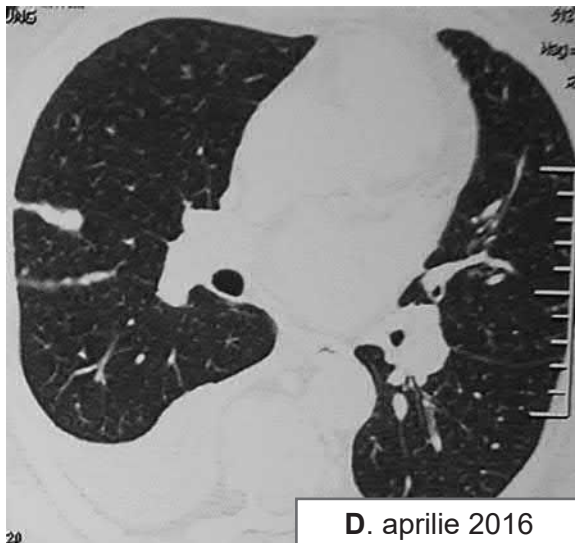
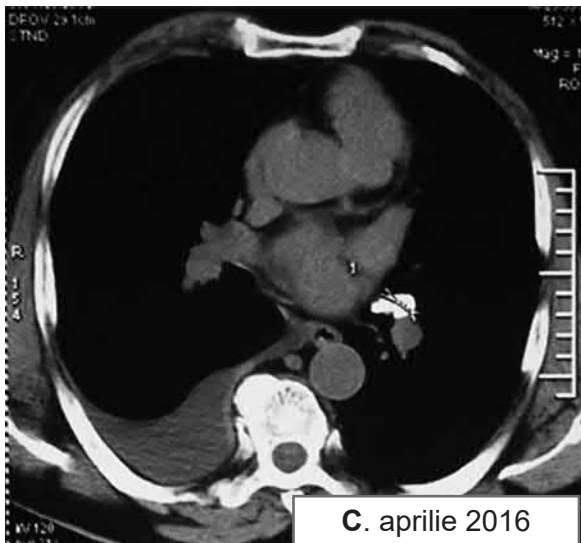
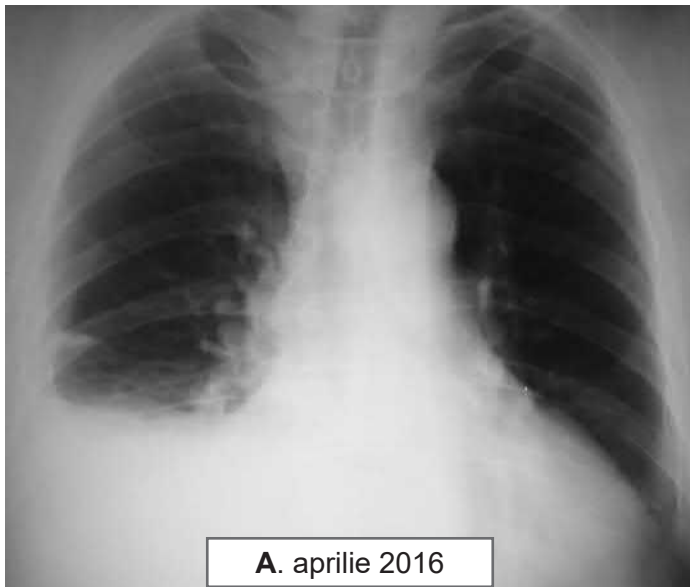
Diagnosticul se bazează pe aspectul radiologic înalt sugestiv la persoanele cu anamnezic profesional de expunere la pulberi de siliciu. Rareori, se recurge la diagnostic invaziv cu biopsie pulmonară, atunci când lipsește anamnezicul clar de expunere sau aspectul imagistic este atipic.



N - Noduli silicotici localizați perivascular peribronșioar, cristale de siliciu ce apar sub forma unor fante optic goale (săgeți).  
(Din colecția profesor Ion Haidarî)

Silicotuberculoza este diagnosticată în prezența tuberculozei active la un pacien cu silicoză. Asocierea acestor boli este cunoscută de mult timp (în Germania silicotuberculoza a fost inclusă pe lista bolilor profesionale încă din 1929). Într-un studiu efectuat în scopul identificării tuberculozei printre pacienții cu silicoză în 2008, au constatat că riscul de a dezvolta TB activă era de la 2,8 până la 39 de ori mai mare, în funcție de stadiul de silicoză. Studiile recente au demonstrat că nu doar silicoza amplifică riscul dezvoltării tuberculozei active, dar și pacienții care au suportat tuberculoză au un risc mai mare de a dezvolta silicoză în cazul expunerii la pulbere de siliciu.





1. Descrieți modificările imagistice din *figurile A-D* la un pacient de 72 ani fără istoric de tuberculoză.
2. Ce diagnostic sugerează îngroșarea nodulară a pleurei?
3. Numiți investigațiile suplimentare necesare.

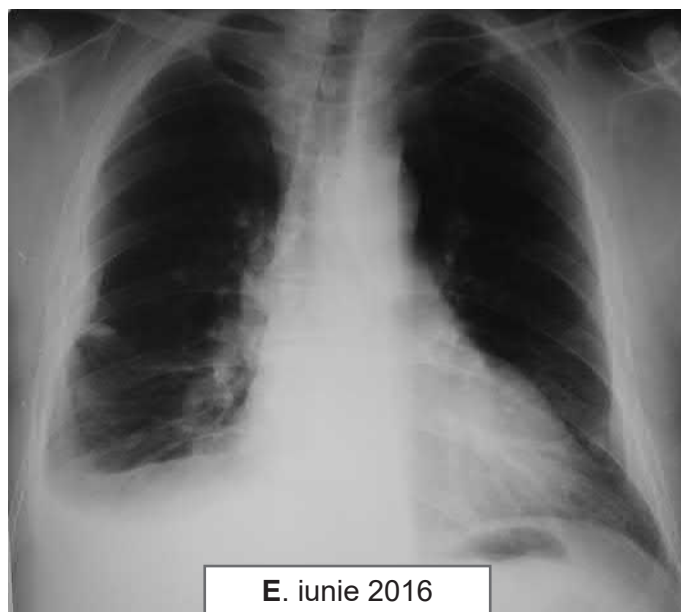
1. *Figurile A și B.* Colecție lichidiană pleurală pe dreapta, până la coasta a 5-a, îngroșarea pleurei interlobare. *Figurile C, D.* Calcifierea GL hilari bifurcaționali pe stânga până la 11 mm, îngroșare nodulară difuză a pleurei, în hemitoracele drept revărsat pleural mare, omogen, cu densitatea +5 UH și fâșie până la 34 mm.

2. Îngroșările nodulare ale pleurei sunt înalt sugestive pentru afectarea malignă din mezoteliom pleural sau metastaze dintr-o malignitate extrapleurală. Suspiciunea privitor la etiologia malignă a afectării pleurale crește odată cu prezența îngroșărilor peste 1 cm, îngroșarea concentrică și implicarea pleurei mediastinale.

3. Testele recomandate vor ținti infirmarea/confirmarea leziunii maligne a pleurei, prin biopsie pleurală (de preferat prin toracoscopie video asistată) și examenul probelor bioptice prin teste imunohistochimice specifice, inclusiv pentru mezoteliom (citokeratin, vimentin, calretinin). Testele imagistice, precum RMN sau PET CT, vor fi recomandate pentru aprecierea extinderii bolii (stadializarea procesului malign). Prezența calcinatelelor ganglionare va impune excluderea infecției tuberculoase reactivată prin examenul microbiologic al speci- menelor de lichid pleural și, eventual, spută.

### Caz clinic

Pacient 72 ani, ex-fumător de 20 ani, IF 25 P/A, se prezintă cu tuse seacă periodică, dispnee la efort fizic moderat (mMRC 2) și astenie pronunțată. Debut insidios de 3 luni cu tuse seacă și subfebrilitate, trata- ment ambulator cu cefalosporină generația I timp de 10 zile, cu efect pozitiv, fără a efectua radiografia cutiei toracice. De o lună apare tusea, dispneea, disconfortul toracic pe dreapta. Pentru o perioadă de 8 zile a fost internat în spitalul raional cu diagnosticul de pneumonie complicată cu pleurezie și tratat cu antibiotice, fără involuție radiologică.



Prelevatele repetate pentru *M.tuberculosis* (2 din spută, 8 din lichidul pleural și unul din SAB) au fost negative, dar s-a stabilit diagnosticul de pleurezie tuberculoasă, ținând cont de caracterul limfocitar al lichidului pleural, sechelele posttuberculoase (calcificări ganglionare masive) și lipsa evoluției pozitive pe fondal de antibioticoterapie nespecifică. A fost inițiat tratamentul antituberculos de linia I, cu toleranță medicamentoasă bună, dar cu persistența epanșamentului pleural și modificărilor radiologice după două luni de tratament anti- tuberculos (*figurile E și F*). S-a efectuat pleurotomie cu biopsia pleurei, fiind depistat mezoteliomul.

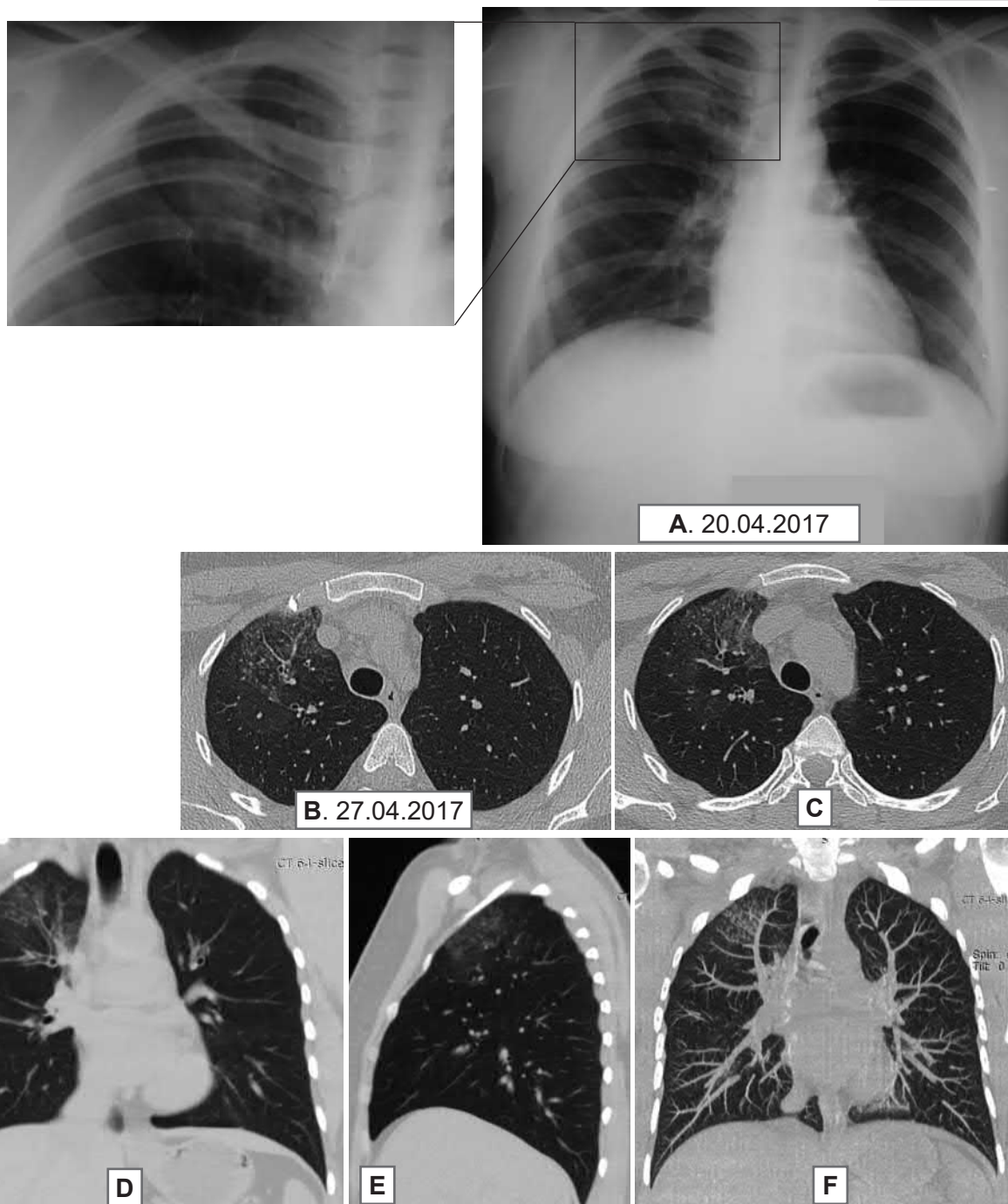
### *Comentarii*

Mezoteliomul este o tumoare pleurală rară asociată cu expunerea la azbest. Reprezintă 5-25% din tumorile pleurale maligne. Clinic pacienții se prezintă cu semne de colecție pleurală lichidiană. Manifestările radiologice sunt nespecifice: revărsat pleural (95% cazuri, poate fi unica manifestare); îngroșare pleurală lobulată toracică și mediastinală; hemitoracele, de regulă, micșorat (rareori, poate fi mărit datorită acumulării masive de lichid); plăci pleurale în hemitoracele afectat.

Tomografia computerizată sau prin RMN permite aprecierea implicării peretelui toracic, diafragmului și a mediastinului, în funcție de care se decide necesitatea tratamentului chirurgical. Aspecte tomografice sugestive pentru mezoteliom sunt distribuția gravitațională (tumoarea este mai groasă în regiunea bazală), plăci pleurale controlaterale (10%); afecțiunea nodulară dificilă de evaluat, tinde să se extindă de-a lungul acului sau a tubului de drenare (20%), în cazurile de metastazare hepatică se poate observa calcificarea hepatică difuză.

Confirmarea diagnosticului impune biopsierea pleurei cu examen histopatologic și imunohistochimic. Bateria de teste imunohistochimice trebuie să includă și teste de confirmare a mezoteliomului, dar și de excludere a adenocarcinomului.

Tratamentul include pleuroectomie, chimioterapie adjuvantă, radioterapie. Pronosticul este rezervat, cu o supraviețuire în mediu, fără tratament, de 4-12 luni.



1. Descrieți modificările radiografice prezente în *figura A*.
2. Enumerați o listă de nosologii, care pot determina leziunile imagistice identificate în figurile B-F.
3. Ce tip de reconstrucție este prezentată în *figura F* și care este rolul acesteia?

1. Opacitate de intensitate subcostală, neomogenă, cu limite imprecise, însoțită de nodulație fină în lobul superior pe dreapta.

2. Modificările CT sunt în favoarea unei bronșiolite infecțioase, fiind prezent un *pattern* nodular: noduli centrolobulari cu distribuție tip "ram înmugurit". Cele mai importante nosologii caracterizate de prezența *pattern*-ului "ram înmugurit" sunt prezentate în tabel.

3. Reconstrucția tip proiecții de intensitate maximă (MIP - *maximum-intensity projection*) se pot utiliza pe achizițiile HRCT cu un pas de 8,0 mm (grosimea secțiunilor). Imaginile MIP amplifică detectarea nodulilor pulmonari mici (sub 7 mm) datorită îmbunătățirii vizualizării vaselor periferice și a orientării spațiale, ceea ce facilitează aprecierea distribuției anatomice a nodulilor (perilimfatică, aleatorie, centrolobulară), având un rol important în diagnosticul diferențial.

### Caz clinic

Pacientă de 36 ani, originară din Moldova, ultimii 10 ani locuiește în Italia, (casnică, având în îngrijire 2 copii mici), neagă contact cu pacienți cu tuberculoză, venită în vizită de familie în Moldova de 10 zile. Se adresează la medicul de familie pentru o tuse uscată persistentă de o săptămână, inclusiv nocturnă. Fără manifestări ale sindromului de impregnare infecțioasă. În hemogramă doar majorarea VSH la 19 mm/h. La radiografia toracelui s-a determinat o opacitate de intensitate subcostală, neomogenă, cu limite imprecise, însoțită de nodulație fină în LSD (*figura A*). Medicul imagist, fără dubii, încadrează leziunile în TB pulmonară (*figura G*). Microscopia sputei la BAAR negativă, cultura MGIT (în lucru), GeneXpert MTB/Rif neefectuat. Medicul ftiziopneumolog indică tratament cu amoxicilină protejată cu acid clavulanic 2 g/zi *per os*, dar atenționează că diagnosticul va fi de TB. Pacienta s-a alertat de eventuale restricții la plecarea din țara. La 7 zile de tratament antibacterian efectuată HRCT pulmonară (*figurile B-E*), care a identificat în LSD doar opacități tip "sticlă mată", însoțite de un *pattern* nodular: noduli centrolobulari cu distribuție tip "ram înmugurit". Modificările CT în favoarea unei bronșiolite infecțioase au servit ca bază pentru ca medicul ftiziopneumolog să insiste pe etiologia tuberculoasă, cu inițierea cât mai rapidă a tratamentului antituberculos. Consultată de pneumolog din altă clinică (efectuat și testul GeneXpert MTB/Rif din spută - negativ), s-a decis continuarea tratamentului antibacterian cu macrolid încă pentru 12 zile, fiind suspectată o pneumonie cu bronșiolită cauzată de germeni atipici. După 12 zile se repetă radiografia toracelui în 2 incidente (deja în Italia), care constată dispariția completă a opacităților (*figurile H, I*).

