

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU"**

**TUBERCULOZA  
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT  
ÎN ERA MULTIDROG REZISTENȚEI**

**DUMITRU CHESOV**

**CHIȘINĂU  
2022**

**CZU: 616.24-002.5-07-08+615.2/.3.015.8**

Aprobat prin decizia Senatului  
USMF "Nicolae Testemițanu" nr. 12/7 din 24.11.2022

## **RECENZENȚI**

Constantin Iavorschi	doctor habilitat în medicină, profesor universitar
----------------------	---

Alexandru Corlăteanu	doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar
----------------------	---

Prezenta lucrare este publicată în cadrul proiectului finanțat de către Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare "Optimizarea diagnosticului și eficientizarea tratamentului tuberculozei", nr. 21.00208.8007.01/PD II.

*Cu admirație pentru cei care s-au dedicat  
combaterii tuberculozei*





## **Mulțumiri**

Este o plăcere să le mulțumesc tuturor celor care m-au ajutat în apariția acestei lucrări. Le sunt recunoscător profesorilor Victor Botnaru și Christoph Lange, care mi-au provocat și nutrit interesul pentru domeniul tuberculozei. Țin să le mulțumesc colegilor de la Disciplina de pneumologie și alergologie pentru susținerea oferită pe parcursul realizării acestui proiect. La fel, le mulțumesc angajaților Institutului de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc" pentru episoadele de colaborare, de care ne-am bucurat împreună, inclusiv cu ocazia pregătirii acestei lucrări. Nu pot să nu-mi exprim recunoștină față de colegii din Laboratorul național de referință în microbiologia tuberculozei, cu care ne bucurăm de o colaborare de durată. Vin cu mulțumiri și pentru colegii din laboratorul Clinica bolilor infecțioase a Centrului de cercetări din Borstel pentru exemplele de performanță în cercetare pe care mi le-au acordat. Mulțumiri deosebite se cuvin soției mele Elena pentru sprijinul oferit.



## CUPRINS

<b>CAPITOLUL 1 NOȚIUNI ȘI TERMENI DE REFERINȚĂ.....</b>	<b>11</b>
Tipurile de tuberculoză după criteriile de diagnostic al bolii.....	12
Tipurile de tuberculoză după localizarea anatomică.....	12
Tipurile de tuberculoză după istoricul de îmbolnăvire anterioară .....	13
Tipurile de tuberculoză după profilul de rezistență a <i>M. tuberculosis</i> .....	13
Tipurile de tuberculoză după statutul patogenetic .....	14
<b>CAPITOLUL 2 ETIOLOGIA TUBERCULOZEI.....</b>	<b>15</b>
Caracteristici morfologice.....	17
Caracteristici genotipice.....	18
Concluzii .....	20
<b>CAPITOLUL 3 MECANISME PATOGENETICE ÎN TUBERCULOZĂ.....</b>	<b>21</b>
Răspunsul imun înăscut .....	23
Răspunsul imun dobândit.....	24
Mecanismele de evadare de sub controlul imunologic .....	28
Mecanismele de reactivare a infecției tuberculoase latente .....	29
Formarea granulomului.....	29
Formarea leziunilor cavitare .....	30
Concluzii .....	31
<b>CAPITOLUL 4 EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI .....</b>	<b>33</b>
Factori de risc pentru infectare și îmbolnăvire .....	34
Indicatori epidemiologici .....	38
Indicatori epidemiologici în tuberculoza cu germeni multidrog rezistenți ..	42
Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Republica Moldova .....	43
Concluzii .....	44
<b>CAPITOLUL 5 MANIFESTĂRILE CLINICE ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ ȘI ÎN TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ.....</b>	<b>45</b>
Tuberculoza pulmonară.....	47
Tuberculoza extrapulmonară.....	48
Concluzii .....	55

<b>CAPITOLUL 6 DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFECȚIEI TUBERCULOASE .....</b>	<b>57</b>
Diagnosticul infecției latente cu <i>M. tuberculosis</i> .....	58
Diagnosticul infecției active cu <i>M. tuberculosis</i> .....	69
Aprecierea sensibilității la medicamente a <i>M. tuberculosis</i> .....	80
Concluzii .....	89
 <b>CAPITOLUL 7 EXAMENUL IMAGISTIC ÎN TUBERCULOZĂ .....</b>	 <b>91</b>
Metode imagistice .....	92
Leziunile imagistice de organ .....	96
Leziuni imagistice posttuberculoase .....	110
Concluzii .....	114
 <b>CAPITOLUL 8 PROCEDURI INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI ORGANELOR RESPIRATORII .....</b>	 <b>115</b>
Bronhoscopia .....	116
Lavajul bronho-alveolar și aspiratul bronșic .....	117
Biopsia bronșică .....	118
Biopsia pulmonară transbronșică .....	118
Aspiratul gastric .....	119
Toracocenteza și biopsia de pleură .....	119
Concluzii .....	120
 <b>CAPITOLUL 9 TRATAMENTUL TUBERCULOZEI .....</b>	 <b>121</b>
Principiile generale ale tratamentului antituberculos .....	122
Caracteristicile de bază ale medicamentelor antituberculoase .....	123
Cerințele esențiale față de schemele de tratament antituberculos .....	124
Tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili la medicamente .....	126
Tratamentul tuberculozei cu germeni mono- sau polirezistenți la izoniazidă, dar sensibili la rifampicină .....	131
Tratamentul tuberculozei cu germeni monorezistenți la rifampicină .....	132
Tratamentul tuberculozei cu germeni cu rezistență multiplă sau rezistență extinsă la medicamente .....	132
Tratamentul chirurgical .....	136
Tratamentul tuberculozei la bolnavii cu comorbidități .....	138
Tratamentul tuberculozei la gravide .....	143

Renunțarea la fumat .....	143
Reabilitarea pulmonară .....	144
Tratamentul paliativ .....	144
Consiliile medicale.....	145
Modele de organizare a tratamentului antituberculos .....	145
Concluzii .....	146

## **CAPITOLUL 10 MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI .....147**

Monitorizarea microbiologică.....	148
Monitorizarea clinico-biologică și supravegherea efectelor adverse.....	149
Monitorizarea aderenței la tratament .....	151
Monitorizarea nivelului seric al medicamentelor .....	155
Evaluarea rezultatelor tratamentului .....	157
Biomarkeri micobacterieni alternativi aplicabili în monitorizarea tratamentului antituberculos.....	160
Biomarkeri alternativi ai organismului uman aplicabili în monitorizarea tratamentului antituberculos.....	160
Concluzii .....	162

## **CAPITOLUL 11 MĂSURILE DE PREVENȚIE A TUBERCULOZEI.....163**

Tratamentul infecției tuberculoase latente .....	164
Vaccinarea .....	166
Măsurile de control al infecției tuberculoase .....	169
Concluzii .....	170

## **BIBLIOGRAFIE ..... 173**



*Capitolul 1*  
NOȚIUNI  
ȘI TERMENI DE REFERINȚĂ

Tuberculoza este o boală infecțioasă, contagioasă cauzată de bacterii specifice din complexul *Mycobacterium tuberculosis* cu localizare predominant pulmonară, dar și în alte organe, cu o evoluție cronică, consumptivă, potențial fatală, dar care poate fi vindecată [1].

Definiția tuberculozei, expusă mai sus, enumeră într-un stil academic reperele nosologice, etiologice și clinice de bază care caracterizează această boală. Diversele aspecte legate de managementul clinic și de raportarea epidemiologică a tuberculozei au impus introducerea în uz a diverși termeni, care definesc mai multe ”tipuri” de tuberculoză. În prezentul capitol este dată definirea actuală a acestor termeni, drept reper fiind adoptate definițiile cadru ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [2].

## Tipurile de tuberculoză după criteriile de diagnostic al bolii

*Tuberculoza confirmată bacteriologic* este cazul de tuberculoză în care în cel puțin un specimen biologic obținut de la bolnav a fost confirmată infecția cu *M. tuberculosis* prin cel puțin una dintre metodele de diagnostic microbiologic precum: microscopia, cultura sau testele de diagnostic rapid aprobate de către OMS (ex.: Xpert MTB/Rif).

*Tuberculoza diagnosticată clinic* reprezintă cazul de tuberculoză în care nu sunt îndeplinite criteriile tuberculozei confirmate bacteriologic, dar în care medicul, sau alt specialist medical calificat, a diagnosticat tuberculoza activă și a inițiat tratamentul antituberculos. În această categorie se includ cazurile diagnosticate în baza manifestărilor clinico-imagistice sau a semnelor histologice sugestive.

*Tuberculoza prezumptivă*, la fel numită și tuberculoză suspectă, descrie bolnavul care prezintă simptome și semne sugestive pentru tuberculoză.

## Tipurile de tuberculoză după localizarea anatomică

*Tuberculoza pulmonară* se referă la oricare caz de tuberculoză confirmată bacteriologic sau diagnosticată clinic, care implică parenchimul pulmonar sau/și arborele traheo-bronșic. În acest context de menționat că cazurile de limfadenopatie intratoracică sau de pleurezie fără leziuni imagistice ale parenchimului pulmonar constituie cazuri de tuberculoză extrapulmonară.