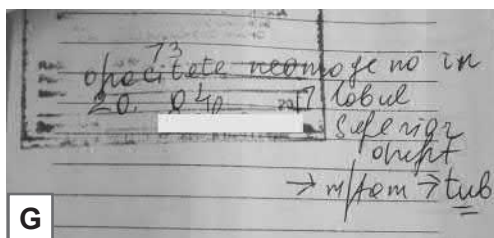
### Comentarii

Similitudinile clinicoradiologice ale tuberculozei pulmonare și pneumoniei pot determina dificultăți de diagnostic diferențial, în special în cazurile cu bacteriologie negativă. În condițiile epidemiologice actuale TB pulmonară poate prezenta și o evoluție "pseudopneumonică", cu predominarea manifestărilor clinice de

Diagnosticul diferențial al *pattern*-ului tip "ram înmugurit"

	Entități
Frecvent întâlnite	- bronșiolita infecțioasă (în special bacteriană, tuberculoza și NTM) - aspirația - fibroza chistică - bronșiectazii - banbronșiolite
Mai puțin frecvente	- ABPA - carcinom bronșioalveolar - pneumonita organizantă - bronșiolita foliculară (în cadrul artritei reumatoide, bolii Sjögren, HIV)
Mimează leziuni bronșiolare în lipsa acestora (leziuni nonbronșiolare sau nonperibronșiolare)	- sarcoidoza - extinderea limfangitică a tumorii - microangiopatie trombotică tumorală





G



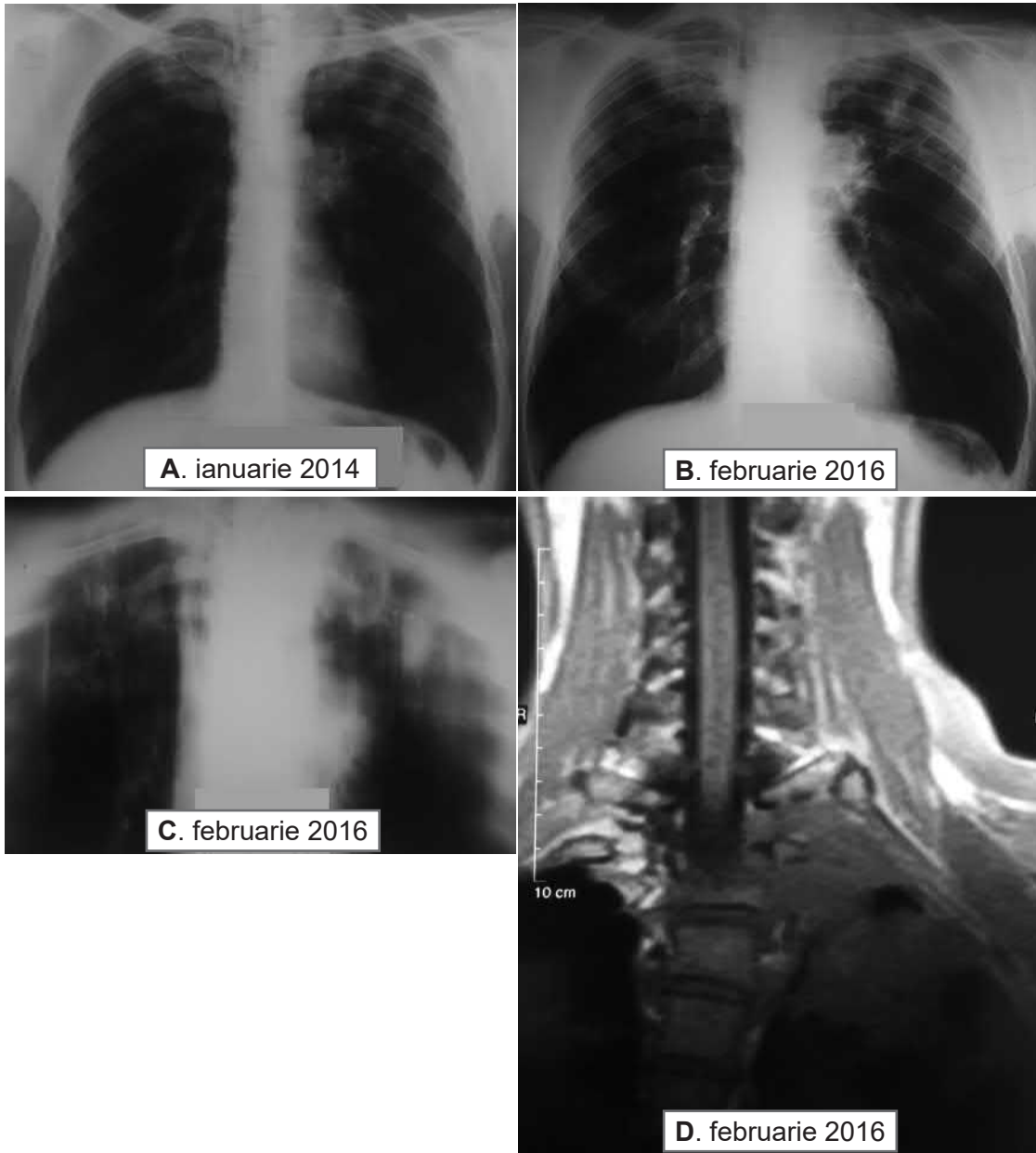
impregnare infecțioasă și bronhopulmonare, iar lipsa efectului la tratamentul antibacterian impune metode suplimentare de confirmare bacteriologică a infecției tuberculoase sau chiar biopsii pulmonare. Examenul radiologic este esențial atât în diagnosticul tuberculozei, cât și al pneumoniei, însă deseori manifestările comune, cu un tablou infiltrativ interstițial asociat cu semne de bronșiolită, creează confuzii, ca și în cazul prezentat. Medicii, fiind vigilenți pentru a nu omite infecția cu *M.tuberculosis*, mai rar admit diagnosticul de pneumonie cauzată de virusuri, agenți atipici, pneumococ (care au o evoluție naturală mai lentă, cu resorbție incompletă a infiltratului inflamator la 7-10 zile de tratament antibacterian).

Bronșiolita reprezintă afectarea celor mai mici ramificații ale arborelui bronșic. Aspectele bronșiolitei sunt diferențiate prin examinări HRCT:

- bronșiolita acută infecțioasă – cauzată, în special, de virusuri, micoplasme sau clamidii; evidențiază mici noduli centrolobulari, net delimitați, cu imagini ramificate de tip "ram înmugurit" (dilații bronșiolare cu conținut mucopurulent), zone de atenuare sporită cu aspect de "sticlă mată" și zone de hiperinflație (*air-trapping*), vizibile în faza expiratorie;

- bronșiolitele non-infecțioase evoluează cronic; au aspect asemănător, însă nodulii centrolobulari au contur șters (prost delimitați); se mai observă și îngroșări ale pereților bronșici, eventual, se asociază cu atingerea interstițiului, care uneori poate evolua până la fibroză intralobulară cu aspecte de emfizem și "fagure de miere";

- bronșiolita obliterantă; semnul pregnant este fenomenul de *air-trapping* evidențiat în faza expiratorie (zonele normale au densitate crescută, iar zonele afectate au aceeași densitate ca și în inspir), la care se adaugă și modificarea vascularizației, care este diminuată în zonele afectate, cu dilatări ale arterelor în zonele neafectate (aspect "în mozaic").



1. Caracterizați leziunile pulmonare din *figura A* și dinamica radiologică la 2 ani (*figurile B și C*) la un pacient de 48 ani, fumător, cu istoric de migrație de muncă.
2. Descrieți modificările observate la tomografia prin RMN (*figura D*).
3. Ce reprezintă tumoarea Pancoast?

1. Radiografia toracelui în incidență postero-anterioară. Bilateral, în S<sub>1-2</sub> prezente opacități nodulare și infiltrații polimorfe ca intensitate și dimensiuni. Hilul stâng dilatat, indurat, deplasat cranial. Traheea deplasată spre dreapta. În *figurile B, C* constatăm mărirea dimensiunilor și numărului opacităților și omogenizarea hilului stâng.

2. Formațiune de volum de apex pulmonar pe stânga, asociată cu limfadenopatie importantă cervicalbazală și subclaviculară.

3. Tumoarea Pancoast reprezintă cancerul pulmonar cu localizare în apex și cu invazie locală (în pleura parietală, mușchi, coastele superioare, vertebrele toracice, vasele subclaviculare, plexul brahial), asociată cu dureri, disfuncții neurologice și vasculare.

#### *Caz clinic*

Pacient 48 de ani, fumător înrăit (IF 60 P/A), cu istoric de migrație de muncă în Federația Rusă, fiind investigat radiologic cu ocazia unui control profilactic (*figura A*), a fost îndrumat la pneumolog pentru leziunile pulmonare depistate. Considerând starea generală satisfăcătoare și lipsa acuzelor, pacientul a refuzat examinările ulterioare. Peste aproximativ 2 ani se prezintă cu dureri sâcâitoare cervicobrahiale pe stânga și tuse cu expectorații mici. Examenul obiectiv (*figura E*) a stabilit ptoza palpebrală pe stânga, edemul hemifetei stângi și adenopatia cervicală și supraclaviculară pe stânga (GL cervicali posteriori și supraclaviculari duri, dureroși și neaderenți, cu dimensiuni de la 0,3 până la 1,5 cm). Examenul sputei prin microscopie BAAR și Xpert MTB negative.

Afectarea pulmonară apicală și anamneza de migrație au impus diagnosticul de TB pulmonară cu inițierea tratamentului standard pentru TB sensibilă (HREZ). Cu toate acestea, s-a insistat pe prelevări repetate de spută și spălături alveolobronșice, care au fost negative pentru *M.tuberculosis* (BAAR, Xpert MTB culturi MGIT), pentru celulele atipice și pentru microflora nonmicobacterană. Ultrasonografia cervicală a confirmat un pachet de GL hiperplaziate (12-17 mm) cu compresie pe vena jugulară internă stângă. Biopsia transbronșică a stabilit diagnosticul final de adenocarcinom.



#### *Comentarii*

Infecțiile pulmonare, în special tuberculoza, și cancerul bronhopulmonar sunt în capul listei în diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare apicale. Cancerul bronhopulmonar apical cu invazia țesuturilor adiacente este cunoscut sub denumirea de tumoră Pancoast. Invazia plexului brahial, în special a ganglionului stelat, determină sindromul Pancoast-Tobias manifestat prin: durere în regiunea centurii scapulare cu iradiere în axilă, scapulă și braț; atrofia musculaturii brațului și antebrasului; sindrom Horner (ptoza, mioză și enoftalm-

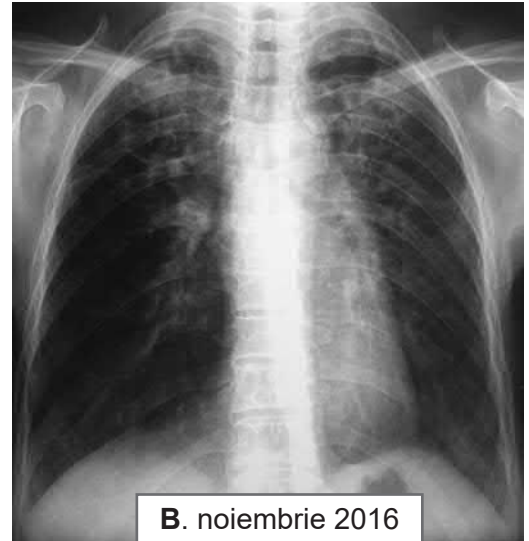
ie). Cel mai frecvent, histologic este un carcinom pulmonar fără celule mici, cu toate că și cancerul pulmonar cu celule mici, precum și alte variante histologice de tumori, pot produce acest sindrom. De obicei, debutează prin dureri în centura scapulară, eventual cu iradiere în axilă și pe traiectul nervului ulnar, astfel că, uneori pacienții sunt diagnosticați eronat și tratați pentru artrita sau bursita articulației umărului.

HRCT toracică suplinește informațiile obținute la radiografia toracelui prin aprecierea extinderii tumorii, prezența altor noduli pulmonari sau a adenopatiei. RMN toracică este considerată superioară HRCT în aprecierea extinderii tumorii în structurile neurovasculare adiacente (plex brahial, coloana vertebrală sau vene subclaviculare) și implicării pleurale. Fibrobronhoscopia este testul diagnostic de primă intenție în tumorile apicale cu o rată de succes de 50%. Puncția-biopsie transtoracică poate stabili diagnosticul în până la 90% cazuri, chiar și în cazurile FBS negative.

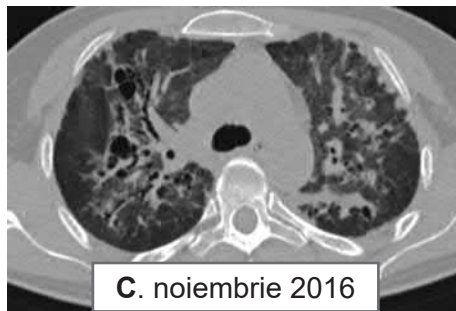
Pronosticul în sindromul Pancoast-Tobias este dependent de stadiul tumorii. Aproximativ o treime din pacienți au metastaze în momentul stabilirii diagnosticului. Ca factori de pronostic nefavorabil sunt descriși prezența sindromului Horner, afectarea GL mediastinali, rezecții pulmonare incomplete, afectarea GL supraclaviculare și invazia tumorală a corpurilor vertebrale.



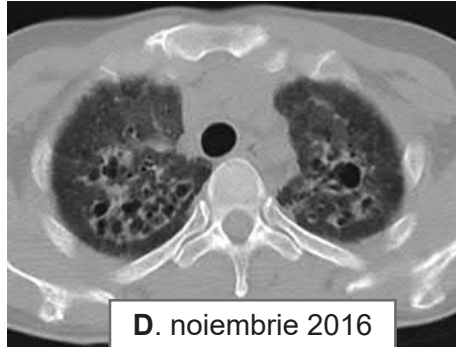
A. noiembrie 2016



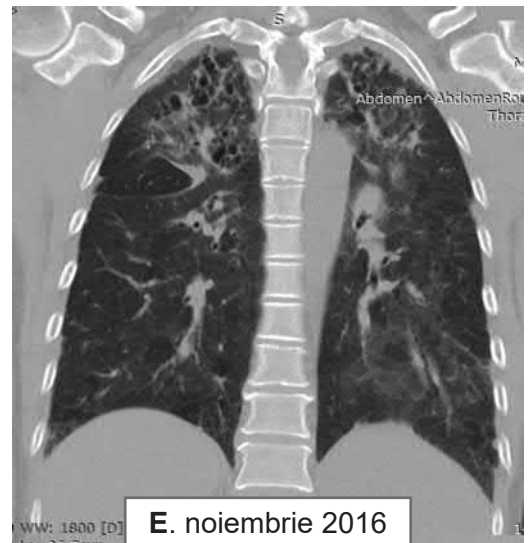
B. noiembrie 2016



C. noiembrie 2016



D. noiembrie 2016



E. noiembrie 2016

1. Ce modificări observați la radiografie și la CT toracică?
2. În contextul acestui tablou imagistic, ce boli veți suspecta la o pacientă de 49 ani cu dispnee, tuse productivă cu spută seromucoasă, episoade de febră și frisoane?
3. Ce investigații suplimentare considerați necesare?



1. Radiografia toracelui atestă bilateral în lobii superiori opacități nodulare intense și zone de hipertransparență, pe fondalul modificărilor fibrotice cu indurația și tracțiunea cefalică a hilurilor pulmonare. Tomografia computerizată pune în evidență în lobii superiori modificări fibrochistice, cu sectoare de "fagure de miere", cu bronșiectazii chistice și cilindrice, bronșiile cu pereții îngroșați. Bilateral pe toată aria pulmonară noduli centrolobulari, opacități în "sticlă mată" cu distribuție mozaică.

2. Pneumonita prin hipersensibilitate cu evoluție cronică, micobacteriozele, bronșiectaziile, eventual secundare, posttuberculoase, asociate cu bronșiolită.

3. Examen microbiologic al sputei (pentru bacterii, fungi, micobacterii), IgG (precipitine) la factorii de expunere suspecți, bronhoscopia cu LBA, raportul CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> în LBA, testarea funcțională pulmonară.