*Tuberculoză extrapulmonară* se referă la cazul de tuberculoză confirmată bacteriologic sau diagnosticată clinic, care implică alte organe decât plămânul.

*Tuberculoză diseminată* definește afectarea a două sau mai multe organe necontigue prin răspândire hematogenă, eventual și limfogenă, a *M. tuberculosis* [3]. La persoanele imunocompetente aspectul morfopatologic patognomonic pentru tuberculoza diseminată sunt tuberculi granulomatoși de dimensiuni mici ("miliare", 1-3 mm). Din acest motiv termenul de tuberculoză diseminată este frecvent substituit cu cel de *tuberculoză miliară*. Pe de altă parte, la unii bolnavi, în special la cei imunocompromiși, leziunile miliare caracteristice tuberculozei diseminate pot lipsi, acestea fiind substituite de granuloame imature, de focare de necroză înconjurată de micobacterii și celule dendritice. În asemenea cazuri utilizarea termenului de tuberculoză miliară este irelevantă, fiind pe deplin argumentată utilizarea doar a termenului de tuberculoză diseminată [4]



La declararea îmbolnăvirilor de tuberculoză către autoritățile responsabile de înregistrarea acestora, cazurile cu implicare atât pulmonară, cât și extrapulmonară sunt raportate drept cazuri de tuberculoză pulmonară, inclusiv cele de tuberculoză diseminată (miliară).

### **Tipurile de tuberculoză după istoricul de îmbolnăvire anterioară**

*Pacient nou* (caz nou) este bolnavul care nu a fost anterior tratat de tuberculoză sau a primit medicamente antituberculoase nu mai mult de o lună.

*Pacient anterior tratat* este bolnavul care în trecut a primit cel puțin o lună de tratament antituberculos. În funcție de rezultatul tratamentului în cel mai recent episod de boală sunt descrise mai multe tipuri de pacienți anterior tratați:

- *Pacient cu recidivă* (recidivă) este cazul pacientului anterior tratat care în ultimul episod de tuberculoză a fost evaluat ca și vindecat sau ca tratament încheiat. În definirea acestui tip de caz de tuberculoză nu este luat în considerație aspectul patogenetic al bolii, dacă este un caz de recidivă (reactivare) a infecției cu *M. tuberculosis* sau de reinfectare.
- *Pacient tratat după eșec* (retratament după eșec) este cazul pacientului anterior tratat, tratamentul căruia în ultimul episod de boală s-a încheiat cu eșec.
- *Pacient tratat după pierderea din supraveghere* (retratament după pierderea din supraveghere), este cazul pacientului anterior tratat, care în ultimul episod de boală a fost declarat ca pierdut de supraveghere.

### **Tipurile de tuberculoză după profilul de rezistență a *M. tuberculosis***

*Tuberculoza monorezistentă* este cazul de boală provocat de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente față de un singur medicament antituberculos de linia întâi (izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul). De menționat că în contextul dezvoltării de noi scheme de tratament pentru tuberculoza sensibilă (vezi Capitolul 9) în definirea mono- și polirezistenței s-ar putea renunța la rezistența doar față de medicamentele de linia întâi.

*Tuberculoza polirezistentă* este cazul de boală provocat de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente față de mai mult de un medicament antituberculos de linia întâi, excepție fiind rezistența concomitentă față de izoniazidă și rifampicină.

*Tuberculoza cu rezistență multiplă* (multidrog rezistentă, MDR) este cazul de boală provocat de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente cel puțin față de izoniazidă și rifampicină.

*Tuberculoza cu rezistență la rifampicină* (RR) definește cazul de tuberculoză cu rezistență față de rifampicină confirmată prin teste de sensibilitate fenotipice sau genotipice. Cazurile de rezistență RR includ orice fel de rezistență față de rifmapicină: mono-, poli-, MDR sau XDR.

*Tuberculoza cu rezistență extinsă* (XDR) este cazul de boală provocat de tulpini MDR de *M. tuberculosis* cu rezistență suplimentară față de fluoro-chinolone și cel puțin unul dintre medicamentele incluse în grupul A de medicamente anti-MDR (bedachilina și linezolidul) [5]. Cazurile de boală cu tulpini MDR cu rezistență suplimentară față de fluorochinolone, dar sensibile față de alte medicamente din grupul A, sunt denumite pre-XDR. De menționat că până în anul 2020 tuberculoza XDR era definită prin rezistența față de fluorochinolone și aminoglicozidele injectabile de linia a doua (amicacina, kanamicina și capreomicina).

În contextul rezistenței tulpinilor de *M. tuberculosis* merită a fi menționați termenii de *rezistență primară* și *rezistență dobândită* (secundară). Primul termen definește rezistența tulpinii de *M. tuberculosis*, izolată înaintea inițierii tratamentului antituberculos, la un bolnav care nu a primit tratament antituberculos în trecut. Rezistența dobândită descrie rezistența tulpinii de *M. tuberculosis* dezvoltată în urma unui tratament antituberculos incorrect. Cu unele precauții se face prezumpția că tulpina rezistentă de *M. tuberculosis* izolată de la un bolnav de tuberculoză care a primit tratament antituberculos în trecut (nu mai puțin de o lună) are rezistență dobândită [6].

### **Tipurile de tuberculoză după statutul patogenetic**

Din perspectiva evoluției patogenetice a infecției *M. tuberculosis* în organismul uman sunt importanți termenii de infecție tuberculoasă latentă (ITBL), tuberculoză activă, tuberculoză primară și tuberculoză postprimară. Definirea comprehensivă a acestora este dată în capitolul *Mecanisme patogenetice în tuberculoză*.

## *Capitolul 2* ETIOLOGIA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este provocata de un grup de micobacterii reunite în complexul *Mycobacterium tuberculosis* (CMBT), parte a genului *Mycobacterium*, care la rândul său aparține familiei *Mycobacteriaceae*. Micobacteriaceele se caracterizează printr-un conținut neobișnuit de înalt în ADN al guaninei și citozinei (62-70%) și capacitatea de a sintetiza acizi micolici, proprietate care le înrudește cu bacteriile din genurile *Nocardia* și *Corynebacterium*, toate memebre ale ordinului *Actinomycetales* [7].

Pe lângă complexul *Mycobacterium tuberculosis* genul *Mycobacterium* mai include și alte micobacterii atât patogene, cât și saprofite cu o diferită virulență, răspândire ecologică și viteză de multiplicare (Tabelul 2.1). Printre acestea sunt microorganisme precum *M. leprae*, agentul patogen al leprei, dar și peste 150 de alte specii micobacteriene (micobacterii nontuberculoase), aflate în mediul ambiant, unele dintre care produc infecții oportuniste la om, în special în condiții de imunosupresie (*M. avium complex*, *M. kansassii*) [8].

Tabelul 2.1

## CLASIFICAREA GENULUI MYCOBACTERIUM

Micobacterii nontuberculoase	Micobacterii cu creștere lentă	<i>M. tuberculosis</i> complex
		<i>M. leprae</i>
		<i>M. marinum</i>
		<i>M. ulcerans</i>
	Micobacterii cu creștere rapidă	<i>M. avium</i> complex - <i>M. avium</i> - <i>M. intracellulare</i> - <i>M. chimaera</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. simiae</i>
		<i>M. terrae</i> complex <i>M. goodii</i>
		<i>M. chelonae-abscessus</i> complex - <i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> - <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> - <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> - <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i>
		<i>M. smegmatis</i> <i>M. vaccae</i>

- patogeni obligatorii

- patogeni oportuniști

- saprofiți

Complexul *Mycobacterium tuberculosis* include 11 specii de micobacterii, care se caracterizează printr-un grad de similaritate genomică ce depășește 99%. Asemănările genetice majore fac ca tot mai des membrii CMBT să fie priviți ca o singură specie. În același timp, membrii CMBT diferă în ceea ce privește organismul gazdă, distribuția geografică și patogenitatea [9]. Incertitudinii privitor la apartenență la CMBT există în cazul *M. canettii*, care, deși, tradițional este atribuită acestui complex, are diferențe genomice majore față de ceilalți membri ai CMBT. Astfel, dacă diferențele genomice dintre diverși membri ai CMBT nu depășesc 2500 polimorfisme nucleotidice (SNP), atunci în cazul *M. canettii* aceasta atinge zeci de mii de SNP-uri [10].

Dintre toate speciile incluse în CMTB, tuberculoza la om aproape în exclusivitate este cauzată de *M. tuberculosis* (MTB) și, într-un număr limitat de cazuri, de *M. africanum*, preponderent în zonele endemice din Africa. Cei alți reprezentanți ai CMBT de regulă cauzează tuberculoza la diverse specii de mamifere atât domestice, cât și sălbatice printre care: vaci, capre, șoareci de câmp, foci, antilope, damani etc. De menționat că până la introducerea pe scară largă a pasteurizării laptelui de vaci circa 6% dintre toate cazurile de decese în populația umană în Europa erau cauzate de *M. bovis*.