### Caz clinic

Casnică cu vârsta de 49 ani, cu istoric de tuberculoză BAAR pozitivă la vârsta de 22 ani, tratată timp de 2 ani. Scoasă din fișierul de observație după 5 ani de la vindecarea TB. La vârsta de 46 ani face ocazional o radiografie toracică (*figura F*), care pune în evidență opacitățile preponderent nodulare în lobii superiori, asociate de modificări cavitare, fibrotice. Modificările radiologice au fost încadrate în tuberculoza infiltrativă în segmentele 1-2 bilateral, complicată cu destrucție, fără identificarea *M.tuberculosis*. A urmat medicație antituberculoasă după categoria (3HREZ + 2S/4HRE). Lipsa dinamicii pozitive la radiografia toracelui după finalizarea tratamentului a impus evaluarea prin HRCT toracică (*figurile G, H*), modificările fiind interpretate ca și sechele posttuberculoase. Funcțional prezenta restricție (FVC 76%, VEMS 70%, indicele Tiffneau 80%), cu factorul de transfer scăzut (DLCO 51%).

După 3 ani pacienta revine din cauza dispneei progresive, cu tuse cu spută seromucoasă, episoade febrile, frisoane. La examenul obiectiv normoponderală, cu crepitante bilateral. SaO<sub>2</sub> 95% în repaus, însă la testul de efort desaturează la 89%. Statut HIV negativ. Funcțional a fost constatată progresarea tulburărilor restrictive (FVC 54%, VEMS 59%, indicele Tiffneau 93%, TLC 83%, RV 176%) cu factorul de transfer mult scăzut (DLCO 19%).

La HRCT toracică (*figurile C-E*) bronșiectaziile s-au extins ca număr și dimensiuni, s-au extins ariile cu noduli centrolobulari și "sticlă mată". Lichidul LBA cu o citoză normală (1,2 x 10<sup>6</sup> /ml, cu 12% limfocite).

Suplimentar la datele anamnestice s-a constatat că pacienta este crescătoare de porumbei, iar simptomele se agravează după contactul cu păsările. Sensibilizarea la penele și dejecțiile porumbeilor a fost confirmată prin titrul mult sporit de precipitine (IgG specifică în ser peste 200 UI/ml). A fost inițiată corticoterapia în doza de 0,75 mg x kg-corp, cu scădere treptată după 8 săptămâni. Recomandată evitarea expunerii la antigenelor porumbeilor.

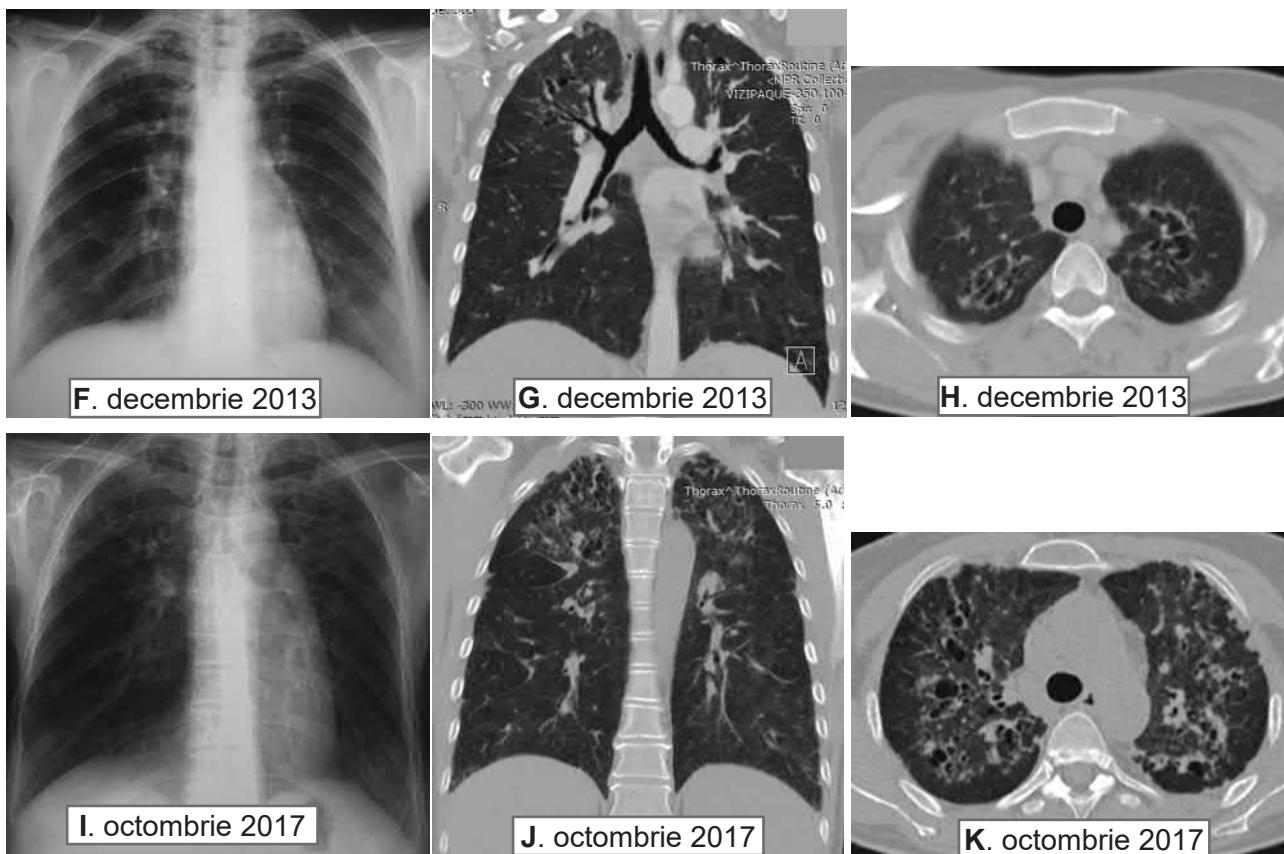
Pe fondalul tratamentului steroidian pacienta a prezentat ameliorare clinică importantă, însă modestă funcțional (FVC 70%, TLC 82%, DLCO 36%) și fără restabilirea defectului imagistic (*figurile I-K*).

### Comentarii

Pneumonita de hipersensibilitate, cunoscută și ca alveolita alergică extrinsecă, definește răspunsul imun exagerat, la indivizi susceptibili, la inhalări repetate de pulberi organice, tradus prin inflamația parenchimului pulmonar. PH este o patologie pulmonară care poate fi sau nu acompaniată de manifestări sistemice (febră sau pierdere ponderală).

Identificarea antigenelor și excluderea lor este esențială în managementul pacienților cu PH. Agenții etiologici sunt multipli, pot fi afectați atât copiii, cât și adulții. Diagnosticul necesită un înalt nivel de suspiciune și impune o abordare multidisciplinară prin dificultățile de diagnostic diferențial. IgG serice specifice pentru alergenul suspectat trebuie activ căutate; pot fi prezente și la indivizii asimptomatici expuși, dar și fals-pozitive în cazurile cronice, astfel, prezența precipitinelor serice indică doar expunerea. Nu sunt însă disponibile teste validate pentru toate tipurile de antigene sau substanțe, la care pot fi expuși pacienții. Testele de provocare inhalatorii sunt rezervate centrelor de cercetare.

Pattern-ul restrictiv la testele funcționale, limfocitoza în LBA și titrul crescut al precipitinelor serice în

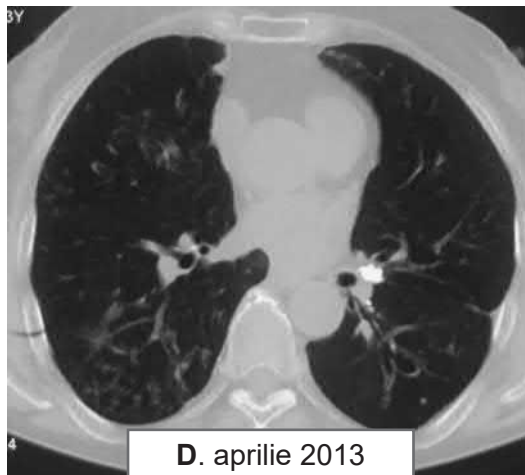
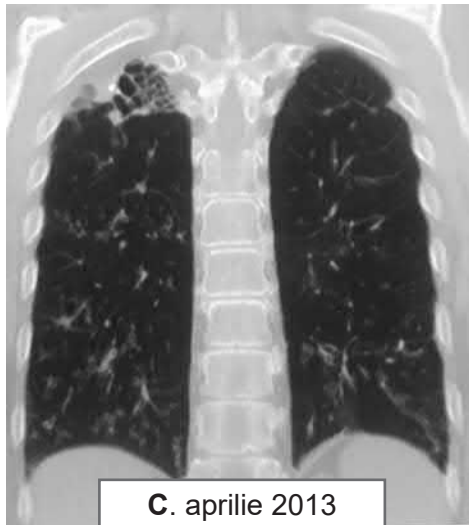
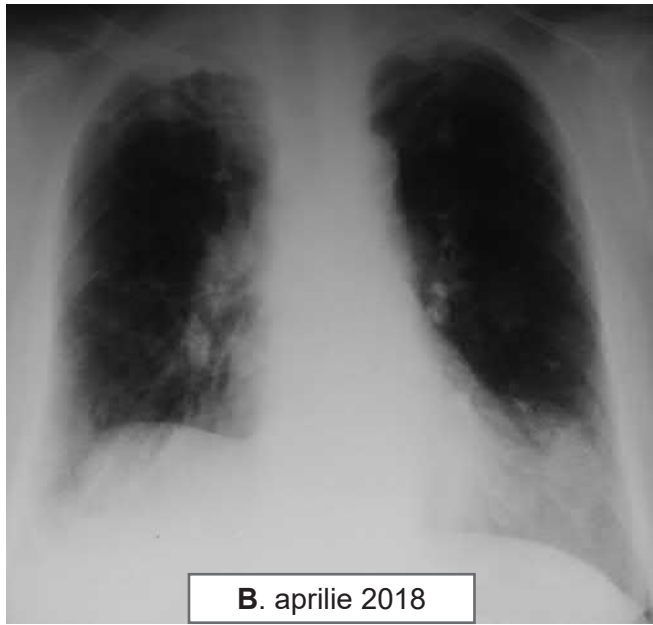


contextul modificărilor imagistice argumentează diagnosticul de PH și tratamentul steroidian. De menționat, că în formele cronice de PH limfocitoza LBA poate fi nesemnificativă, fapt observat și în cazul pacientei prezentate. Un rol important diagnostic îl are raportul  $CD_4/CD_8$  scăzut (sub 1) în LBA. Variat este și răspunsul la corticoterapia sistemică: de la unul bun în formele acute și subacute, până la unul foarte modest în formele cronice.

Conform registrelor de pneumopatii interstițiale difuze din unele țări europene, PH ar reprezenta 4-15% dintre toate pneumopatiile interstițiale difuze. Totuși, incidența și prevalența sunt dificil de estimat cu precizie, multe cazuri rămânând nediate diagnosticate, inclusiv și din lipsa unor criterii uniforme. Prevalența variază în diferite regiuni sau țări, în funcție de activitățile sau *hobby*-urile individuale. Se estimează că 1-9% dintre fermierii expuși la fungii din fânul mucegăit vor dezvolta "plămânul fermierului" și 6-20% dintre cei expuși la pene și dejecții de păsări vor dezvolta "plămânul crescătorului de păsări".

Într-o țară cu incidență mare a tuberculozei, o adevărată provocare sunt modificările imagistice apicale (în "fagure de miere") din PH cronică, care în lipsa examenului prin HRCT, mimează leziunile infiltrativ-destructive din tuberculoză.

Diversitatea leziunilor imagistice în PH, dificultățile de identificare a alergenilor și de evitare a lor, precum și multiplele efecte adverse ale tratamentului corticosteroidian prezintă reale dificultăți în managementul acestor pacienți.



1. Descrieți modificările pulmonare din *figurile A, C, D* la o pacientă de 67 ani cu artrită reumatoidă sub tratament cu corticosteroizi sistemici de peste 30 ani.
2. Care este etiologia mai probabilă a nodulilor pulmonari?
3. Cum este afectat aparatul respirator în cadrul acestei boli de sistem?

1. Noduli pulmonari multipli, subpleurali și centrolobulari, preponderent LID, cirotizarea LSD, bronșiectazii cilindrice bilaterale, calcificări în parenchimul pulmonar și ganglioni limfatici, aderențe pleurale, lipomatoza mediastinală, elevarea hemidiafragmului pe dreapta.
2. Tuberculoza, artrita reumatoidă (noduli pulmonari reumatoizi).
3. Afectarea pleurei (îngroșări pleurale, pleurezie, empiem), noduli reumatoizi pulmonari, bronșiolită obliterantă, bronșiectazii, vasculită pulmonară, hemoragie pulmonară alveolară, pneumopatie interstițială (mai frecvent NSIP sau UIP), amiloidoză, infecții respiratorii.

#### *Caz clinic*

Pacientă de 69 ani, cu istoric de tuberculoză pulmonară la vârsta de 19 ani și recidivă prin MBT pansensibilă la 64 ani (*figurile A, C, D*), cu tratamentul antituberculos de 8 luni. Pacienta aflată în corticoterapie permanentă pentru artrita reumatoidă diagnosticată la vârsta de 26 ani.

Se adresează la pneumolog cu dispnee în repaus, tuse cu spută purulentă (50 ml/24 ore), cefalee, astenie marcată, disurie, toate agravate de 2 săptămâni. În 2013 confirmate tomografic bronșiectazii secundare bilaterale, tratament de fond neregulat cu inhalator salbutamol și fenoterol, dar cu tehnică încorectă de administrare, exacerbari frecvente (3-4 ori/an).

Obiectiv, se determină deformări la nivelul articulațiilor mici ale membrilor superioare și inferioare (*figurile E și F*) cu anchiloze ce compromit funcția articulară.

Radiologic, (*figura B*) bilateral în S<sub>1-2</sub>S<sub>6</sub> calcinate, noduli fibrotizați. Ciroză pleuroapicală, bronșiectazii secundare bilaterale, în segmentele bazale ale lobilor inferiori pneumofibroză. Lipomatoză mediastinală, preponderent, în regiunea apicală a cordului, aorta sclerozată, elevarea hemidiafragmului drept.

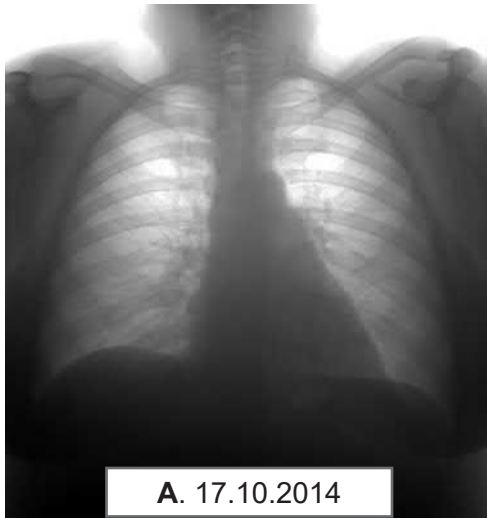
Sputocultura: *Pseudomonas aeruginosa* 10<sup>6</sup> /ml, sensibil la tot șirul de medicamente. Sputa la MBT prin microscopie și culturi negativ. Testele funcționale evidențiază sindrom mixt obstructiv-restrictiv (VEMS 53%, FVC 50%, IT 89%).

#### *Comentarii*

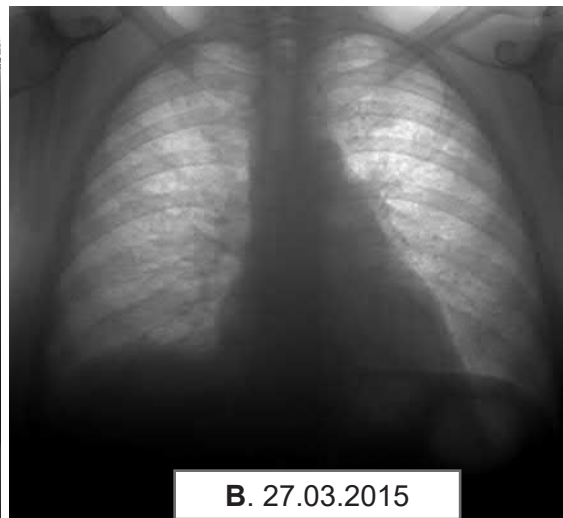
Pacienții cu artrită reumatoidă prezintă un risc sporit de infecții oportuniste, datorită disfuncției imune din cadrul bolii și efectelor corticoterapiei sistemice.

Tratamentul îndelungat cu glucocorticosteroizi sistemici compromite sistemul imun celular prin mai multe mecanisme: inhibă chemotaxia monocitelor, blochează funcția receptorului Fc, scade numărul monocitelor în sângele periferic și deprimă funcțiile lor, inclusiv cea bactericidă și de producere a interleukinei 1 și TNF, inhibă activarea celulelor T cu răspuns proliferativ redus și micșorarea producerii de citokine, cu redistribuirea celulelor T din circulație și formarea limfocitopeniei periferice, ce poate avea rol semnificativ în predispunerea la dezvoltarea tuberculozei.

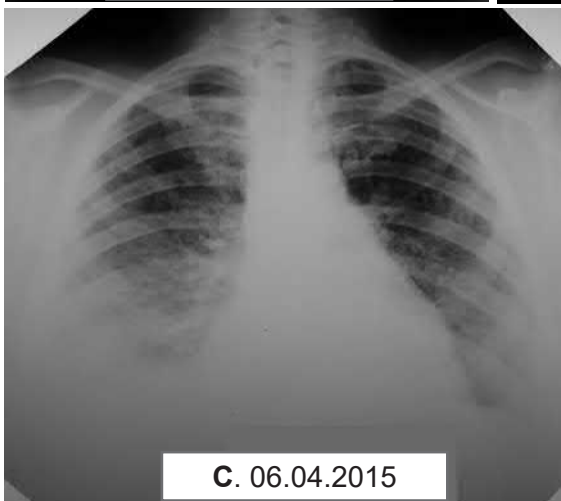




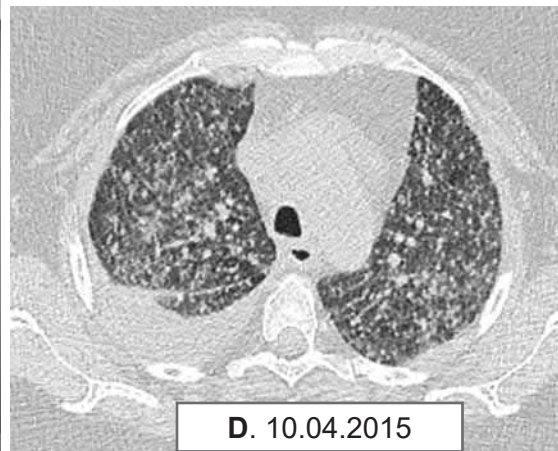
A. 17.10.2014



B. 27.03.2015



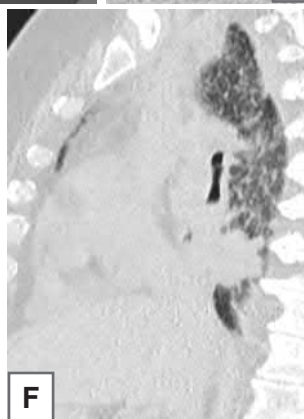
C. 06.04.2015



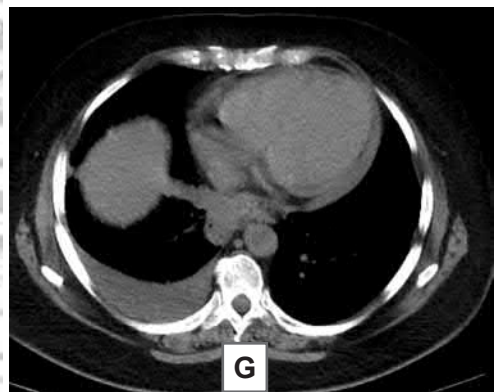
D. 10.04.2015



E. 10.04.2015



F



G

1. Ce tip de imagini sunt prezentate în *figurile A și B*? Care este deosebirea de imaginea radiografică?
2. Descrieți modificările patologice din *figura B* și evoluția acestora, comparativ cu *figurile A și C*.
3. Descrieți leziunile imagistice identificate la computer tomografie și formulați o listă de diagnostic diferențial în ordinea priorităților.
4. Numiți tipurile de metastaze pulmonare în funcție de calea de invazie tumorală, enumerând principalele caracteristici imagistice ale acestora.



1. Imagini radioscopice. Imaginea radiografică este negativul imaginii radioscopice, deoarece elementele opace pentru razele X apar luminoase (albe) pe radiografii, în timp ce elementele transparente dau o imagine întunecată. Astfel, la nivelul toracelui, plămânii, datorită conținutului lor aeric, rețin într-o măsură mică radiațiile – deoarece gazele au un coeficient de atenuare redus. Datorită densității mici, plămânii vor apărea pe radiografie ca imagini mai întunecate separate între ele de imaginea albă (radioopacă) a opacității mediastinale.

2. Imaginea radioscopică din *figura A* prezintă organele cutiei toracice cu aspect normal. În *figura B* se atestă multiple opacități reticulonodulare difuz răspândite bilateral, lărgirea și deformarea hilului pe dreapta, ștergerea unghiului costodiafragmatic pe dreapta, creșterea bilaterală a opacității cardiace sugestivă pentru colecție pericardică. În *figura C* persistă sindromul interstițial și se extinde opacitatea în sinusul costodiafragmatic pe dreapta, sugerând sporirea cantității de lichid pleural.

3. HRCT pulmonară prezintă transparență redusă a câmpurilor pulmonare cu opacități tip "sticlă mată", multiple opacități nodulare cu distribuție perilimfatică, îngroșări nodulare ale septurilor interlobulare cu aspect de poligoane septale (lobuli pulmonari secundari) cu nodulație "tip mătăniei" (*figura E*), îngroșare "în mărgelile" a scizurilor interlobare (*figura D*). În cavitatea pleurală dreaptă colecție lichidiană cu pătrunderea lichidului în scizura interlobară. În secțiune sagitală (*figura F*) se observă o opacitate cu un contur boselat în lobul inferior pe dreapta, care mai probabil, reprezintă tumoarea primară. Secțiunea axială în fereastra mediastinală (*figura G*) pune în evidență, pe lângă colecția pleurală, și colecția pericardică sub forma unei fâșii de 1,3 cm.

*Pattern*-ul nodular cu distribuție perilimfatică apare, de obicei, în sarcoidoză, silicoză și limfangita carcinomatoasă. Asocierea colecției lichidiene pleurale și pericardice este rar întâlnită în sarcoidoză și extrem de rar descrisă în silicoză. Lipsa expunerii profesionale, precum și a nodulilor calcificați caracteristici pentru silicoză, sugerează în cazul prezentat includerea modificărilor radiologice în cadrul limfangitei carcinomatoase.

4. În funcție de calea de invazie tumorală se deosebesc:

a) limfangita carcinomatoasă:

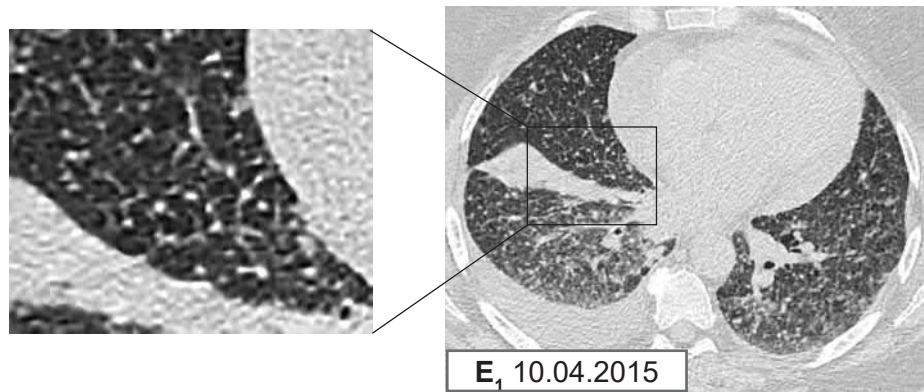
- îngroșare netedă sau nodulară a septurilor interlobulare;
- îngroșarea interstițiului peribronșic;
- îngroșarea scizurilor;
- adenopatii;
- distribuție unilaterală sau chiar regională;

b) metastaze hematogene:

- noduli dispuși aleator;
- înteterea pleurei și a scizurilor;
- distribuția bilaterală;
- prezența de noduli mari.

### *Caz clinic*

Pacientă de 51 ani, nefumătoare, fără istoric de boli pulmonare sau alte boli asociate, este internată pentru tuse seacă chinuitoare, dispnee la efort fizic mic (mMRC 3), disfonie, astenie pronunțată, scădere ponderală aproximativ 10 kg în ultimele 5 luni. Relatează un debut insidios al bolii 2 luni anterior actualului internări cu tuse seacă și dispnee moderat exprimată. Starea cu agravare ultimele 2 săptămâni cu intensificarea tusei și dispneei și asocierea disfoniei. Radioscopia efectuată la policlinica de sector interpretată de imagist ca și semne de bronșită cronică (*figura B*), fără a compara cu radiografia precedentă, efectuată 5 luni anterior (*figura A*). Medicul de familie indică cefazolină intravenos pentru 6 zile, urmată de repetarea radiografiei toracelui într-o singură incidență, care a evidențiat clar sindromul interstițial, sindromul pleural lichidian și adenopatia hilară. HRCT pulmonară confirmă prezența sindroamelor suspectate, precum și colecția pericardică, și suplimentar stabilește distribuția nodulilor pulmonari, fapt care îngustează lista de diagnostic diferențial. Cu suspiciunea de tuberculoză pulmonară este internată în clinica de pneumologie. FBS a constatat paralizia de coardă vocală pe stânga, bronhiile lobare pe dreapta deformate, cu semne indirecte de hiperplazie a GL. Biopsia transbronșică din segmentele LID a confirmat diagnosticul de adenocarcinom pulmonar.



### Comentarii

În sindromul interstițial, în special cu *pattern* nodular și cel limfangitic, cancerul pulmonar rămâne a fi una din cauzele incluse în lista de diagnostic diferențial.

Cancerul bronhopulmonar prezintă două tipuri majore clinice, histologice și terapeutice: cancerul bronhopulmonar non-microcelular (CBPNM, *non-small cell*) și cancerul bronhopulmonar microcelular (CBPCM, *small cell*, cu celule mici, "în bob de ovăz"). Stabilirea diagnosticului morfologic ar trebui realizată în conformitate cu clasificarea OMS. Principalele subtipuri histologice de CMBNM sunt adenocarcinomul, carcinomul epidermoid (cu celule scuamoase) și carcinomul macrocelular (cu celule mari). Specimene histologice sau citologice pot fi obținute de la nivelul tumorii primare, GL regionali, leziunilor metastatice sau din colecțiile pleurale maligne.

La 30-40% dintre pacienții cu malignități, sunt prezente metastaze intratoracice. Limfangita carcinomatoasă constituie 6-8% din totalul metastazelor pulmonare și reprezintă extensia celulelor tumorale pe cale limfatică sau prin microembolizări ale arteriolelor pulmonare cu celule tumorale. Localizarea tumorii primare este foarte variată, mai frecvent fiind cancerul mamar 33%, gastric 29%, pulmonar 17%, ovarian 6%, de pancreas 4%, de prostată 3% și, mai rar, în cancerul de colon, laringe, melanoame, seminoame.

*Pattern*-ul nodular cu distribuție perilimfatică sugerează diagnosticul diferențial cu sarcoidoza, pneumoconioze și limfangita carcinomatoasă. Tuberculoza miliară, mai des, se prezintă cu o distribuție aleatorie a nodulilor, necesitând diferențierea cu metastazele pulmonare hematogene.

În 80% cazuri limfangita carcinomatoasă apare din metastazarea adenocarcinoamelor. Clinic se manifestă prin dispnee progresivă, tuse, uneori cu hemoptizii, însoțite de stare generală alterată și scădere ponderală; aceste simptome pot precede cu mult timp apariția modificărilor radiologice. Pronosticul este sumbru.

Adenocarcinomul, care rezultă din glandele mucoasei bronșice, este cel mai frecvent cancer NSCLC în Statele Unite, reprezentând 35-40% din toate cazurile de cancer pulmonar. Este subtipul observat cel mai frecvent la persoanele care nu fumează. El apare, de obicei, într-o localizare periferică în plămân, în unele cazuri, la locul cicatricelor, rănilor sau inflamațiilor preexistente ("carcinom de cicatrice").

Clasificarea adenocarcinomului definește:

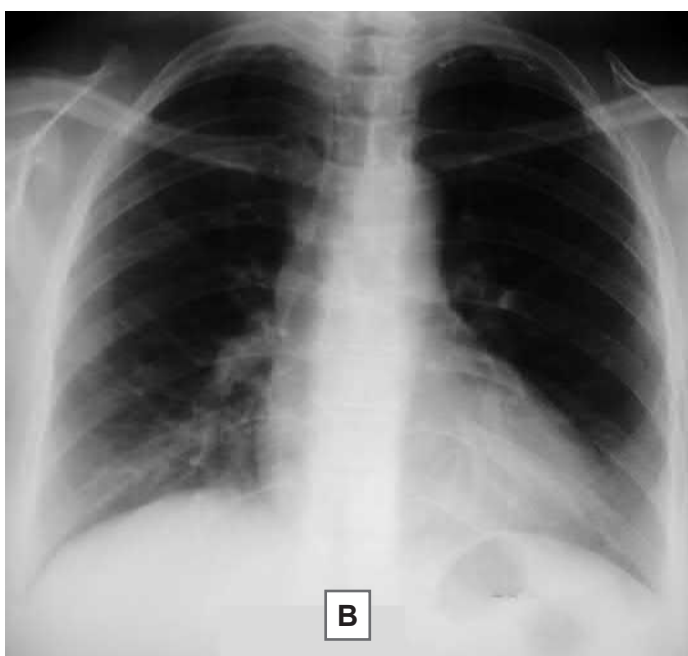
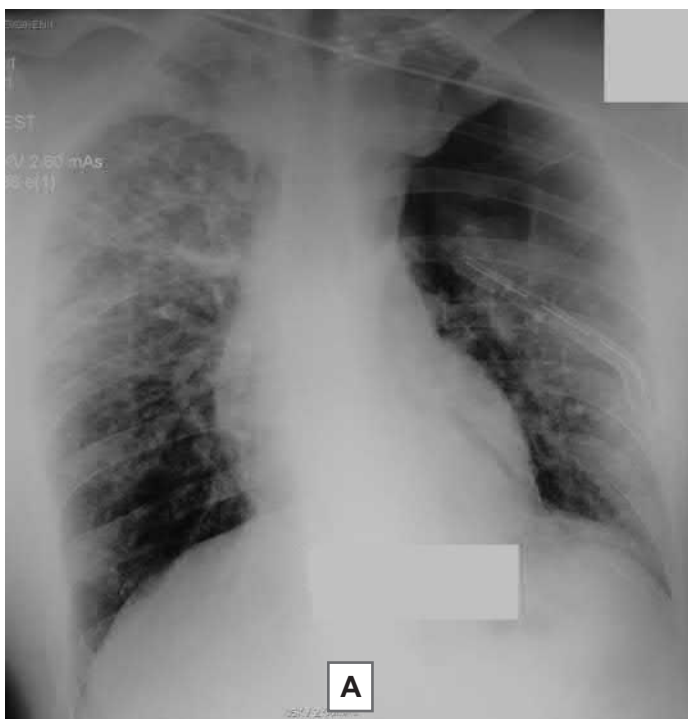
- adenocarcinom *in situ* (AIS, anterior denumit adenocarcinom bronșioloalveolar): nodul  $\leq 3$  cm, mucinos, nonmucinos sau mixt nonmucinos/mucinos. Carcinomul bronșioloalveolar este o entitate clinicopatologică distinctă, care pare să derive din pneumocitele de tip II și se poate manifesta ca un nodul solitar periferic, afecțiune multifocală sau o formă pneumonică, care de obicei se răspândește rapid de la un lob la altul. O constatare caracteristică la persoanele cu boală avansată este sputa voluminoasă apoasă;

- adenocarcinom minim invaziv (MIA): nodul  $\leq 3$  cm, cu invazie  $\leq 5$  mm, mucinos, nonmucinos, sau mixt nonmucinos/mucinos;

- adenocarcinom invaziv: invazie  $\geq 5$  mm, acinar, papilar, micropapilar sau solid cu mucină;

- variante de adenocarcinom invaziv: adenocarcinom mucinos, coloid, fetal și enteric.

AIS și MIA sunt asociate cu o supravețuire excelentă în cazul în care acestea sunt rezecate. Se recomandă ca toți pacienții cu adenocarcinom să fie testați pentru mutațiile EGFR, rearanjamente (ALK), rearanjamente ROS<sub>1</sub> și pentru receptorul morții programate (PD-1).



1. Descrieți radiograma (*figura A*) unui pacient tratat 7 luni pentru TB pulmonară fără confirmare bacteriologică.
2. În *figura B* este prezentată radiografia unei alte paciente, cu NSIP celular, confirmat prin biopsie. Pornind de la datele imagistice, ce metodă de biopsie pulmonară s-a practicat în cazurile respective?
3. Ce metode de biopsie pulmonară cunoașteți?

1. Pneumotorace pe stânga. Sindrom radiologic interstițial cu opacități reticulonodulare bilateral, preponderent în câmpurile pulmonare superioare. Tub de dren în cavitatea pleurală stângă.

2. În *figura A* - biopsie pulmonară prin VATS (prezența pneumotoracelui). În *figura B* - prezența opacităților metalice la nivelul parenchimului sugerează biopsia pulmonară prin toracotomie.