### Caracteristici morfologice

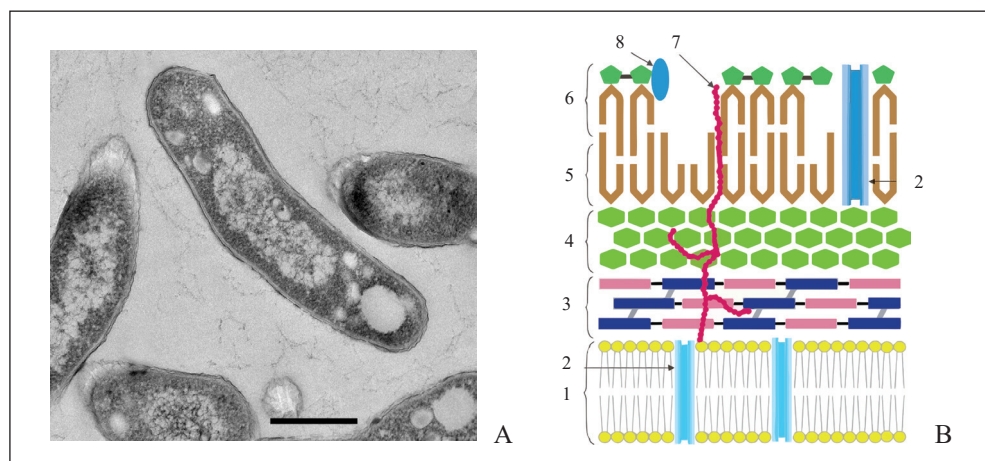
Speciile CMBT, precum și alte micobacteriaceae, sunt bacili intracelulari, aerobi, imobili, care nu formează spori și au un perete celular bogat în lipide. Lipidele constituie circa 60% din structura peretelui celular al micobacteriilor, fiind reprezentate în mare parte de acizii micolici [11]. Datorită acestui fapt micobacteriile se colorează slab după Gram, dar au proprietăți acido-alcool rezistente, adică pot fi colorate cu fucsină carbolică și rezistă la decolorare cu solvenți organici acizi (colorația Ziehl-Neelsen). *Mycobacterium tuberculosis* are proprietatea de a forma structuri cu aspecte de cordoane serpentine. Această proprietate se observă la microorganisme izolate din cultura pură și este asigurată de dimicolații de trehaloză din structura peretelui celular micobacterian. Dimicolații mai sunt cunoscuți sub denumirea de cord factor și sunt asociați cu virulența micobacteriilor. Deși mecanismele exacte prin care cord factorul asigură virulența nu sunt cunoscute, acesta are efect toxic asupra celulelor mamiferelor, inhibă migrarea celulelor polimorfonucleare, precum și împiedică fuziunea fagozomilor, care conțin bacilii *M. tuberculosis*, cu lizozomii care le-ar putea distruge.

Pe lângă acizii micolici, peretele celular al micobacteriilor mai conține câteva tipuri de molecule complexe precum peptidoglicanul și lipoarabinomananul (LAM) (Figura 2.1). Rolurile acestora sunt multiple și nu pe deplin elucidate. Astfel, peptidoglicanul este responsabil de rigiditatea peretelui celular, iar LAM-ul este un important determinant al virulenței micobacteriene [12, 13].

Membrii CMBT cresc lent, o diviziune celulară are loc o dată în 18-24 ore. Astfel, sunt necesare minim 3 săptămâni pentru a crește coloniile detectabile pe mediile solide de cultură și 1-2 săptămâni pentru mediile lichide de cultură. Micobacteriile tuberculoase cresc în condiții aerobe, dar pot supraviețui și în condiții microaerofile. *In vivo* micobacteriile cresc mai bine în țesuturile bogate în oxigen (ex.: țesutul pulmonar) [14].

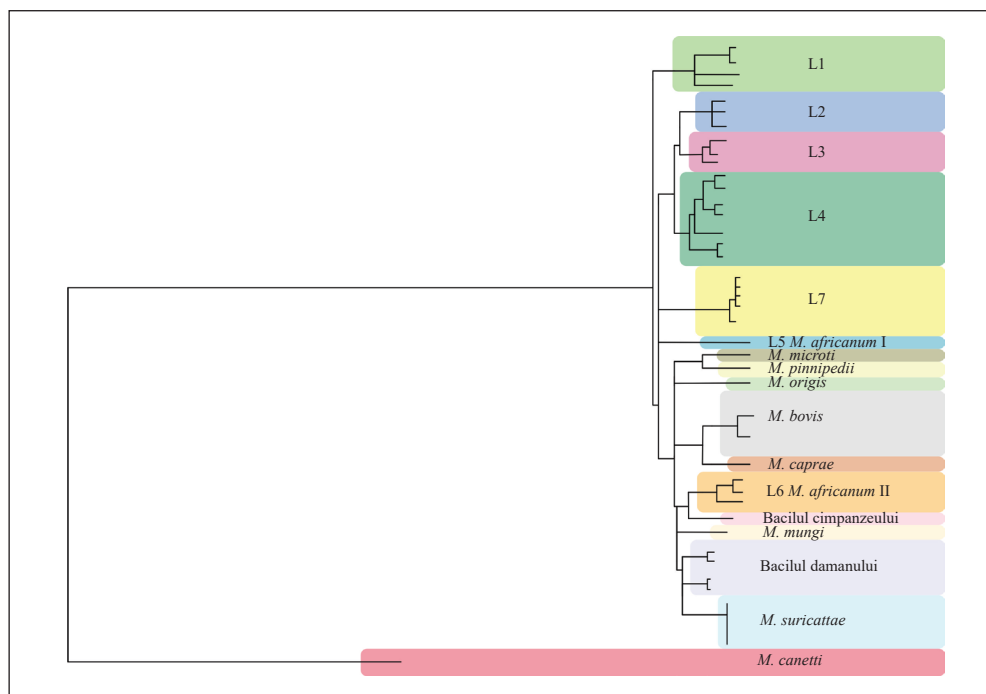
### Caracteristici genotipice

Genomul MTB este reprezentat de un singur cromozom care împachetează un ADN constituit din 4411529 perechi de baze azotate, cărora le corespund aproximativ 4000 de gene codificatoare de proteine [15].



**Figura 2.1** Peretele celular *M. tuberculosis*

**A** - vizualizarea în microscopie electronică cu transmitență a *M. tuberculosis*, secțiune longitudinală, cupă ultrafină; bara = 500 nm (Muhsin Özel, Gudrun Holland/Robert Koch Institut). **B** - structura peretelui celular *M. tuberculosis* (schemă). 1 - membrana citoplasmatică; 2 - proteine transmembranare; 3 - peptidoglican; 4 - arabinogalactan; 5 - acizi micolici; 6 - dimeolați de trehaloză; 7 - lipoarabinomanan, 8 - proteină membranară.



**Figura 2.2** Arborele filogenic al *M. tuberculosis complex*

Pentru caracterizarea genotipică a speciilor din CMBT în calitate de genom de referință este acceptat genomul *M. tuberculosis* tulpina de laborator H37Rv.

Utilizarea tehnicilor molecular-genetice de secvențiere a genomului micobacterian a permis descrierea mai multor linii genotipice descendente în cadrul CMBT (Figura 2.2) [16, 17]. Aceasta permite înțelegerea evoluției în timp a respectivelor (sub)specii micobacteriene. În sensul strict taxonomic tulpinile de *M. tuberculosis* aparțin liniilor 1-4 și 7, iar cele de *M. africanum* liniilor 5 și 6. Celelalte linii genotipice descrise în cadrul CMTB corespund micobacteriilor zoonotice. Liniile 1, 5, 6 sunt considerate linii străvechi, în timp ce liniile 2, 3, 4 linii moderne, linia 7 fiind considerată una de trecere. De curând au fost descrise 2 tulpini de *M. tuberculosis* cu caracteristici care ar completa nișa dintre micabacteriile CMTB și *M. canettii*, astfel conturându-se premisele pentru a descrie o nouă linie genotipică de *M. tuberculosis* - L8 [18]. De menționat că, în cadrul fiecărei linii genotipice de bază (L1-L7) sunt de scirse mai multe subtipuri genotipice.

Liniile genotipice ale MBTC adaptate la specia umană se caracterizează după particularitățile de distribuție geografică, virulență și rezistență la medicamente [19]. Liniile 1 și 3 au o distribuție variată, L1 fiind mai frecvent izolată în regiunile adiacente Oceanului Indian, motiv din care este numită și Indo-Oceanică, în timp ce L3 este mai frecvent izolată în Africa de Est, Asia de Sud și cea Centrală. Alte linii precum L2 (Est-Asiatică care include și tulpinile din familia Beijing) și L4 (Linia Euro-Americană, care include și familia de tulpini Haarlem) au o răspândire mai largă, fiind caracterizate prin virulență și contagiozitate sporite (posibil în L2 mai mare decât în L4) [20]. Celelalte 3 linii genotipice (L5-L7) au o distribuție restrânsă și transmisibilitate redusă. L5 și L6 sunt izolate cu precădere în Africa de vest iar L7 în Etiopia. Se consideră că diferențele în distribuția liniilor CMBT se datorează atât unor eventuale particularități genetice ale populației umane, cât și aspectelor istorice de dezvoltare a comerțului, cuceririlor, migrației etc. [21]. Datele actuale sugerează apariția tulpinilor ancestre de *M. tuberculosis* în Africa și răspândirea clonară în întreaga lume odată cu migrarea speciei umane. Caracteristicile genetice și locul apariției acestor microorganisme ancestre nu sunt stabilite la moment. La fel, este probabil că unele linii genotipice circulante la ora actuală pe continentul African, sublinia Latin-American-Mediteraneeană (LAM subgrup al L4), au fost ”readuse” din alte părți ale lumii odată cu venirea europenilor în Africa subecuatorială [21].