3. Obținerea materialului biopsic pulmonar poate fi realizată prin biopsie aspirativă transtoracică percutană (ghidată radioscopic sau CT), biopsie pulmonară transbronșică (oarbă sau ghidată radiologic, precum și prin tehnica de criobiopsie) sau prin intervenție chirurgicală, fie prin toracotomie, fie endoscopică (prin toracoscopie videoasistată).

#### Caz clinic

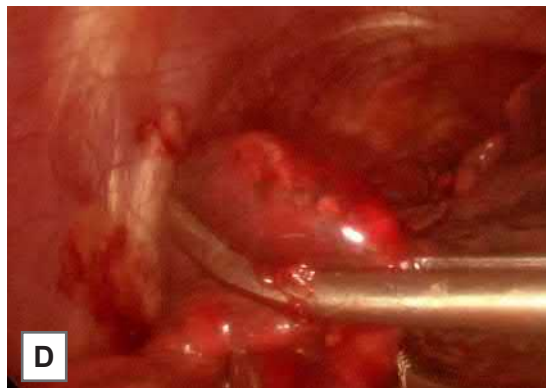
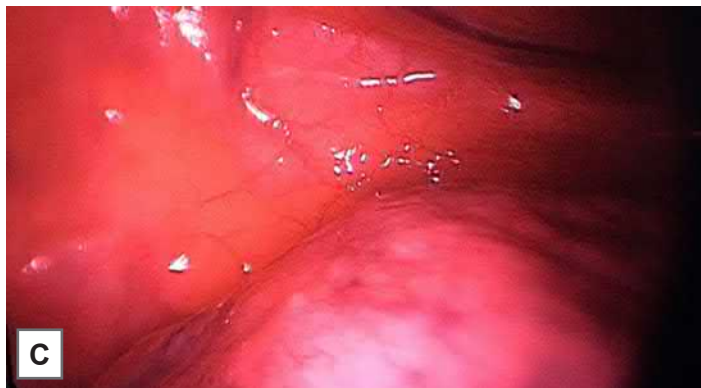
Pacient 29 ani, nefumător, prezintă astenie, subfebrilitate 37,2°C, tuse seacă rară, transpirații nocturne. Șapte luni anterior adresării la instituția de nivel terțiar suportase o răceală cu sindrom bronșitic ușor, febră 38-39°C. Radiografic (neprezentată) se depistase un proces diseminat, iar nodulii centrolobulari extinși bilateral, inclusiv tip arbore înmugurit, atestați la HRCT, au fost încadrați în bronșiolita infecțioasă (posibil tuberculoasă). Sputa indusă prin microscopie BAAR, GeneXpert MTB/Rif negativ. Diagnosticat cu TBC și inițiat tratamentul (2HREZS + 5HR), relativ bine suportat (pentru 1 lună fusese suspendată Z pentru hepatita medicamentoasă). Simptomele se mențineau pe perioada tratamentului. Prelevările repetată de spută indusă cu rezultat negativ la BAAR, GeneXpert MTB/Rif, BACTEC, LJ.

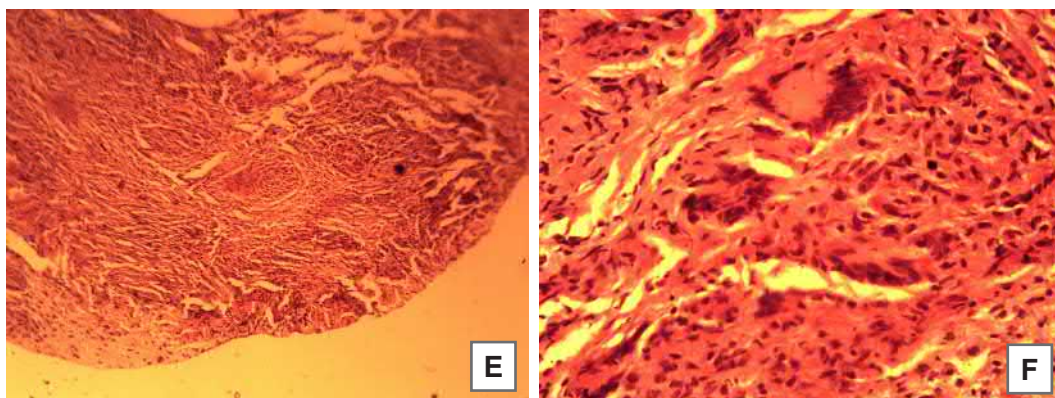
Radiografia și CT repetate la încheierea tratamentului au arătat progresarea leziunilor pulmonare, pacientul fiind transferat în instituția terțiară pentru diagnostic diferențial.

Spirografic debitele păstrate (VEMS 110%, FVC 105%, VEMS/FVC 92%, MMEF 141%), dar prin pletismografie volumul rezidual majorat (RV=183%), rezistența bronșică normală (R<sub>tot</sub>=83,5%) cu capacitatea pulmonară totală redusă (TLC 70%). La fel, diminuată și capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (DLCOc 69%). Bronhoscopic aspect de endobronșită subatrofică bilaterală, în raclat elemente de epiteliu bronșic normal, fragmentele biopsiei transbronșice din B<sub>8</sub> și B<sub>9</sub> *pe dreapta* fără elemente de patologie. În lichidul LBA macrofage 92%, neutrofile 7%, limfocite 1%. În citogramă epitelium bronșic fără semne de atipie. Biopsie transbronșică din B<sub>2</sub> și B<sub>6</sub> *pe stânga* - fără elemente de patologie. Angiotensinconvertaza la limita superioară a normalului.

Întrucât biopsia pulmonară transbronșică repetată fusese neinformativă, s-a recurs la biopsie pulmonară deschisă prin VATS (*figurile C, D*). Pleura viscerală cu aspect îngroșat, dură. Examenul morfologic (*figurile E, F*) a evidențiat granuloame epitelioid necazeificate caracteristice sarcoidozei.

Cazul vine să ilustreze dificultățile diagnosticului diferențial între sarcoidoză și TBC, să reitereze necesitatea confirmării microbiologice sau morfologice a tuberculozei prin abordări mai invazive (biopsii), în special, pentru cazurile cu lipsă a efectului sau chiar progresare a leziunilor sub tratament antituberculos. Deși se afirmă sensibilitatea foarte mare a biopsiei transbronșice în depistarea sarcoidozei, în acest caz a fost nevoie de o piesă biopptică mai mare, obținută prin VATS.





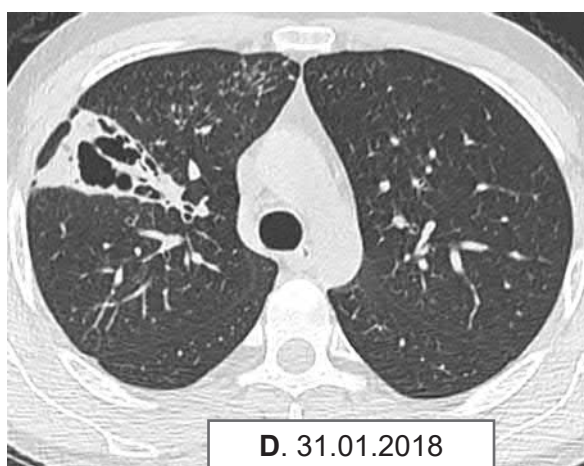
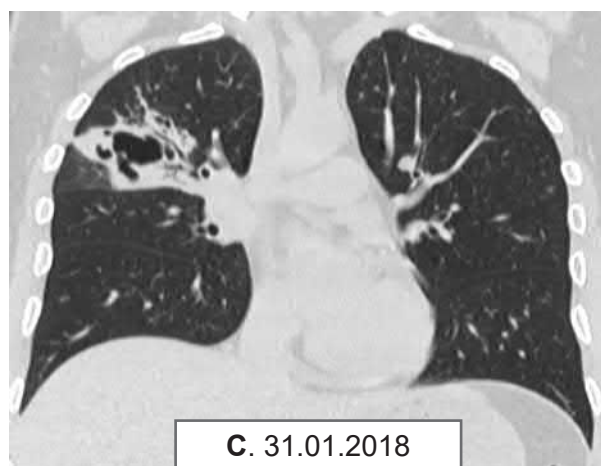
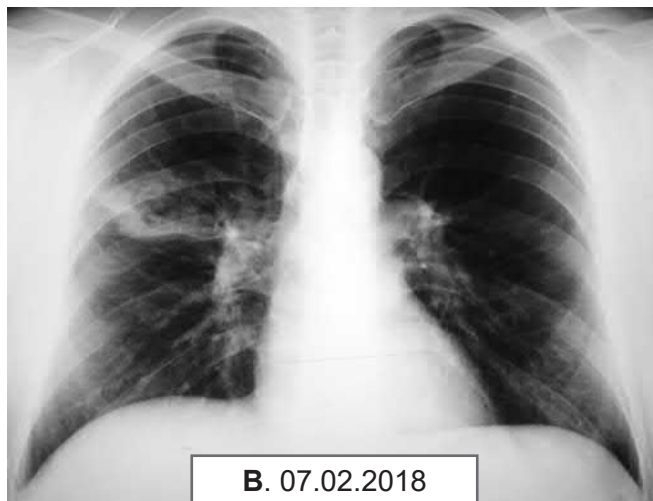
E - multiple granuloame necazeificate în parenchimul pulmonar și în pleură. F - celule gigante Langhans.

### *Comentarii*

Sternotomia și toracotomia au fost utilizate de-a lungul anilor ca metode eficiente de acces la structurile toracice atât în scop diagnostic, cât și terapeutic. Ambele incizii au o perioadă de recuperare postoperatorie îndelungată. Avantajul VATS în comparație cu toracotomia este datorat, în mare parte, minimalizării leziunii țesuturilor moi ale peretelui toracic. Astfel, VATS evită diviziunile musculare și rezecțiile costale cu reducerea riscului de infectare și dehiscentă a plăgii. Aceasta permite o recuperare mai rapidă a pacientului.

VATS este aplicată în managementul patologiei pulmonare, mediastinale și pleurale. Indicație pentru VATS poate servi: biopsia pulmonară sau pleurală; rezecții pulmonare (segment, lob, pulmon,); rezecția nodulului pulmonar situat periferic, bulectomia, rezolvarea pneumotoracelui recurent, managementul empiemului închis, evaluarea tumorilor mediastinale și adenopatiei, simpatectomia, traumatismul toracic *etc.* Imposibilitatea mobilizării cavității pleurale (aderențe pleurale extinse ce obliterează cavitatea pleurală) și pacientul instabil hemodinamic limitează utilizarea acestei metode.





1. Numiți sindromul radiologic din *figura A* și evaluați dinamica imagistică peste 19 zile de antibioterapie combinată (*figura B*).
2. Interpretați HRCT toracică (*figurile C, D*).
3. Întocmiți o listă a entităților nosologice probabile.

1. Sindrom de consolidare pulmonară localizat în S<sub>3</sub> dreapta. Hili pulmonari denși. Dinamică radiologică negativă manifestată prin apariția sectoarelor de hipertransparentă în câmpul de opacitate.
2. Consolidare pulmonară localizată în S<sub>3</sub> pe dreapta cu destrucții, cu limita inferioară aderentă la pleura scizurală.
3. Pneumonie bacteriană abcedată, TB pulmonară cavitara, granulomatoza cu poliangeită, pneumonie fungică.

#### *Caz clinic*

Pacient în vârstă de 34 ani, nefumător, migrant de muncă în Federația Rusă, istoric de contacte sexuale neprotejate. Se prezintă la pneumolog, acuzând junghi toracic pe dreapta, tuse cu expectorații mucopurulente circa 80 ml/24h, febră până la 40°C însoțită de transpirații nocturne, sindrom gastrointestinal (vome repetate și scaun diareic) și pierdere ponderală (aproximativ 12 kg în 3 săptămâni), debutate acut de 3 săptămâni. Tratatamentul antibacterian combinat (CS III + FQ) în condiții de ambulatoriu timp de 14 zile pentru pneumonie comunitară – fără efect favorabil (persista febra și scaunul diareic).

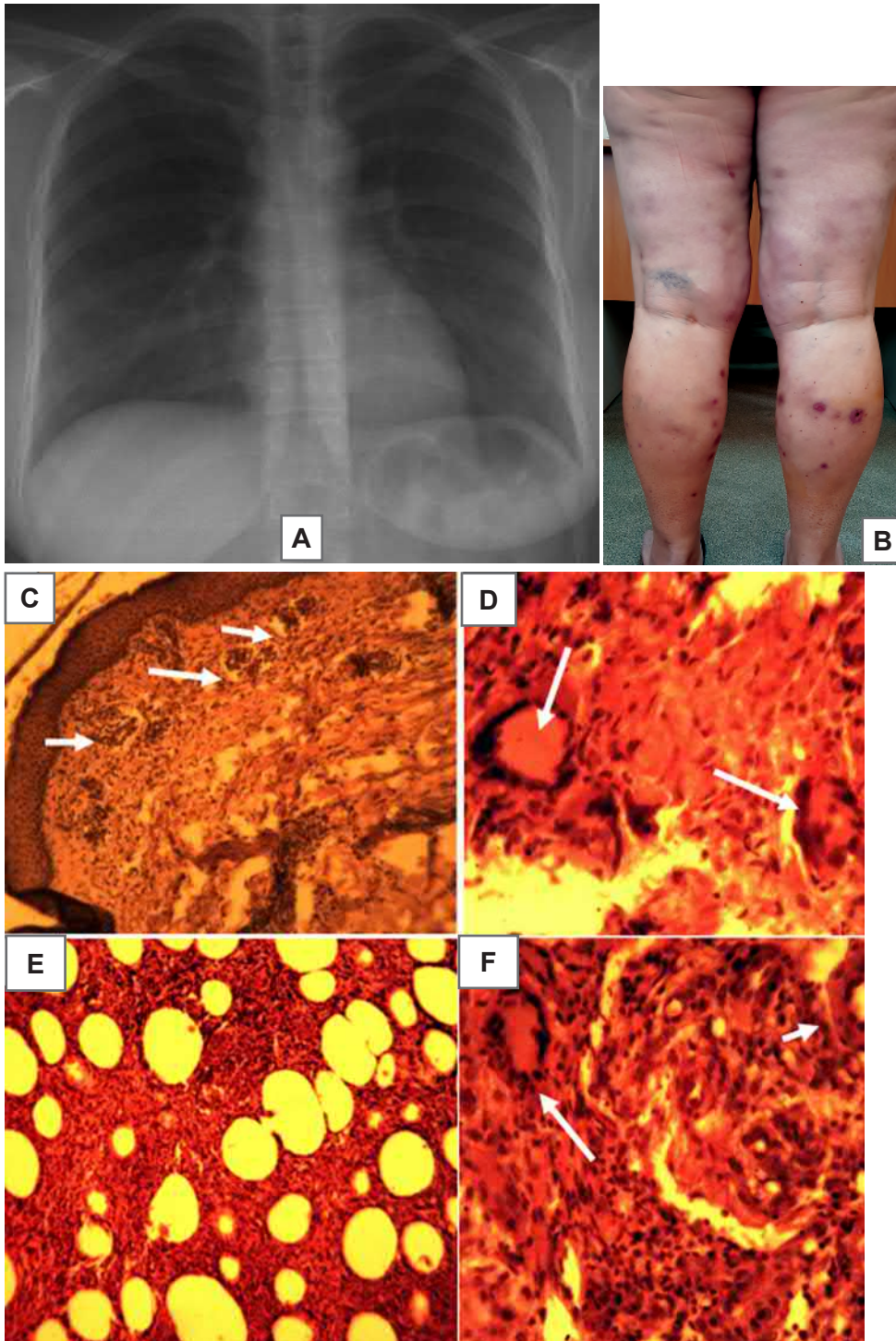
Examenul fizic a identificat malnutriție (IMC 18 kg/m<sup>2</sup>) și stomatită candidiazică. Biologic - sindrom inflamator nespecific (PCR 384 mg/l și VSH 42 mm/h). Suspiciunea clinică a imunopresiei celulare a fost confirmată serologic și molecular genetic (infecție HIV, CD<sub>4</sub> 28 celule/mm<sup>3</sup>). Testele urinare pentru antigenul pneumococic și al legionelei negative. Examinarea microscopică a sputei la *P.jiroveci* cu rezultat negativ. Prelevările repetate de material biologic (spută, materii fecale, urină) pentru depistarea *M.tuberculosis* au fost negative prin microscopie, GeneXpert MTB/Rif și cultura MGIT. Sputocultura a identificat *E.coli*. Clinicoim-gistic cazul se încadrează în evoluția unei pneumonii prin germeni Gram negativi.

#### *Comentarii*

Pacientul cu tuberculoză adesea prezintă tuse, pierdere ponderală, inapetență, transpirații nocturne și alterarea stării generale, care debutează lent și persistă câteva săptămâni până la adresare. Cu toate acestea, în unele circumstanțe, tuberculoza poate debuta brusc, cu insuficiență respiratorie și sindrom toxicoinfecțios exprimat, mimând o pneumonie.