Studiile de epidemiologie moleculară, cu aplicarea secvențierii întregului genom micobacterian, au evidențiat predominarea printre tulpinile de *M. tuberculosis* din Republica Moldova a genotipurilor L2 și L4 (în special a subtipului Ural).

## Concluzii

- Caracteristicile morfologice și genomice ale *M. tuberculosis* relevă un microorganism complex, înalt adaptat la mediul pe care îl populează.
- Diferențele genetice dintre diverse subpopulații de *M. tuberculosis* permit evidențierea a 7 linii genotipice, patogene pentru specia umană, caracterizate prin particularități de distribuție geografică, virulență și rezistență la medicamente.



*Capitolul 3*

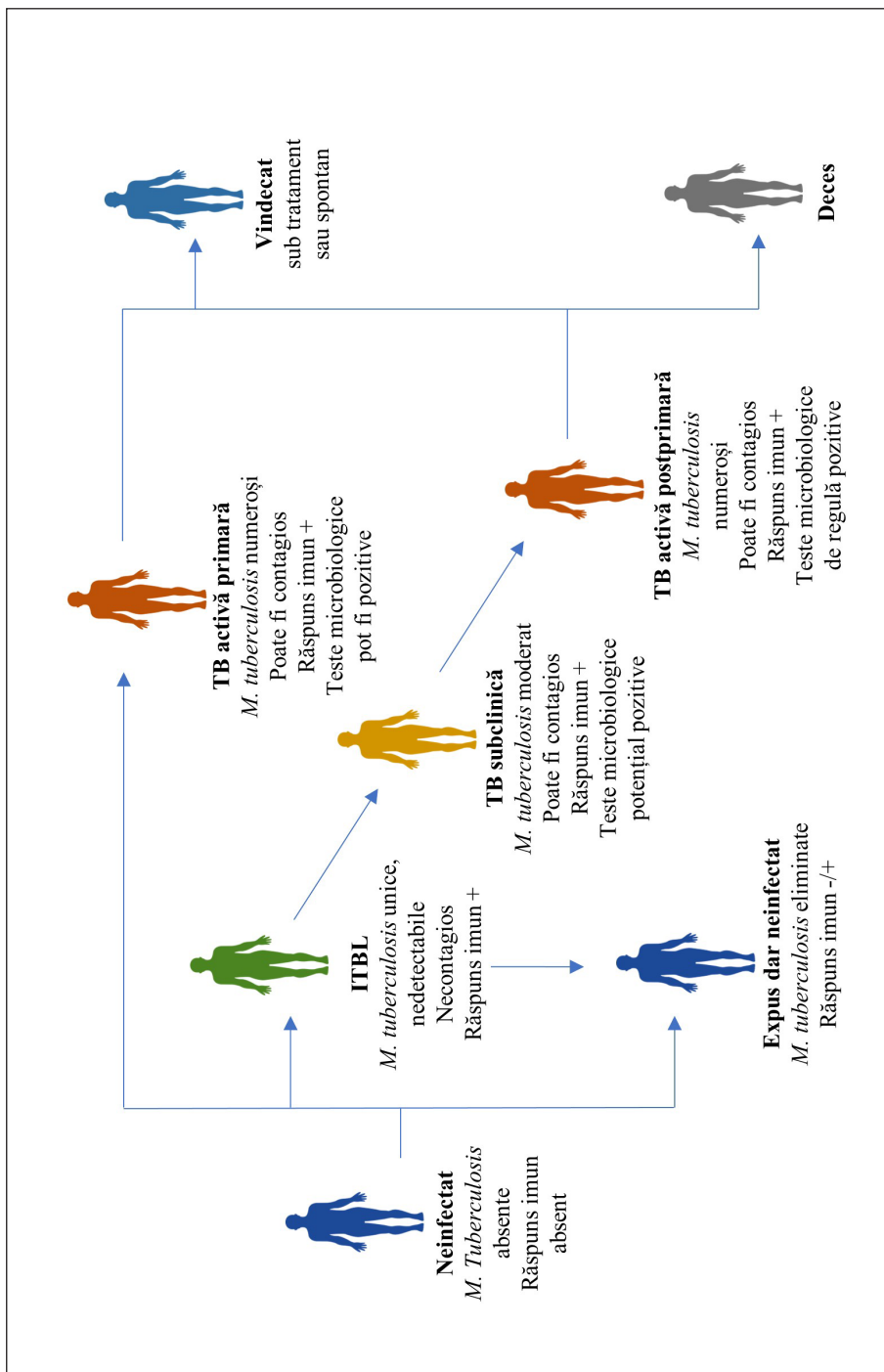
MECANISME PATOGENETICE ÎN  
TUBERCULOZĂ

Evoluția tuberculozei ca boală infecțioasă include consecutivitatea evenimentelor de expunere, infectare, trecere prin câteva stadii clinico-patogenetice consecutive sau alternante (infecție latentă, boală subclinică, boală activă) care finalizează prin rezoluție spontană, vindecare sau deces [22].

De regulă, o persoană sănătoasă se infectează de tuberculoză prin inhalarea din aerul ambiant a aerosolilor care conțin micobacterii vii (picături Flugge). Acestea sunt eliminate în mediul înconjurător de către persoana bolnavă prin tuse, strănut, cântat sau vorbit. Ocazional drept sursă de infecție pot servi animalele bolnave. Pe lângă, calea aeriană infectarea poate avea loc pe cale digestivă (prin alimente contaminate), intrapartum (prin aspirarea de lichid amniotic infectat sau prin efracția barierei placentare în timpul travaliului) și, cazuistic, pe cale genitală (în caz de tuberculoză epididimală avansată) cutanată sau prin mucoase [1].

Figura 3.1

## SPECTRUL INFECȚIEI TUBERCULOASE



Expunerea la o sursă de infecție finalizează prin infectare în 10-20% dintre cazuri. După infectare doar 5-10% dintre persoanele infectate vor dezvolta boala tuberculoasă cu manifestări clinice (tuberculoză activă). Ceilalți 90% dintre infectați fie elimină infecția, fie reușesc să inhibe și să țină sub control multiplicarea micobacteriană, fiind considerate ca persoane cu infecție tuberculoasă latentă (ITBL). Infecția tuberculoasă latentă este definită ca un statut clinico-imunologic caracterizat printr-un răspuns imun persistent la stimularea cu antigenii *M. tuberculosis*, dar fără manifestări clinice de tuberculoză activă [23]. În alți termeni persoana cu infecție tuberculoasă latentă are rezultat pozitiv la examinarea prin testul cutanat la tuberculină sau prin testele de eliberare a interferonului  $\gamma$  (INF $\gamma$ , testele IGRA), dar examenele microbiologice și imagistice nu evidențiază micobacterii și respectiv leziuni sugestive pentru tuberculoză. Personale cu ITBL mențin un risc de 5-10% de a dezvolta tuberculoza pe întreg parcursul vieții, în special în cazul survenirii unei imunosupresii. [24].

Totalitatea răspunsurilor imuno-inflamatorii, modificărilor morfopatologice și a eventualelor manifestări clinice de după infectarea cu *M. tuberculosis* este întrunită în conceptul de tuberculoză primară, în timp ce evenimentele determinate de reactivarea ITBL corespund tuberculozei post-primare (secundare) (Figura 3.1) [22].

Probabilitatea dezvoltării tuberculozei active după infectare este determinată de echilibrul dintre mecanismele complexe ale răpusului imun înăscut și dobândit ale organismului uman orientate spre anihilarea patogenului pe de o parte și capacitatea micobacteriei de a le ocoli pe de cealaltă.

### **Răspunsul imun înăscut**

Răspunsul imun înăscut constituie prima linie de apărare împotriva infecției tuberculoase. Primul pas în acest sens îl constituie recunoașterea nespecifică de către celulele prezentatoare de antigen (CPA - macrofage, celule dendritice, neutrofile) a micobacteriilor ca fiind străine organismului uman (Figura 3.2). Aceasta se realizează prin intermediul receptorilor PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) de pe suprafața CPA care identifică pattern-urile moleculare comune (PAMPs - *pathogen-associated molecular patterns*) ale micobacteriei. Recunoașterea micobacteriilor este urmată de fagocitarea lor de către CPA. Fagocitoza poate finaliza prin eliminarea infecției micobacterine prin acțiunea enzimelor lizozomale, moleculelor de oxid nitric (NO) sau a speciilor

reactive ale oxigenului. La fel, interacțiunea dintre diferiți receptori PRRs și componentele PAMPs ale micobacteriei induc diverse răspunsuri nespecifice din parte sistemului imun (Tabelul 3.1) [25].

Monocitele circulante în sânge sunt recrutate către focarul infecției prin intermediul chemokinelor secretate de macrofagele alveolare infectate cu micobacterii. În țesuturi monocitele se diferențiază în macrofage capabile să fagociteze și să distrugă micobacteriile. În același timp, distrugerea microorganismelor ar putea suferi eșec datorită evadării micobacteriilor de sub mecanismele răspunsului imun. În acest caz macrofagii recrutați, fagocitând micobacteriile, oferă spațiul celular necesar expansiunii micobacteriene [26].

### Răspunsul imun dobândit

În cazul, în care mecanismele răspunsului imun înăscut nu reușesc eliminarea infecției tuberculoase, este inițiat răspunsul imun specific (dobândit, adaptiv). Pasul primar în complexitatea evenimentelor asociate răspunsului imun adaptiv este migrarea CPA infectate către ganglionii limfatici regionali pentru a prezenta antigenele micobacteriene limfocitelor T naive (*priming*) [27, 28]. Aceasta se întâmplă aproximativ la ziua a 8-a de la infectare, un termen tardiv, dacă comparăm cu alte infecții respiratorii (24 de ore în cazul gripei). Cauza acestei "lători" nu este cunoscută în prezent, dar ar putea avea implicație în dezvoltarea infecției tuberculoase latente. În dependență de semnalele primite de la CPA și ambianța citokinică creată limfocitele T naive se pot diferenția în diverse subpopulații limfocitare, care se multiplică și migrează în focarul infecției pentru a asigura răspunsul imun adaptiv [29].

Pentru activarea completă a limfocitelor T naive (care au fost supuse *priming*-ului) sunt indispensabile trei semnale de bază: a) interacțiunea directă cu receptorii complexului major de histocompatibilitate (CMH) a celulelor infectate; b) interacțiunea dintre moleculele de suprafață co-stimulatorii ale limfocitului T (ex.: CD<sub>28</sub>) și receptorii corespunzători de pe suprafața CPA (ex.: CD<sub>80</sub> sau CD<sub>86</sub>); c) citokinele secretate de celulele infectate (ex.: IL-12) [22]. Lipsa oricărui dintre aceste semnale (ex: deficit genetic) se asociază cu un risc sporit de îmbolnăvire.

Limfocitele T complet activate secretă citokine proinflamatorii în special interferonul -  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) și tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), care sporesc capacitățile bactericide ale macrofagelor [30, 31]. În acest sens deosebit de importantă este sporirea secreției de NO. INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  și NO sunt cruciale pen-

Tabelul 3.1

## RECPTORII PRR ÎN PATOGENIA RĂSPUNSULUI IMUN ÎMPOTRIVA *M. TUBERCULOSIS*

PRR	PAMP	Posibile implicări
<b>Receptori TLR</b>		
<b>TLR2</b>	Lipopolizaharide și lipopeptide	Inhibă sinteza citokinelor. Represează activarea expresia transactivatorului CMH tip II în macrofage. Induce pierderea moleculelor CMH tip II -peptid dependente în macrofage
<b>TLR4</b>	Necunoscut	Incapacitatea de a controla încărcătura bacteriană. Reglarea sintezei INF $\gamma$ .
<b>TLR8</b>	ARN micobacterian monocatenar	Inducerea răspunsului Th1
<b>TLR9</b>	Genom bogat în guanină și citozină	Reglează formarea granulomului. Regulează sinteza IL-12 de către celule dendritice. Reglarea răspunsului Th1
<b>Receptori NOD</b>		
<b>NOD2</b>	N-glicolil muramil dipeptid	Induce producerea citokinelor proinflamatorii și NO
<b>Lectine tip C</b>		
<b>DC-SIGN</b>	Liparabinomana acoperit de manoză	Induce sinteza IL-10
<b>Dectin-1</b>	Necunoscut	Activează expresia TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-23
<b>Mincle</b>	Trehaloză-6,6'-dimicol	Induce sinteza de citokine proinflamatorii

TLR- receptorii Toll-like (*toll like receptors*); PAMP - modele moleculare asociate patogenilor (*pathogen-associated molecular patterns*); PRR - receptori de recunoaștere a modelului (*pattern recognition receptors*); Mincle - *macrophage inducible Ca<sup>2+</sup> - dependent lecitin*

tru răspunsul imun antimicobacterian. Astfel, deficitul genetic sau dobândit (ex.: medicamente inhibitorii) ale acestor citokine se asociază cu riscul sporit de îmbolnăvire și evoluție nefavorabilă atât în experimentele pe animale, cât și în studiile clinice [32]. Datorită faptului că limfocitele  $CD_4^+$  (T-helper, Th), și în special Th1, sunt sursa de bază de  $INF\gamma$  și în mare măsură de  $TNF\alpha$ , aceste celule sunt considerate elementul central în răspunsul imun dobândit împotriva *M. tuberculosis*. Acest concept își găsește confirmare și în experiența clinică, astfel că persoanele infectate cu HIV cu un nivel scăzut al limfocitelor  $CD_4^+$  au un risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză [33].

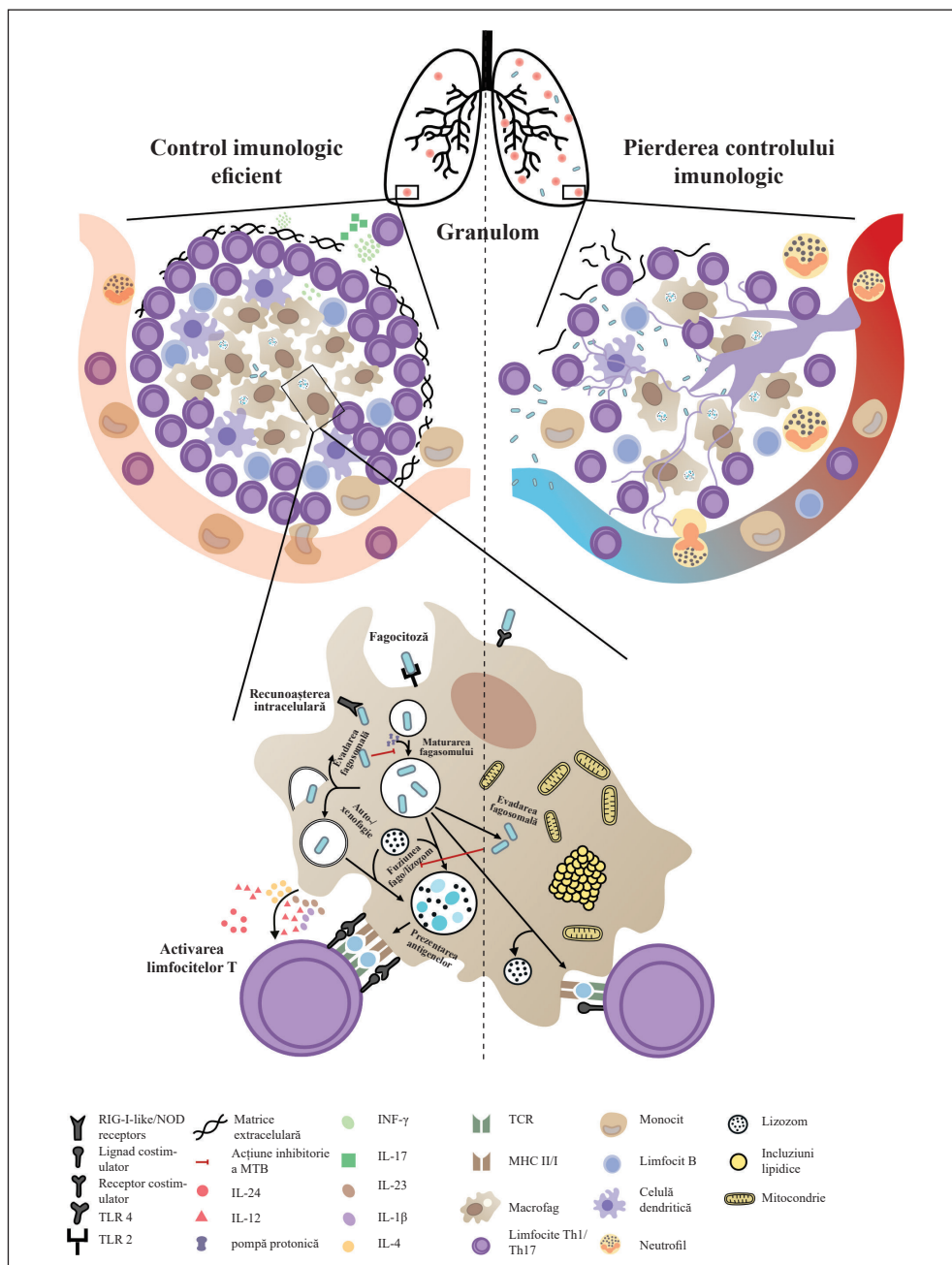
Afară de Th1 în răspunsul imun antimicobacterian sunt implicate și alte subpopulații de limfocite  $CD_4^+$ . Astfel, limfocitele T helper 17 (Th foliculare) participă în recrutarea celulelor răspunsului imun înăscut și Th1 în focarul de infecție. La fel, subpopulația de limfocitele T helper foliculare își aduce contribuția la răspunsul antimicobacterian prin implicare în formarea granulomului tuberculos [34, 35]. Astfel IL-21 secretată de Th foliculare are un rol demonstrat în răspunsul imun T limfocitar [36, 37].