Suspiciunea tuberculozei la un pacient diagnosticat cu pneumonie comunitară crește în condițiile unui anamnezic pozitiv de TB sau contactului cu bolnavi de TB activă, în caz de prezență și, în special, persistență mai îndelungată a colecției pleurale, de răspuns nefavorabil la antibioticoterapie sau de ameliorare tranzitorie la utilizarea fluorochinolinelor, urmată de reapariția simptomatologiei. În plus, condițiile clinice care cresc riscul contractării infecției sau reactivării infecției latente (DZ necontrolat, insuficiența renală, infecția HIV, imunopresia medicamentoasă).

Utilizarea de rutină a fluorochinolinelor în tratamentul pneumoniei comunitare comportă un risc dublu: întârzierea diagnosticării tuberculozei la un pacient diagnosticat cu pneumonie (într-o primă fază, efectul pozitiv al FQ pe sușele sensibile de *M.tuberculosis*, ulterior dezvoltarea rezistenței și selecția tulpinilor rezistente va determina agravare clinică) și dezvoltarea rezistenței la FQ în perioada expunerii încărcăturii bacilare la monoterapia cu FQ. Chiar și o cură scurtă (13 zile) de monoterapie cu FQ s-a dovedit a fi suficientă pentru selectarea tulpinilor rezistente.



1. Descrieți radiografia (*figura A*) unei paciente fără istoric de TB.
2. Descrieți preparatele histologice (*figurile C - F*).
3. Care este diagnosticul pentru leziunile cutanate (*figura B*), considerând preparatele histologice (*figurile C - F*) și istoricul de contact cu un bolnav de TB pulmonară?

1. Radiografie toracică normală.

2. Epidermis normal cu vasculită infiltrativă subiacentă (*figura C*, săgeți). Granuloame epitelioido-gigantocelulare (*figura D*) în traveele fibroconjunctive ale hipodermului. Infiltrație inflamatorie nespecifică (limfocite, plasmocite) a țesutului adipos (*figura E*). Vasculită (capilarită) proliferativă (săgeată scurtă) și granulom epitelioid gigantocelular (*figura F*, săgeată lungă).

3. Tuberculoza.

#### Caz clinic

Femeie de 41 ani, migrantă de muncă în Federația Rusă, fără istoric de tuberculoză, dar din contact familial - soțul bolnav de TB sensibilă, aflat la etapa de continuare a tratamentului. Relatează apariția elementelor cutanate (*figura B*) sub formă de noduli eritematoși, dureroși la palpare, localizați la nivelul membrelor inferioare bilateral, debutate de circa 3 luni. Tratate de sinestătător cu aplicații locale, cu unguent steroidian - fără efect. Radiografia toracelui la adresare (*figura A*) fără patologie. Microscopia sputei induse la BAAR, GeneXpert MTB/Rif și metodele culturale negative pentru *M.tuberculosis*. Biopsia tegumentului (*figurile C-F*) a stabilit diagnosticul - eritem indurat Bazin.

#### Comentarii

Eritemul nodos (EN) și eritemul indurativ (EI) sunt formele comune de paniculită, ambele fiind exponentul clinic al varii procese patologice. Aceste două entități reprezintă, în esență, reacția țesutului adipos subcutanat la diverși stimuli inflamatori, astfel determinând similitudini atât în manifestările clinice, cât și în cele histologice.

Eritemul nodos este forma cea mai frecventă de paniculită, ce apare în rezultatul unei reacții de hipersensibilitate de tip întârziat, și se prezintă cu noduli sensibili la palpare, cu hiperemie locală, bilateral, de regulă pe suprafețele pretibiale ale membrelor inferioare (*figura G*). Deși poate afecta atât bărbații, cât și femeile de orice vârstă, are o predilecție pentru femeile tinere, raportul bărbați femei fiind de 1:4-5, cu un maximum de incidență înregistrat în decadele a doua – a patra de viață. Vârsta medie este de circa 30 ani, cu variații cuprinse între 9 și 70 ani.

Ocazional, EN a fost raportat și cu alte localizări decât cele obișnuite, în special, pe coapse și pe suprafețele extensorii ale antebrațelor. Mai rar, poate apărea și pe cap, în zona gâtului sau pe trunchi. Ulcerarea sau supurarea leziunilor din EN sunt excepționale. De regulă, nodulii involuează spontan în câteva săptămâni, fără a lăsa cicatrici, însă leziuni noi pot apărea pe o perioadă de circa 6 săptămâni. Uneori, dacă în zona afectată a apărut o hemoragie subcutanată, leziunea din EN se poate rezolva, lăsând o hiperpigmentare asemănătoare cu cea din echimoze, fiind numită și *erythema contusiforme*. Deși EN este asociat cu o evoluție acută, există și



G - eritem nodos la o pacientă de 45 de ani diagnosticată cu sarcoidoză pulmonară stadiul II.



Cauze frecvente	Idiomatic (55%)	
	Infecții	Faringita streptococică (30-50%), <i>Yersinia</i> spp. (în Europa), coccidioidomicoza, <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , histoplasmoza, <i>Micobacteria tuberculosis</i>
	Sarcoidoza (10-25%)	Sindromul Löfgren
	Medicamentele (3-10%)	Antibioticele (sulfonamidele, amoxicilina), contraceptivele orale
	Sarcina (2-5%)	Trimestrul II
	Enteropatiile (1-4%)	Enteritele, colita ulcerasă
Cauze rare	Infecțiile	Virale: herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, virusurile hepatice B și C, HIV; Bacteriene: <i>Campylobacter</i> spp., <i>Rickettsiae</i> , <i>Salmonella</i> spp., psittacoza, <i>Bartonella</i> spp., sifilisul; Parazitozele: amoebiaza, giardiaza.
	Alte cauze	Limfomul, malignitățile

forme cronice, care pot fi suspectate atunci, când leziunile sunt unilaterale și migratoare sau dacă au o răspândire centrifugă. EN este deseori însoțit de simptome sistemice ce includ febra, astenia generală, artrita sau artralgiile și care pot constitui un prodrom, precedând cu 1-3 săptămâni apariția leziunilor cutanate.

EN poate apărea secundar unui spectru larg de patologii (a se vedea *tabelul*) și la 30-50% dintre acești pacienți cauza rămâne neidentificată. Dintre cauzele identificabile, infecțiile reprezintă factorul precipitant cel mai frecvent incriminat, infecția streptococică fiind liderul. EN mai poate apărea secundar administrării unor medicamente (ex. contraceptivele orale) sau în sarcoidoză, care constituie cauza apariției acestor leziuni la fiecare al patrulea pacient cu EN.

Apariția EN în cadrul unor patologii sistemice poate oferi o informație cu valoare predictivă. Acesta are tendința de a precede sau însoți exacerbarea bolii inflamatorii intestinale, este corelat cu incidente mai joase de diseminare a bolii în coccidiomicoză și anunță o formă de sarcoidoză cu prognostic favorabil, numită și sindrom Löfgren.

Caracteristicile histologice ale EN cuprind paniculită septală, ca regulă, fără vasculită. Leziunile recente vor demonstra edem septal cu infiltrat preponderent neutrofilic și limfocitar modest. O vasculită secundară poate fi observată atunci, când infiltratul inflamator este neutrofilic dens. Poate fi prezentă o tromboflebită concomitentă, în special în cazurile cu sindrom Behçet. Granuloamele radiale Miescher sunt caracteristice pentru formele precoce de EN, constituite dintr-un grup de macrofage sau de neutrofile. Macrofagele se pot prezenta în manieră epitelioidă sau ca și celule gigante multinucleate, în special, în leziunile mai vechi.

În majoritatea cazurilor diagnosticul de EN poate fi stabilit în baza anamneșticului și examenului clinic. Biopsia cutanată va fi rezervată pentru cazurile ce se prezintă atipic. Nu există teste de laborator specifice pentru EN, însă pacienții ar putea prezenta tulburări caracteristice patologiei de bază. De altfel, majoritatea pacienților vor avea valori majorate ale VSH, ale proteinei C reactive și chiar o leucocitoză ușoară.

Investigarea pacientului pentru identificarea condiției ce a precipitat apariția EN va începe, de obicei, cu testele pentru evidențierea patologiilor din rândul celor mai frecvent incriminate, în special, infecția streptococică, sarcoidoza și tuberculoza. Este necesar și un anamneștic riguros pentru a depista un eventual EN asociat administrării de medicamente, sau infecțiilor din țările cu endemii. Evident, o atenție deosebită se va acorda examenului sistemului respirator, gastrointestinal precum și simptomelor generale, ce ar putea pune în evidență patologia de bază: durerea abdominală, odinofagia, diareea, scaunele cu sânge, pierderea ponderală involuntară, fatigabilitatea marcată, alte leziuni cutanate și durerile articulare.

Testele de laborator și paraclinice uzuale recomandate pentru evaluarea unui pacient cu EN includ: hemoleucograma (*screening* pentru infecții și malignități), VSH și PCR (valorile majorate sunt semn de patologie sistemică și inflamație extinsă), ASLO, radiografia toracică (pentru a exclude o eventuală infecție pulmonară, tuberculoza, sarcoidoza sau limfomul).



Întotdeauna, atunci când leziunile cutanate se prezintă cu alte localizări decât cele pe membrele inferioare, simptomele persistă mai mult de 8 săptămâni sau asociază ulcerare, este necesar un diagnostic diferențial riguros. Primul pe lista de diagnostic diferențial într-o țară cu incidență înaltă prin tuberculoză, care se prezintă similar atât clinic cât și histologic cu EN, este eritemul indurativ.

Eritemul indurativ (EI) este o afecțiune inflamatorie relativ rară cu sediul în țesutul adipos subcutanat, deci este o formă de paniculită. La fel ca și EN, EI afectează cu predilecție femeile.

Leziunile cutanate sunt caracterizate de noduli eritematoși, sensibili la palpate. EI se limitează tipic la membrele inferioare, pe suprafețele posterioare sau laterale și poate fi atât unilateral, cât și bilateral (*figura B*). Sunt descrise și localizări mai puțin caracteristice cum ar fi: leziuni pe fese, pe membrele superioare, pe trunchi, pe față sau difuze. O leziune poate persista pe o perioadă de 4-6 luni, ca apoi să involueze. Nodulii ocazional pot descuama tegumentul supraiacent. Aceștia pot ulceriza (*figura H*), iar leziunile se vindecă lăsând cicatrici. Pacienții cu EI sunt lipsiți de simptome generale sau de vreun prodrom.

Deși anterior se considera că EI este o reacție de hipersensibilitate exclusiv la antigenele micobacteriene, actualmente a fost demonstrată posibilitatea altor etiologii. Reieșind din aceasta, EI poate fi subdivizat în 3 subtipuri, care deși diferă prin etiologie, sunt identice în aspectul lor clinic și histopatologic:

- eritemul indurativ asociat tuberculozei (eritem indurativ Bazin - după Ernest Bazin, autorul care pentru prima dată a făcut asocierea dintre vasculita nodoasă și etiologia tuberculoasă, deci este o tuberculidă);

- eritemul indurativ asociat cu alte patologii sau medicamente (se mai numește vasculită nodoasă, sau eritem indurativ Whitfield, după autorul care primul a emis ipoteza despre posibilitatea genezei non-tuberculoase a eritemului indurativ);

- eritemul indurativ idiopatic.

Totuși, dintre cauzele identificabile ale EI, tuberculoza activă sau latentă rămâne a fi una dintre cele mai frecvente.

Asocierea cu alte boli este mult mai rară, însă a fost documentată prin cazuri clinice: tromboflebita superficială, bolile autoimune (LES, artrita reumatoidă, hipotiroidia, boala Addison), boli virale (hepatita virală C, B), boala inflamatorie a intestinului (boala Crohn, colita ulceroasă), afecțiunile hematologice, MNT, unele infecții bacteriene (*Nocardia*, *Pseudomonas*, *Fusarium*, *Chlamydomphila pneumoniae*).

Din punct de vedere fiziopatologic, EI în esență este o reacție de hipersensibilitate. În EI, *pattern*-ul histologic este caracterizat de o inflamație granulomatoasă declanșată de *Mycobacterium tuberculosis* sau de către antigene, ce induc un tablou clinic similar. Spre deosebire de EN, unde, de regulă, nu se atestă semne de vasculită, în EI prezența vasculitei este un marker histologic important în diferențierea acestor două entități (*figura F*).

La fel, prezența vasculitei susține supoziția că endoteliul vascular ar putea fi ținta reacțiilor citotoxice. Mai mult, EI a fost caracterizat patogenetic ca posedând caracteristicile atât ale reacției de tip IV de hipersensibilitate (de tip întârziat), cât și de tip III (vasculita prin complexe imune).



H - Eritem indurativ asociat tuberculozei. Nodul cutanat de cca 5 cm în diametru, cu ulcerare centrală, localizat pe gamba stângă la o pacientă cu anamnezic de tuberculoză pulmonară.

Paniculita din EI, reprezintă un infiltrat inflamator mixt, ce conține limfocite, plasmocite, histiocite, ce formează granuloame, neutrofile și eozinofile (*figurile C-F*). Vasculita din EI poate afecta o varietate de tipuri de vase sanguine, inclusiv artere, arteriole, vene și venule din septurile sau lobulii subcutanați. Deși considerată un element histologic obligatoriu prezent în EI, totuși, studiile arată că în 10% dintre biopsiile efectuate, vasculita nu a putut fi identificată. Infiltratul inflamator asociat poate fi neutrofilic sau limfocitar. Se consideră că stadiul inițial al vasculitei, acesta va fi de caracter neutrofilic, care ulterior va fi de tip limfocitar, iar în stadiile tardive se va transforma în vasculită granulomatoasă, o marcă histologică a vasculitei nodoase (eritem indurativ). Ulcerarea din EI este atribuită necrozei ischemice secundare vasculitei ocluzive și nu corelează cu implicarea unui anumit tip de vas sanguin în procesul vasculitic.

Stabilirea diagnosticului de eritem indurativ se bazează pe o evaluare clinică amplă și biopsia cutanată. Examenul clinic va fi centrat pe extremitățile inferioare. Totodată depistarea leziunilor cutanate cu altă localizare nu exclude EI, dar impune efectuarea unui diagnostic diferențial. La capitolul biopsie cutanată, este recomandată prelevarea țesutului patologic prin incizie prin întreaga grosime a tegumentului. Ulterior se vor aplica colorații și metodele de cultivare din piesa bioptică pentru indentificarea bacteriilor nespecifice, a micobacteriei și a fungilor. Prin definiție, culturile pentru diverși germeni trebuie să fie negative.

Este indicată investigarea pacientului în vederea depistării semnelor sugestive pentru tuberculoză latentă sau activă, ceea ce impune efectuarea testului intradermal (IDR), sau IGRA. Pacienții cu EI datorat infecției latente cu TB vor avea rezultate pozitive. Efectuarea unei radiografii toracice, eventual HRCT, este necesară pentru identificarea unui focar TB cu localizare toracică, la fel ca și *screening*-ul afectării posibile a altor organe și sisteme. Vor fi utilizate tehnicile molecular genetice pentru identificarea ADN micobacterian în țesuturile prelevate.