Limfocitele helper regulatorii (Treg), prin producerea de citokine antiinflamatorii precum IL-10, suprimă mecanismele micobactericide din macrofage precum și limitează răspunsul inflamator, astfel diminuând leziunea tisulară mediată imun [38, 39]. În același timp, reducerea funcției Treg se asociază cu încărcătură micobacteriană crescută atât la bolnavii de tuberculoză, cât și în studiile pe animale.

Implicarea în răspunsul imun antituberculos a limfocitelor Th2 continuă a fi un subiect controversat. Interleukinele secretate de Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13) ar putea să-și aibă rolul în răspunsul antiinflamator macrofagal, activarea limfocitelor B și secreția anticorpilor respectivi, cu posibil rol în controlul infecției tuberculoase [40]. La fel, limfocitele B se găsesc în abundență în granulomul tuberculos, unde au un rol de CPA și de modulare a inflamației prin secreția IL-10 [41].

Rolul limfocitelor  $CD_8^+$  (T-citotoxice, LTC) rezidă în liza macrofagelor care au fagocitat micobacteriile. Aceasta se realizează prin secreția de perforine, granzime, granulizinei mediate prin Fas și  $TNF$  [42].

Celule dendritice și macrofagele infectate pot secreta și ele o serie de citokine precum IL-12, IL-23, IL-7, IL-15 și  $TNF\alpha$ , cu efect de recrutare a leucocitelor în focarul de infecție [25].



**Figura 3.2 Răspunsul imun în tuberculoză** (adaptat după: Gül Kilinç et al. Immunol Rev. 2021 May; 301(1): 62–83)

În contextul mecanismelor răspunsului imun împotriva *M. tuberculosis* orchestrat de limfocitele  $CD_4^+$  descrise mai sus trebuie remarcat faptul că, deși majoritatea indivizilor reușesc să dezvolte un răspuns imun adecvat din perspectiva activării limfocitelor T, secreției de  $INF\gamma$  și  $TNF\alpha$ , mulți dintre aceștia dezvoltă ITBL sau chiar boala tuberculoasă activă [43]. La fel, vaccinarea anti *M. tuberculosis* induce un puternic răspuns  $INF\gamma$  specific, dar care nu corelează cu protecția împotriva infecției tuberculoase [44]. Astfel, se impune concluzia existenței unei componente independente a răspunsului imun  $CD_4^+$  cu rol esențial în protecția antituberculoasă, dar încă necunoscută la moment.

### **Mecanismele de evadare de sub controlul imunologic**

Pentru a putea supraviețui *M. tuberculosis* a dezvoltat mai multe ”tehnici” de ocolire a mecanismelor imune ale organismul uman.

Astfel, micobacteriile sunt capabile de a modula maturarea fagozomilor în care au fost înglobați în rezultatul fagocitozei de către CPA. În special, micobacteriile fagocitate pot bloca fuzionarea dintre fagozomi și lizozomi, precum și înceteni maturarea fagolizozomului [45]. Acest fapt le permite să evite acțiunea factorilor lizozomali de distrucție bacteriană.

Micobacteriile aplică mai multe mecanisme de virulență care facilitează răspândirea de la o celulă la alta. Astfel, complexul ESX1 de tip VII al micobacteriei contribuie la necroza celulelor infectate și recrutarea macrofagilor. În rezultat micobacteriile evadează din celulele care le-au fagocitat, infectează macrofagele nou venite în focarul de infecție și sporesc numărul de microorganisme prin multiplicarea în noile celule infectate [46]. În plus, micobacteriile posedă mai multe mecanisme de inhibare a apoptozei celulare, fapt care le permite de a ”prelungi” viața celulei infectate ceea ce va duce la acumularea și eliberarea unui număr mai mare de bacterii în momentul când v-a surveni distrugerea celulei [47]. În aceeași ordine de idei, trebuie menționat faptul că prin prevenirea apoptozei este tergiversat *priming*-ul limfocitelor T, precum posibil și migrarea CPA către ganglionii limfatici regionali, astfel amânându-se dezvoltarea răspunsului imun specific [22]. La fel, a fost demonstrat faptul că dezvoltarea macrofagilor spumoși (macrofagi cu un conținut sporit de lipide) după infectarea cu *M. tuberculosis* poate fi favorabilă creșterii micobacteriilor, aceștia fiind modelați în sensul unei acțiuni imunosupresive [48].

Au fost descrise mai multe mecanisme micobacteriene proprii, care permit *M. tuberculosis* să intre în stare de latență biologică (anabioză) în cazul



unor condiții de mediu nefavorabil precum hipoxemie, acțiune a NO sau a monoxidului de carbon. Printre aceste mecanisme sunt: regulonul DosR-DosS, factorul de promovare a resuscitării - Rpf, perechile de gene toxină-antitoxină [49–51]. Astfel, starea de latență a micobacteriei ar putea fi nu doar rezultat al anihilării din partea sistemului imun, dar și un mecanism de adaptare a microroganismului.

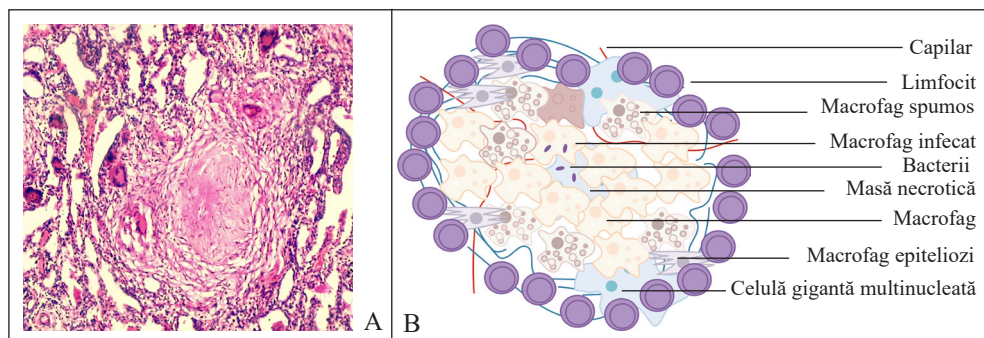
### **Mecanisme de reactivare a infecției tuberculoase latente**

Din păcate, la ora actuală mecanismele progresiei infecției tuberculoase latente spre boală activă nu sunt cunoscute, fiind doar stabiliți diverși factori de risc sporit de dezvoltare a bolii active la persoanele cu ITBL. Printre aceștia se regăsesc: nivelul scăzut de  $CD_4^+$  la persoanele infectate cu HIV, diabetul zaharat necontrolat, medicația anti-TNF, transplantul de organe, chimioterapia din cancer, fumatul și comorbiditățile pulmonare, susceptibilitatea genetică [52–56]. În același timp, un număr important de bolnavi cu tuberculoză activă nu prezintă nici unul din factorii de risc cunoscuți. Astfel, sunt necesare cercetări suplimentare care ar elucida aceste mecanisme. Printre potențialii factori implicați ar putea fi și unii mai puțin așteptați precum microbiomul intestinal sau cel al căilor respiratorii, de rând cu devierile în nivelurile de colesterol, glucoză sau concentrația serică de hormoni glucocorticosteroizi [57–59].

### **Formarea granulomului**

Granulomul este semnul histologic de bază asociat tuberculozei. Acesta reprezintă un conglomerat de celule imune în jurul CPA (macrofage) care conțin micobacterii tuberculoase, ca răspuns la citokinele secretate de către CPA [60]. Tradițional rolul granulomului este văzut în a localiza și a nu permite răspândirea infecție tuberculoase. În același timp, este discutat subiectul în ce măsură granulomul este rezultat al acțiunilor de evadare a micobacteriei tuberculoase de răspunsul imun al organismului uman [61].

Din punct de vedere morfologic granulomele tuberculoase se caracterizează printr-o heterogenitate importantă, dar elementele de bază sunt un centru necrotic înconjurat de macrofage, în jurul cărora se organizează un strat de limfocite T  $CD_4^+$  și  $CD_8^+$  și limfocite B (Figura 3.3) [62]. Neutrofilele, celule dendritice și fibroblaștii sunt de asemenea prezente. Macrofagele din granulom pot fi în diferite stadii de activare. CPA infectate cu *M. tuberculosis*



**Figura 3.3 Granulomul tuberculos**

**A** - Aspect histologic, vizualizare microscopie optică, colorație hematoxilină - eozină; **B** - Prezentare schematică

produc  $\text{TNF-}\alpha$  care acționează sinergic cu  $\text{INF-}\gamma$  pentru a ține sub control micobacteriile în granulom. De menționat că chiar în cadrul unuia și aceluiași organism granulomele pot avea o structură celulară diversă și pot produce un mediu citokinic variabil atât pro-, cât și antiinflamtor [63]. La fel, a fost descrisă compartimentalizarea (pro- și antiinflamatorie), chiar în cadrul unuia și aceluiași granulom [64].

Prezența centrului necrotic cazeificat nu este un atribut obligatoriu al granulomului tuberculos. Astfel, de rând cu granulomele cazeificate sunt descrise și granulome necazeificate, granulome cu conținut înalt de neutrofile, precum și granulome mineralizate, fibrotice și cavitare (excavate) [63, 65].

### Formarea leziunilor cavitare

La ora actuală în marea majoritate a surselor de literatură leziunile cavitare asociate tuberculozei sunt explicate drept rezultat al necrotizării, lichefierii și drenării în căile respiratorii a granulomului tuberculos [66, 67]. Cu toate acestea, nu toți autorii sunt de acord cu acest model evolutiv al leziunilor tuberculoase. În special, este înaintată ipoteza conform căreia în cazul tuberculozei post-primare cavitățile apar datorită evoluției progresive spre cazeificare și drenare a pneumoniei lipidice asociate cu bronșiolită obstructivă [68, 69].

## Concluzii

- Unul dintre rolurile centrale în răspunsul imun împotriva *M. tuberculosis*, dar se pare că nu unul exclusiv, îl au limfocitele  $CD_4^+$  și citokinele secretate de către acestea.
- *M. tuberculosis* dispune de multiple mecanisme de depășire a acțiunii mecanismelor imune, care îi asigură supraviețuirea în organismul uman.
- Granulomul este un marker morfologic major al infecției tuberculoase, deși rolul acestuia rămâne doar parțial înțeles.



## *Capitolul 4*

# EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

Procesul epidemiologic în tuberculoză este unul complex și multifactorial. Cu toate acestea, putem evidenția trei factori care sunt cruciali în apariția și extinderea acestei boli la nivel populațional. Primul este transmiterea prioritar aerogenă a bacililor de *M. tuberculosis*, astfel că infectarea poate avea loc și între persoanele care nu au un contact direct, dar care respiră ”același aer”. Cel de al doilea este dat de faptul că în majoritatea cazurilor infectarea unei persoane cu *M. tuberculosis* determină o stare de infecție tuberculoasă latentă care potențial se poate activa și determina boala la orice etapă a vieții (vezi Capitolul 3). Al treilea factor este rezumat la ideea indispensabilității unui sistem imun potent, pentru a ține sub control infecția tuberculoasă în organismul uman, astfel că o eventuală compromitere a sistemului imun, de regulă, duce la reactivarea infecției tuberculoase latente [70].

## Factori de risc pentru infectare și îmbolnăvire

Riscul infectării și îmbolnăvirii de tuberculoză nu este la fel în diferite grupuri populaționale. Factorii de risc crescut asociați cu tuberculoza pot fi divizați în: a) factori de mediu care sporesc riscul expunerii la infecția tuberculoasă, b) factori care slăbesc sistemul imun al organismului gazdă prin aceasta crescând riscul de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala activă și c) factori care țin de sistemul de sănătate contribuind la diagnosticul întârziat și tratamentul ineficient al bolii (Tabelul 4.1) [71]. Impactul diferitor factori de risc asupra probabilității de îmbolnăvire este diferit, precum și eficacitatea intervențiilor de reducere a riscului asociat unui sau altui factor.

**Tabelul 4.1**

### FACTORI DE RISC PENTRU ÎMBOLNĂVIRE DE TUBERCULOZĂ

Factori de mediu	Factori ai organismului uman	Factori ai sistemului de sănătate
<ul style="list-style-type: none"><li>- Contact cu un caz contagios de boală la domiciliu</li><li>- Condiții precare de viață și muncă</li><li>- Spațiile instituțiilor medicale</li><li>- Spații aglomerate cu ventilație insuficientă</li><li>- Sărăcia</li><li>- Aflarea în țări cu incidență crescută</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- HIV</li><li>- Subnutriția</li><li>- Medicație imunosupresivă (glucocorticoizi, inhibitori TNF-<math>\alpha</math>)</li><li>- Boală cronică renală terminală</li><li>- Diabet zaharat</li><li>- Fumatul</li><li>- Poluarea aerului din încăperi</li><li>- Abuzul de alcool</li><li>- Copii și bătrânii</li><li>- Sexul masculin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diagnostic întârziat</li><li>- Acces limitat la serviciile de sănătate</li><li>- Suport insuficient al pacientului (financiar, nutrițional)</li><li>- Tratament neadecvat al comorbidităților</li><li>- Rezistența la medicamente (diagnosticul și tratamentul)</li><li>- Controlul infecției precar</li></ul>

Factorii demografici de bază asociați cu riscul crescut de îmbolnăvire de tuberculoză sunt vârsta și sexul persoanei. Astfel prevalența tuberculozei printre bărbați este de circa 2 ori mai mare decât printre femei, iar raportul dintre cazurile de tuberculoză prevalente în populație și cele diagnosticate de facto este de 1,5 ori mai mare la bărbați decât la femei, fapt care evidențiază o diagnosticare mai întârziată a tuberculozei la aceștia [72]. De remarcat că, diferențele de sex amintite nu se regăsesc la copii.

Riscul de îmbolnăvire de tuberculoză este diferit în diferite grupuri de vârstă. Acesta este deosebit de înalt în timpul primului an de viață, după care scade semnificativ și se menține redus pe parcursul copilăriei, ca să crească iarăși în adolescență și să mențină trendul lent ascensiv pe parcursul întregii vieți [24]. Astfel, anume persoanele vârstnice au un risc individual anual maxim de îmbolnăvire de tuberculoză. Aparent aceasta ar veni în contradicție cu faptul că majoritatea bolnavilor în țările cu incidență înaltă a tuberculozei sunt în decadele a treia și a patra ale vieții. Însă numărul mare de bolnavi tineri, nu reflectă un risc de îmbolnăvire mai mare la adulții tineri versus cei vârstnici, ci doar structura demografică a populației din aceste țări, în care numeric predomină tinerii comparativ cu vârstnicii. Mai mult ca atât, odată ce are loc reducerea transmiterii infecției tuberculoase în populație, iar cazurile de tuberculoză apar tot mai mult secundar reactivării infecției tuberculoase latente, în structura demografică a bolnavilor de tuberculoză încep a predomina vârstnicii, care au fost eventual expuși la infecția tuberculoasă în decadele anterioare ale vieții. Din cele expuse poate fi ușor dedus faptul că creșterea persistentă în timp a vârstei medii a bolnavilor diagnosticați cu tuberculoză este un marker indirect al eficacității măsurilor de control al bolii la nivel populațional [71].

Infecția cu virusul HIV este cel mai puternic factor de risc pentru îmbolnăvirea de tuberculoză care sporește de circa 20 ori probabilitatea tuberculozei active [73]. La fel, nivelul redus de  $CD4^+$  și încărcătura virală înaltă sunt factori independenți asociați cu riscul sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, iar inițierea tratamentului antiretroviral reduce acest risc [74]. În aceeași ordine de idei, doar că la nivel populațional, putem observa că în regiunile endemice pentru infecția HIV, precum statele din Africa de Sud, în care mai mult de jumătate dintre bolnavii de tuberculoză sunt HIV coinfecții, se înregistrează cele mai mari cifre ale incidenței și mortalității prin tuberculoză, iar incidența și mortalitatea prin tuberculoză s-au dublat o dată cu izbucnirea în regiune a endemiei HIV [75]. Astfel, testarea la HIV a tuturor persoanele diagnosticate cu tuberculoză,

precum și inițierea tratamentului antituberculos profilactic la toate persoanele cu HIV, ar putea contribui la diminuarea impactului nefavorabil al infecției HIV asupra incidenței și mortalității prin tuberculoză.

Pe lângă infecția HIV și alte stări morbide, precum silicoza, boală cronică renală terminală, rezecțiile gastrice, administrarea de medicații imunosupresive (glucocorticosteroizi sau anticorpi monoclonali anti-TNF $\alpha$ ), sporesc semnificativ riscul de tuberculoză, astfel că, administrarea tratamentului antituberculos profilactic este rațională cel puțin în unele dintre aceste stări clinice [76]. Un impact semnificativ, dar în mare parte subestimat anterior, asupra îmbolnăvirii și evoluției tuberculozei îl are diabetul zaharat. Astfel, la nivel global între 11-15% dintre toate cazurile de tuberculoză sunt atribuite diabetului zaharat, cifră comparabilă cu rata cazurilor de tuberculoză atribuită infecției HIV. Aceasta se datorește faptului că diabetul zaharat sporește de circa 3 ori riscul de îmbolnăvire de tuberculoză pulmonară, în același timp, fiind asociat cu un risc sporit de eșec terapeutic și de recădere a bolii tuberculoase [77].

Este dificil de contestat afirmația conform căreia tuberculoza este boala sărăciei, astfel încât determinantele sociale precum, inechitatea financiară și lipsa accesului universal la serviciile medicale de calitate, sporesc semnificativ riscul îmbolnăvirii de tuberculoză [78, 79]. La fel, anume persoanele din comunitățile cu un statut socio-economic redus sunt expuse într-o măsură mult mai mare la astfel de factori de risc de îmbolnăvire precum subnutriția, poluarea aerului din încăperi, abuzul de alcool și fumatul.