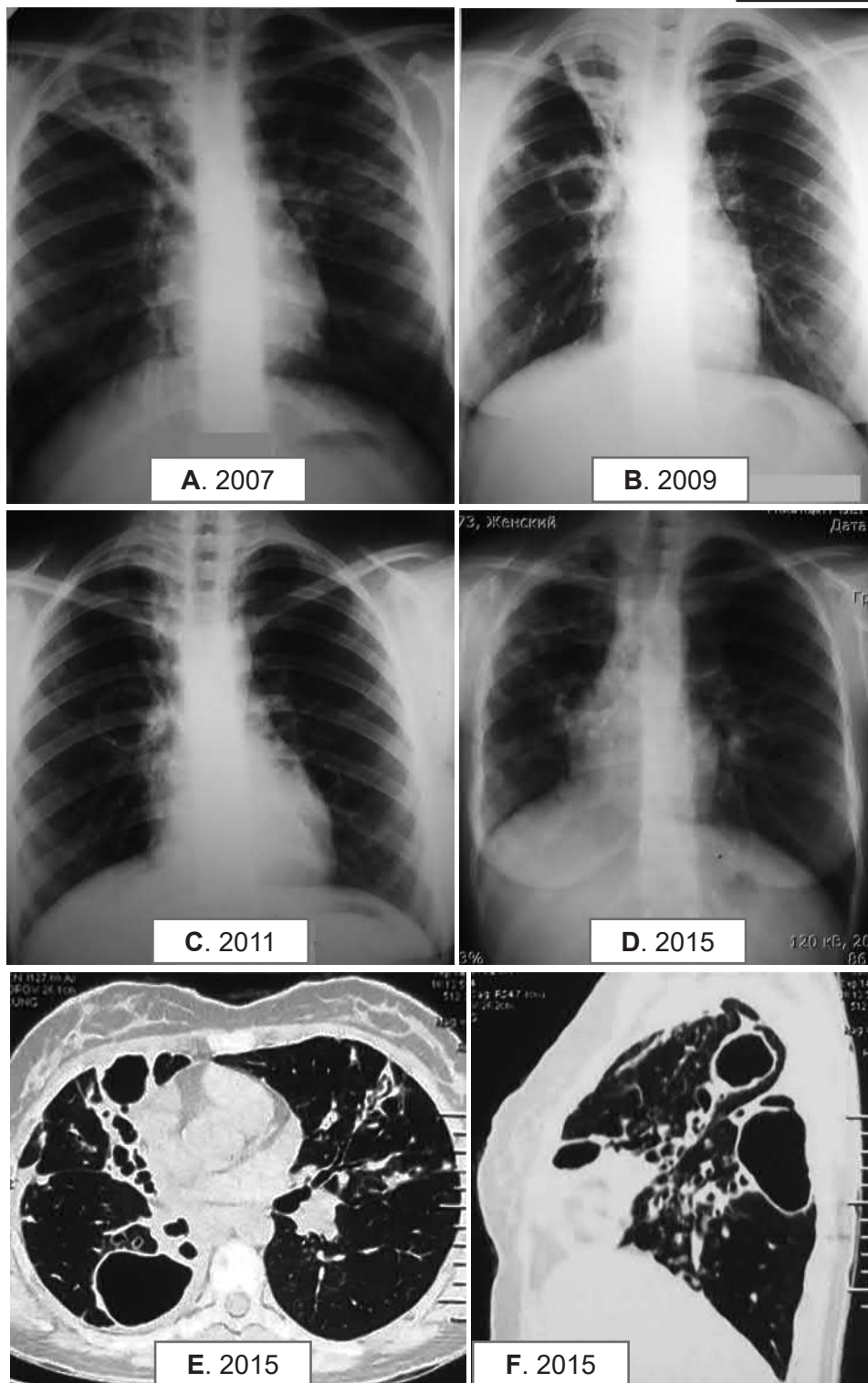
Pacienții, care nu demonstrează geneza tuberculoasă a EI, vor fi investigați prin hemoleucogramă, transaminaze hepatice și serologie la hepatitele virale.

Deși diferite ca și entități, dar similare în diverse aspecte, principiul de bază în tratamentul EN, dar și al EI, este înlăturarea *trigger*-ului primar, altfel spus, tratamentul etiologic, care va include, după caz, antibiotico-terapie (pentru infecțiile nespecifice) sau tratament antituberculos (timp de 6 luni), tratament antitumoral, sau tratament antiviral pentru hepatita virală C. De asemenea, se va sista administrarea de medicamente suspectate, după evaluarea riscului versus beneficii.

Pacienții cu EN, trebuie informați despre eventualele recidive într-un termen de circa 2 luni de la dispariția leziunilor, cu o probabilitate de 30-40%, în special în cazurile în care cauza nu a fost identificată. O evoluție recidivantă este posibilă și pentru subiecții cu EI.

Opțiunile de tratament patogenetic sunt variate și valabile pentru ambele entități, atât timp cât a fost exclusă o eventuală etiologie infecțioasă sau malignă, și toate au scopul de a suprima inflamația. Terapia patogenetică de primă intenție în EN sunt AINS. Medicația de alternativă include kaliul iodid, colchicina, hidroxiclороchina, ciclosporina și steroizii sistemici. Deși cu efect clinic foarte bun, administrarea de steroizi sistemici este asociată cu recidivarea erupțiilor cutanate. De aceste opțiuni terapeutice pot beneficia și pacienții cu EI.

Deși le caracterizează trăsături similare în aspectele clinice și histologice, EN și EI sunt entități diferite cu diverse cauze. Tratamentul, atunci când etiologia nu este identificată, sau în cazurile cu evoluție cronică, poate fi o adevărată provocare pentru clinician. Principiul de bază în conduita pacienților cu aceste patologii include tratamentul etiologic, iar la necesitate administrarea și/sau a celui patogenetic.



1. Descrieți radiograma din *figura A* la o pacientă diagnosticată cu tuberculoză pulmonară neconfirmată bacteriologic și apreciați evoluția la 2 ani (*figura B* - la inițierea tratamentului TB și *figura C* - la încheierea tratamentului). Ce leziuni pulmonare apar în anul 2015 (*figurile D, E, F*).
2. Ce sunt micobacteriile nontuberculoase (NTM)?
3. Numiți criteriile de diagnostic pentru afectarea pulmonară prin micobacterii nontuberculoase?

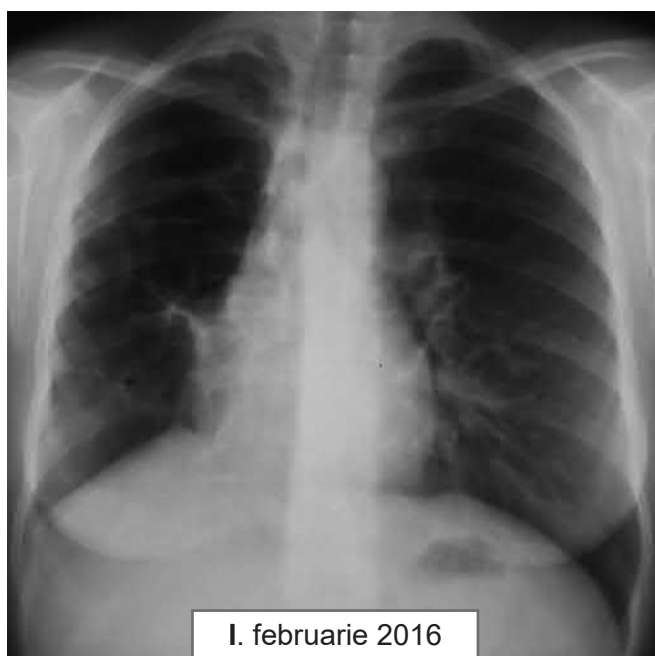
1. Radiografia toracelui în incidență postero-anterioară (*figura A*). Micșorarea în dimensiuni a LSD cu elemente de infiltrație și sectoare distructive, modificări retractile în hilul pulmonar drept. Pe stânga în segmentele 1, 2 și 6 se determină opacități nodulare diseminate, unele confluențe, și zone hipertransparente. În *figura B* se constată apariția cavităților cu pereți groși neregulați în câmpurile pulmonare medii bilaterale, noduli pulmonari polimorfi multipli bilaterali, preponderent în câmpurile medii și inferioare, fibrozarea LSD, ulterior (*figura C*) resorbția elementelor nodulare, cavități cu pereți subțiri. Tabloul imagistic din *figurile D, E și F* reflectă cavități multiple polimorfe, de dimensiuni variate, cu pereți neuniform îngroșați pe dreapta, noduli tip sticlă mată și bronșiectazii de tracțiune bilaterale, unele supurate.

2. Termenul de micobacterii nontuberculoase întrunește numeroase specii de micobacterii, altele decât cele incluse în *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.caprae*, *M.pinnipedii*, *M.suricattae*, *M.mungi*) și altele decât cele ce provoacă lepra (*M.leprae*, *M.lepromatosis*), care pot cauza afecțiuni inflamatorii sau doar coloniza plămânul sau alte organe.

3. Concluzia clinică despre afectarea pulmonară prin micobacterii nontuberculoase (micobacterioză) trebuie să întrunească criteriile clinicoimagistice (simptome pulmonare, opacități nodulare sau cavitare, multiple bronșiectazii cu noduli mici) și criteriile microbiologice (cultura pozitivă din cel puțin două probe diferite de spută sau din cel puțin un aspirat/lavaj bronșic sau biopsie transbronșică ce evidențiază inflamație granulomatoasă) asociată cu spute sau aspirat bronșic pozitive pentru NTM).

#### Caz clinic

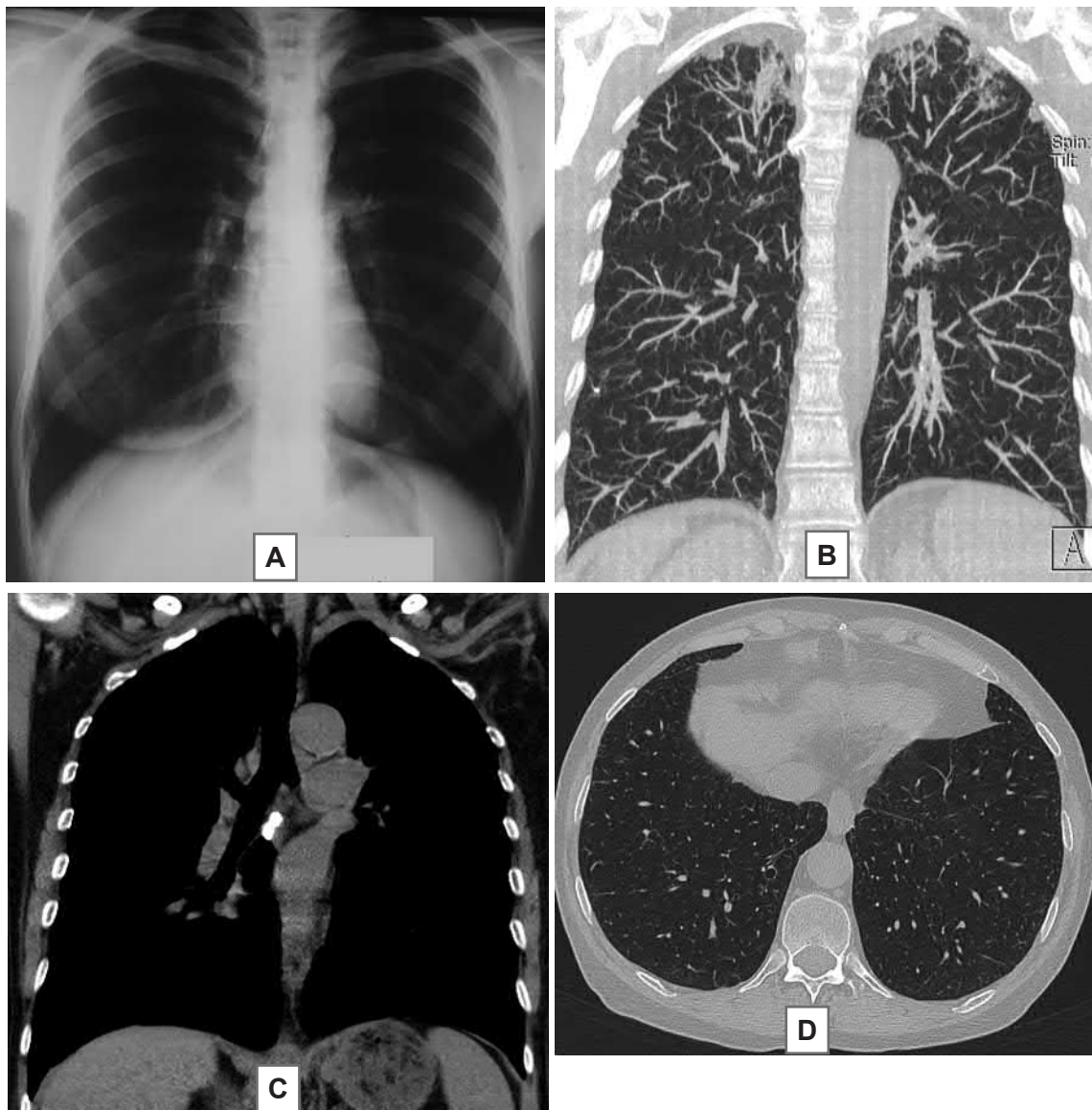
Pacientă de 27 ani, nefumătoare, cu istoric de două episoade de tuberculoză pulmonară neconfirmate bacteriologic, respectiv 8 și 6 ani anterior adresării curente (*figurile A, B, C*), ultimul episod interpretat ca recidivă MDR. Se adresează la 4 ani de la încheierea ultimului tratament pentru TB, pentru tuse cu expectorații mucopurulente, dispnee de efort (mMRC 2), subfebrilitate și astenie, toate debutate insidios două luni anterior. Imagistic evidențiate leziunile din în *figurile D, E, F*. Examenul sputei și aspiratului bronșic a detectat *M.kansasii* prin *GenoType Mycobacterium CM* (Hain Lifescience) din cultura pozitivă. A fost inițiat tratament pentru NMT cu izoniazidă, rifampicină, etambutol, ampicilină, claritromicină. La 4 luni dinamică radiologică pozitivă (*figurile H și I*) cu resorbția parțială a leziunilor nodulare, cavitățile pulmonare pe dreapta apărând cu pereți subțiri, evaluarea microbiologică pentru NTM negativă.



### *Comentarii*

*M.kansasii* este una dintre cele mai frecvente specii de NTM ce cauzează leziuni pulmonare cu semnificație clinică. Apa din apeducte este rezervorul principal pentru *M.kansasii* în mediul ambiant. Factori de risc pentru infecția cu *M.kansasii* sunt pneumoconiozele, BPOC, istoric de boli micobacteriene, malignități, alcoolismul. Afectarea pulmonară prin *M.kansasii* se prezintă clinic și imagistic (infiltrație, cavități) foarte similară celei din tuberculoză. Într-un număr mai redus de cazuri, radiologic se aseamănă cu leziunile determinate de *Mycobacterium avium complex* (bronșiecatzii, noduli). Netratată duce la deteriorare clinică și progresarea leziunilor imagistice. Schema de tratament trebuie să includă rifampicină, etambutol și izoniazidă. Etambutolul, de regulă, se indică doar în primele două luni de tratament. Cazurile rezistente la rifampicină pot beneficia de administrarea macrolidelor sau fluorochinolonei respiratorii. Eficacitatea medicației trebuie monitorizată microbiologic. Durata tratamentului se extinde la 12 luni de la negativarea sputei.





1. Ce modificări pulmonare sunt prezente în *figurile A-D*, la o pacientă cu sclerodermie sistemică și istoric de tuberculoză pulmonară?
2. Care sunt cele mai frecvente NTM ce cauzează afectare pulmonară?
3. Care sunt factorii de risc pentru îmbolnăvire prin micobacterioze nontuberculoase?

1. Modificări fibrotice pronunțate apical bilateral cu mici sectoare de consolidare și bronșiectazii cilindrice (S<sub>6</sub>, S<sub>10</sub>), noduli pulmonari, unii cu calcifieri, preponderent în lobii superiori. Ganglioni limfatici mediastinali 13 mm, unii calcificați.

2. Afecțiunile pulmonare prin NTM sunt provocate de un șir de micobacterii cu creștere lentă precum *M.avium complex* – MAC (incluzând *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chimaera*), *M.kansasii*, *M.malmoense*, *M.xenopi*, dar și unele cu creștere rapidă, precum *M.abscessuss* (incluzând *M.a.abscessuss*, *M.a.massiliense*, *M.a.boletii*), *M.chelonae*, *M.fortuitum*.

3. Riscul îmbolnăvirii prin NTM este asociat pe de o parte cu expunerea la o anumită cantitate critică de micobacterii nontuberculoase (în apă, sol, aerosoli), iar pe de alta - cu susceptibilitatea sporită a gazdei în situații precum: prezența comorbidităților (BPOC, sindrom de lob mediu, artrita reumatoidă, refluxul gastroesofagian, malnutriția, fibroza chistică), imunodeficiențele înnăscute, imunosupresia dobândită (HIV, medicamente), potențial administrarea prelungită a unor medicamente (azitromicină, antibiotice inhalatorii, inhibitori de pompă protoică).

#### *Caz clinic*

Pacientă de 63 ani, diagnosticată cu sclerodermie sistemică, forma limitată, pentru care nu urmează tratament, cu istoric de tuberculoză suportată cu 30 de ani anterior. Nu prezintă manifestări clinice pulmonare, dar imagistic se atestă unice bronșiectazii cilindrice și noduli pulmonari multipli (*figurile A-D*). Examenul sputei pune în evidență *Mycobacterium chelonae* prin *GenoType Mycobacterium CM* (*Hain Lifescience*) din cultura pozitivă (2 probe diferite). S-a inițiat tratament.

#### *Comentarii*

*Mycobacterium chelonae* este o micobacterie cu creștere rapidă (coloniile apar în mai puțin de 7 zile). Poate fi izolată atât din surse de apă dulce naturală, cât și din cea potabilă, sol, soluții contaminate. Micobacteria fiind hidrofobă, aderă la suprafețe datorită structurii și conținutului de acizi hercolici, ce conduc la formarea biofilmului. *M.chelonae* cauzează mai frecvent infecții ale tegumentelor sub diferite forme: celulită localizată, leziuni ulcerative, noduli subcutanați, absces subcutanat sau afectare oculară: dacriocistită, canaliculită, conjunctivită, sclerită, endoftalmită și cheratită. Implicarea pulmonară este mai rară și apare, de regulă, la pacienții cu fibroză chistică sau cu bronșiectazii, tulburări gastroesofagiene semnificative sau boli ale țesutului conjunctiv. Imagistic, infecția prin *M.chelonae* se manifestă prin prezența nodulilor pulmonari de dimensiuni mici, cu distribuție aleatorie sau bronșiectazii cilindrice, mai rar - mici cavități, localizate preponderent în lobii superiori. Tratamentul constă în combinația a cel puțin două medicamente, la care sensibilitatea a fost confirmată: claritromicină, amikacină, imipenem, tobramicină, linezolid. Durata terapiei va fi de 12 luni după negativarea sputei prin cultură pentru afectarea pulmonară. Pentru infecția pielii și a țesuturilor moi se recomandă rezecția chirurgicală, concomitent cu tratament medicamentos pentru 3 luni.



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bacon C., Du M., Dogan A., et al. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *Journal of Clinical Pathology*. 2007; 60 (4): 361-372 p.
2. Benwill JL, Sarria JC. Laryngeal tuberculosis in the United States of America: a forgotten disease. *Scand J Infect Dis*. 2014 Apr; 46(4): 241-9 p.
3. Bothamley GH, Lange C, Chesov D, et al. Infection control, genetic assessment of drug resistance and drug susceptibility testing in the current management of multidrug/extensively-resistant tuberculosis (M/XDR-TB) in Europe: A tuberculosis network European Trialsgroup (TBNET) study. *Respir Med*. 2017; 132 p.
4. Botnaru V. Pneumoniile. Chișinău, 2010. 265-272 p.
5. Botnaru V., Botoșanu E., Rusu D., et al. Dificultăți de diagnostic al tuberculosului cerebral (caz clinic). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011; vol. 4(32): 62-66 p.
6. Botnaru V., Cebotari A., Munteanu O., et al. Semiologia radiologică a toracelui. Chișinău, 2005. 295-298 p.
7. Botnaru V., Munteanu O. Imagistica toracică în cazuri clinice comentate. Chișinău, 2012. 369.
8. Botnaru V., Rusu D. Pneumologie. Chișinău, 2009. 379-413 p.
9. Botnaru V., Rusu D., Haidarli I., et al. Criptococoză – infecție fungică frecventă a imunocompromisului. *Pneumologia*, 2014. 63(3): 156-163 p.
10. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O. Sindromul Williams-Beuren - cauză rară de hemoptizie recurentă. În: *Pneumologia. Revista Societății Române de Pneumologie*. România, 2016; 65(1): 39 – 44 p.
11. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O., et al. Dificultățile de diagnostic al tuberculozei în practica internistului. *Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională*. Chișinău, 2007; 176 p.
12. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O., et al. Hemoptizie în perioada postpartum. *MJHS*, 2016. 2(8): 88-91 p.
13. Botnaru V., Rusu D., Zlepca L., et al. Particularități evolutive ale pneumoniei la persoanele imunocompromise (caz clinic). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011; vol.4(32), 99-103 p.
14. Botnaru V., Rusu D., Arapan I., et al. Cauză rară de pneumonii repetate pe același teritoriu. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2017. 3(13): 103-108 p.
15. Brătilă E., Ionescu C., Vlădescu C., et al. Gestational choriocarcinoma after term pregnancy: a case report. *Rom J Morphol Embryol*, 2015; 56 (1): 267-271.
16. Bumbacea D., Arend SM., Eyuboglu F., et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012 Oct; 40(4): 990-1013.
17. Calaraș D., Luchian Z., Haidarli I., et al. Eritemul nodos și eritemul indurativ: aspecte de diagnostic diferențial. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017. 3(55): 26-31 p.
18. Chapman S., Robinson G., Stradling J., et al. *Oxford Handbook of Respiratory Medicine 2/e*. 2005.
19. Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P., et al. Adrenal insufficiency. *Lancet (London, England)*. 2014; 383(9935): 2152-67.
20. Chesov D, Ciobanu N, Lange C, et al. High-dose isoniazid in the shorter-course multidrug-resistant tuberculosis regimen in the Republic of Moldova. *Eur Respir J*. 2017; 50(4).
21. Chesov D, Ciobanu N, Lange C, et al. Lack of evidence of isoniazid efficacy for the treatment of MDR/XDR-TB in the presence of the katG 315T mutation. *Eur Respir J*. 2017; 50(4).
22. Chesov D, Lange C, Daduna F, et al. Combined antigen-specific interferon- $\gamma$  and interleukin-2 release assay (FluoroSpot) for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS One*. 2015; 10(3).
23. Cohen T., van Helden P.D., Wilson D., et al. Mixed-strain mycobacterium tuberculosis infections and the implications for tuberculosis treatment and control. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Oct 1; 25(4): 708–19.
24. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis WHO Geneva 2014.



25. Cordovilla R., Bollo de Miguel E., Nuñez Ares A., et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 368-77.
26. Crudu V, Merker M, Chesov D, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(12).
27. Crudu V. Principiile de interpretare a rezultatelor testării rezistenței M.tuberculosis prin metode molecular genetice: XpertMBT/RIF. Chișinău, 2016. 63 p.
28. Crudu V., Romancenco E. Ghid Diagnosticul microbiologic al tuberculozei. Chișinău, 2012. 244 p.
29. Crum-Cianflone N., Hullsiek KH., Satter E., et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med*, 2009; 169 (12): 1130-8.
30. Davies P.D.O., Gordon S.B., Davies G., et al. *Clinical Tuberculosis, Fifth Edition.* 2014.
31. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *The European respiratory journal.* 2016; 47(1): 45-68.
32. Dentan C., Epaulard O., Seynaeve D., et al. Active Tuberculosis and Venous Thromboembolism: Association According to International Classification of Diseases, Ninth Revision Hospital Discharge Diagnosis Codes. *Clinical Infectious Diseases.* 2014; 58(4): 495–501.
33. Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2016. 23(3): 131-140 p.
34. Dheda, K., Gumbo T., Maartens G., et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*, 2017. 5(4): 291-360.
35. Didilescu C., M.Tănăsescu. Compendiu de tuberculoză. București 2011. 163-168 p.
36. Didilescu. C. Tuberculoza. București, 2004. 189-209 p.
37. Dudnyk A, Butov D, Chesov D, et al. MDR-TB in Eastern Europe in the era of the TB elimination action framework. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017; 21(1).
38. Dudnyk A, Chesov D, Lange C. Mission impossible: The end TB strategy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(2).
39. Eisenhuber E. The tree-in-bud sign. *Radiology*, 2002; 222: 771-772.
40. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J*, 1996. 9(4): 632-3 p.
41. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17; 373(12): 1179-80.
42. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
43. Godet C., Philippe B., Laurent F., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2014; 88(2): 162-74.
44. Grethlein S. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas (MALTomas). 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/207891-treatment>. Accessed on 13.08.18.
45. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
46. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
47. Günther G., van Leth F., Alexandru S., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis.* 2015 Mar; 21(3): 409-16 p.
48. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.* 2008 Mar 1; 246(3): 697–722 p.
49. Harries A., Maher D., Graham S., et al. TB/HIV a clinical manual. Geneva: World Health Organisation; 111–115 p.
50. Hyae Young Kim, Koun-Sik Song, Jin Mo Goo, et al. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics.* 2001; 21(4): 839-858 p.
51. Itrich H., Bockhorn M., Klose H., et al. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2017; 114(21): 371-381 p.
52. Jeong Y.J, Lee K.S. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. *American Journal of Roentgenology.* 2008; 191(3): 834-44 p.
53. Jimborean G, Ianosi E.S. Pneumologie. Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară. Targu Mures, 2010. 156 p.
54. Kim H.J, Lee H.J., Kwon S., et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest.* 2006; 129: 1253–1258 p.
55. Ko J.M., Park H.J., Kim C.H., et al. Pulmonary changes of pleural TB: up-to-date CT imaging. *Chest.* 2014 Dec; 146(6):1604-1611 p.
56. Kousha M., Tadi R., Soubani A.O., et al. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2011; 20(121): 156-74 p.
57. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, et al. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology.* 2018.
58. Lange C, Mandalakas AM, Kalsdorf B, et al. Clinical Application of Interferon-γ Release Assays for the Prevention



- of Tuberculosis in Countries with Low Incidence. *Pathog Immun.* 2016; 1(2): 308–29 p.
59. Lange C., Migliori G.B. Silicotuberculosis., et al. In: ERS Monograph. Tuberculosis. 224-229 p.
  60. Liu A., Nicol E., Hu Y., et al. Tuberculous endocarditis. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 10; 167(3): 640-5 p.
  61. Luetmer M.T., Bartholmai B.J., Rad A.E., et al. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 654–657 p.
  62. Mason R. J. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2010.
  63. McAdams H.P., Erasmus J., Winter J.A., et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33(4): 655-78 p.
  64. Melsew, Y., Doan, T., Gambhir M., et al. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Infection*, 2018; 146(3), 345-353 p.
  65. Mert A., Bilir M., Ozaras R., et al. A terminological controversy: do disseminated and miliary tuberculosis mean the same? *Respiration.* 2005 Jan-Feb; 72(1): 113 p.
  66. Mori T., Leung C.C. Tuberculosis in the global aging population. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. 24(3): 751-68 p.
  67. Munteanu O., Chesov D., Rusu D., et al. Pulmonary Erythema Migrans? *Respiration.* 2014; 87(3): 252-3 p.
  68. Navas C., Torres-Duque C.A., Munoz-Ceron J., et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis in patients with multiple sclerosis, expert consensus. On behalf of the Colombian Association of Neurology, Committee of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical.* 2018;4(1).
  69. Palange P., Simonds A. ERS handbook respiratory medicine. 1 ed. 2010. 200-224 p.
  70. Podeanu M., Treaba C. A., Buruian M., et al. Compendiu de radioimagistica medicală. Vol.I. Tg.Mureș, 2016. 351 p.
  71. Protocol clinic national Tuberculoza la adult. Chișinău, 2015.
  72. Rossi S., Franquet T. Volpacchio M., et al. Tree in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*, 2005; 25: 789-801 p.
  73. Rothermich M.A., Buchowski J.M., Bumpass D.B., et al. Pulmonary cement embolization after vertebroplasty requiring pulmonary wedge resection. *Clinical orthopaedics and related research.* 2014; 472(5): 1652-7 p.
  74. Rusu D., Chesov D., Botnaru V. Molecular assay for tuberculous pleural effusion. In: *Eur Respir J*, 2013, vol. 42(57): 590 p.
  75. Schwartz R.A., Micali G., Nasca M.R., et al. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol* Aug 2008; 59(2): 179-206 p.
  76. Strâmbu I., Tudorache V., Belaconi I., et al. Ghid de diagnostic și tratament al pneumopatiilor interstițiale difuze. București, 2015: 83-89 p.
  77. Theron G., Peter J., Richardson M., et al. The diagnostic accuracy of the GenoType® Mtbdrsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; (10): 4–123 p.
  78. Tuberculosis: diagnostics technology and market landscape. 4rd ed. Geneva: WHO, UNITAID, 2015.
  79. Verschakelen J. A., De Wever W. Computed Tomography of the Lung A Pattern Approach. Heidelberg. 2007. 190 p.
  80. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. OCTOBER 2016 REVISION.
  81. Yee, D., Valiquette C., Pelletier M., et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(11): 1472-7 p.
  82. Zellweger J-P, Sotgiu G, Block M, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN- $\gamma$  Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 May 15; 191(10): 1176–84.
  83. Общероссийская общественная организация «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ» Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. 2014.
  84. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; 512

## INDEX ALFABETIC

(se indică numărul paginii)

A		- indurativ	293-296
Abces "rece"	80, 83	Exsudat	145, 214
Adenocarcinom	286	F	
Adenozin deaminaza	46-47, 90	Factori de risc sporit	
Anevrism Rasmussen	143	- de recidivă a tuberculozei	26
Angioedem	167	- de infectare cu MBT	30
Artrita reumatoidă	224, 283	- de îmbolnăvire de TB	30
Aspergilom	157, 264	Fibrotorace	138, 179
Aspergiloza bronhopulmonară	261-264	Fistulă	
Aspergiloza pleurală	182-183	- bronho-pleurală	152
Acido-alcoolorezistența	14, 40	- bronho-pleuro-cutanată	185-186
B		G	
BACTEC	40	Granulom tuberculos	20, 55
Biopsia		GeneXpert MBT/Rif	42, 64
- transbronșică	56, 288	H	
- pleurală	90	Hemoptizie	
Boala		- în aspergiloză	261
- Pott	136	- în bronșiectazie	140
- renală cronică	216-217, 226	- în coriocarcinom	257
Bronhia traheală	261	- în tuberculoză	68, 143, 175
Bronholitiiza	70, 159-160, 194	Hemoragia pulmonară	174-175
Bronșiectazii posttuberculoase	140-141	Heterorezistență	64
Bronșiolita	274-275	I	
C		Ictus ischemic	244
Calcificări		Infecția tuberculoasă	37, 58, 73
- ganglionare	70	Infecția HIV asociată TB	32, 111, 208
- parenchimotoase	70, 73	Infecție mixtă	64
- pericardice	150	L	
- pleurale	137, 145	Limfom	254-255
Cancer orofaringian	248	Litoptizia	159
Ciroza hepatică	206, 214	M	
Cord factor	15	Markeri tumorali	56
Criptococoză	234	Mezoteliom	271-272
D		Micobacterioză	
Diabet zaharat	212, 226	- prin <i>M.kansasii</i>	298-299
Diseminare		- prin <i>M.chelonae</i>	301
- bronhogenă	92, 165, 203, 214	Mutații genetice	63, 196-197
- hematogenă	98, 108, 122	N	
- limfohematogenă	70, 96, 110, 114		
E			
Emfizem subcutanat	146, 152		
Eritem			
- nodos	293-294		

Necroză cazeoasă	20, 82, 129	- diseminat	206
Nodul pulmonar solitar	85, 119, 134, 255	- Horner	278
Noduli		- lobului mediu	242
- subpleurali	105, 217	- pleural	46, 102
- pulmonari reumatoizi	224, 283	- Pancoast-Tobias	278
		- posttuberculos	70, 140, 261
O		Spațiu pleural rezidual postrezeccional	183
Oleotorace	179	T	
P		Test	
<i>Pattern</i>		- IGRA	60
- ram înmugurit	42, 44, 274	- LPA	62
- interstițial	254	- cutanat la tuberculină	58
- limfangitic	246, 285	Tomosinteză	52-53
- miliar	32, 111	Toracoplastie	186, 188
- nodular	32, 246, 266, 285	Toroscopie video-asitată	289
Perete celular micobacterian	14-16	Toxoplasmoză cerebrală	238-239
Pericardita calcară	149	Traheocel	261
Pete antracotice	34, 162	Transmiterea tuberculozei	37-38
Piuria sterilă	127	Transudat	145
Plămân distrus	24, 138	Tromboză venoasă profundă	169-170
Pneumonie	228, 254	Tuberculide	129
Pneumonita prin hipersensibilitate	280-281	Tuberculoza	
Pneumoperitoneu	154, 208	- abces tuberculos	83, 129
Pneumotorace	147, 152	- abdominală	154-155
Profil imunohistochimic	254	- bronșică	38, 100, 261
		- cutanată	129
		- de glandă mamară	131
R		- diseminată	98, 113-114
Reacții adverse la medicație antitb	172, 177	- empiem tuberculos	102-103, 236
- cutanate	167	- endocardita tuberculoasă	231-232
- gastrointestinale	195	- fibrocavitară	82, 94, 157, 182
- hepatice	177, 206	- gastrointestinală	78, 154
Recidivă	26	- laringiană	37-38, 96
Recipient de transplant de organe	219-220	- limfadenopatie	110-111
Reinfecție	35	- manifestări clinice	66
Rezistență		- meningita tuberculoasă	75, 122
- primară	28, 192, 202	- miliară	98
- secundară	196	- nodulară	37, 88, 134
- fenotipică	196	- organelor genitale feminine	124
- genotipică	196	- osteoarticulară	80, 82, 108
		- perinonita tuberculoasă	155, 208
S		- pleurezie	90, 145
Sarcoidoză pulmonară	246	- pneumonie cazeoasă	92, 202
Sarcomul Kaposi	250	- renală	126-127
Scleroza multiplă	222	- silicotuberculoza	269
Scrofuloderma	129	- suprarenaliană	116-117
Secvențierea genomului micobacterian	64	- tuberculoame cerebrale	75, 119-120
Semnul		- tuberculom pulmonar	85, 134, 206
- arborelui înmugurit	42, 44, 100	Tulpină MBT	
- bronhogramei aeriice	70	- sensibilă	34, 162
- "galaxiei"	216	- monorezistentă	190
- haloului	68, 250		
- inelului cu pecete	68		
- pleurei despicate	26		
- "țintei"	120		
Silicoza	267-269		
Sindromul			
- cavitat	94, 143, 224		
- condensare pulmonară	224, 251		
- de hiperinflație pulmonară	68		



**VIAREMO**

**Societatea de Respiriologie  
din Republica Moldova**