Fumatul activ sau în trecut este cel mai frecvent factor de risc de îmbolnăvire de tuberculoză. Se estimează că între 20-30% dintre toate cazurile de tuberculoză sunt atribuite fumatului [75]. Fumatul activ sporește riscul nu doar pentru boala activă dar și pentru infecția tuberculoasă latentă. La fel, fumătorii au forme mai contagioase și mai severe de tuberculoză. Mai mult ca atât, fumatul pasiv este asociat cu un risc sporit de îmbolnăvire atât la adulți, cât și la copii. Fumatul activ își pune amprenta și asupra mortalității, sporind de 9 ori riscul decesului din tuberculoză, iar renunțarea la fumat îl reduce semnificativ [80]. Astfel, intervențiile de renunțare la fumat ar putea contribui semnificativ la reducerea impactului nefavorabil al expunerii la fumul de tutun în contextul reducerii riscului de îmbolnăvire de tuberculoză.

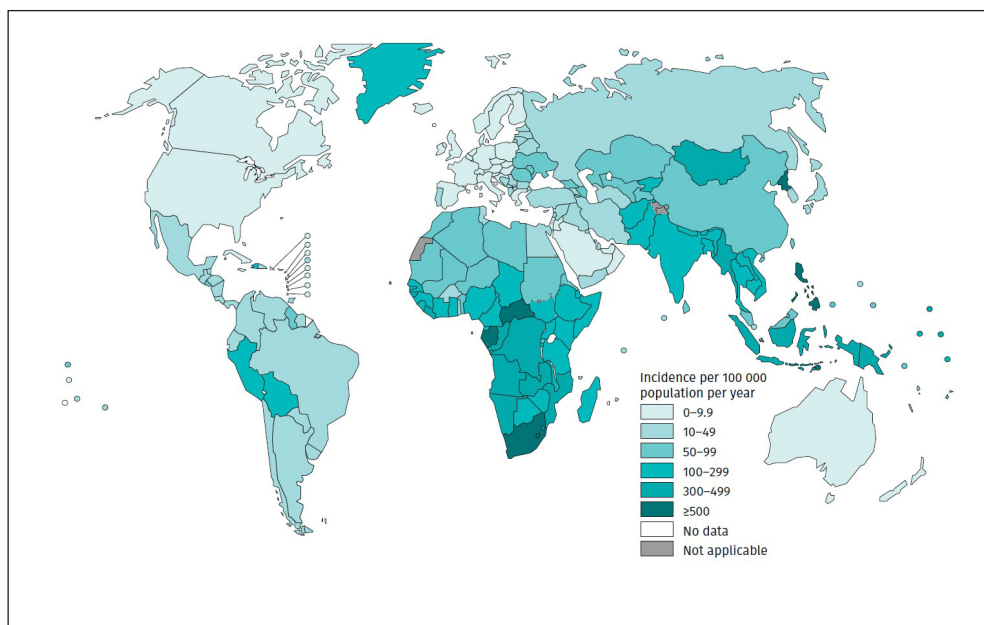
Abuzul de alcool este un alt factor de risc important asociat cu îmbolnăvirea de tuberculoză. La nivel global 10-13% dintre toate cazurile de tuberculoză sunt atribuite consumului excesiv de alcool (> 40 g/zi) [75]. Alcoolismul



este asociat cu un risc sporit de leziuni cavitare, statut microscopic pozitiv și efecte adverse la tratament [81]. Deși renunțarea la consumul excesiv de alcool ar putea reduce semnificativ incidența și mortalitatea prin tuberculoză (cu circa 17% și 15%, respectiv), implementarea unor intervenții eficiente în acest sens este frecvent irealizabilă, grație atât costurilor mari, cât și particularităților psiho-sociale ale acestei adicții [82].

Pe lângă abuzul de alcool și utilizarea de droguri intravenoase ilicite își are impactul negativ asupra riscului de îmbolnăvire de tuberculoză [56]. Această problemă se regăsește în special în țările din Europa de Est și continentele americane. Datorită caracterului ilicit și stigmatizării acestei adicții, tuberculoza la aceste persoane, de regulă, este diagnosticată tardiv, bolnavii au o aderență slabă la tratament, în acest fel contribuind la transmiterea infecției în societate.

Alte grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire sunt persoanele din contact apropiat cu bolnavii de tuberculoză, persoanele subiecți ai procesului de migrațiune (în special în țările cu incidență joasă a tuberculozei) și lucrătorii medicali. În cazul celor din urmă riscul de îmbolnăvire de tuberculoză este recunoscut drept un risc profesional, dat de contactul cu persoanele bolnave



**Figura 4.1** Incidența estimativă a tuberculozei 2020 (WHO anual TB Report 2021, reprodus cu permisiune)

nediagnosticate. Astfel, lucrătorii medicali au un risc de 2 ori mai mare de achiziționare a infecției tuberculoase latente și de 3 ori mai mare de a dezvolta tuberculoza activă, deși aceasta poate varia în diferite specialități medicale [83]. Cu toate acestea, lucrătorilor medicali le revin nu mai mult de 5% dintre toate cazurile de tuberculoză, aceasta datorită numărului redus a acestui grup în populația generală.

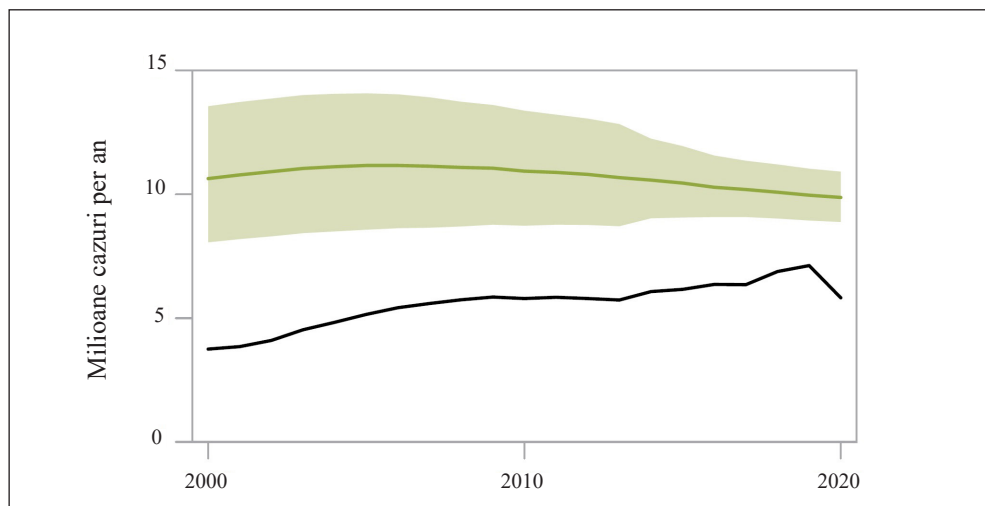
## Indicatori epidemiologici

Evaluarea impactului tuberculozei la nivel populațional se face din perspectiva a trei indicatori de bază: incidență, prevalență și mortalitate.

### *Incidența*

Incidența tuberculozei, de regulă, se definește ca numărul cazurilor de tuberculoză nou diagnosticate într-o populație timp de un an raportat la 100 000 locuitori. În același timp, Organizația mondială a sănătății (OMS) definește incidența tuberculozei ca numărul cazurilor de îmbolnăviri noi *estimate* într-o populație pe parcursul unui an raportat la 100 000 [84]. Astfel OMS operează cu o incidență estimată, care include nu doar cazurile diagnosticate *de facto*, dar și cele care potențial nu au fost depistate de către sistemul de sănătate. Pentru calcularea incidenței estimative cel mai frecvent sunt utilizate datele privitor la cazurile diagnosticate și înregistrate în populație (incidența la care ne-am referit la începutul paragrafului), pentru care OMS folosește termenul de "cazuri notificate". O metodă mai exactă de a stabili incidența estimativă este bazată pe utilizarea datelor studiilor populaționale de prevalență sau a studiilor de "inventariere"[84].

Indiferent de definiția aplicată, incidența tuberculozei este caracterizată de o importantă variabilitate geografică, care în mare parte, corespunde diferențelor bunăstării socio-economice a diferitor regiuni ale lumii (Figura 4.1). Astfel, țările cu incidență mică a tuberculozei, de regulă, sunt țări cu venituri mari [85]. În acestea anual se înregistrează 3-10 cazuri de tuberculoză la 100 000 populație, mai mult de jumătate dintre cazurile diagnosticate fiind în rândurile imigranților de prima generație, care dezvoltă tuberculoza în urma reactivării infecției tuberculoase latente achiziționate în țara de origine anterior imigrării [86, 87]. Din contra, țările cu incidență anuală mare (150-500 cazuri la 100 000



**Figura 4.2** Dinamica incidenței estimate a cazurilor noi și recidive de tuberculoză la nivel global, milioane cazuri/an, (curba verde, câmpul verde adiacent - intervalul de încredere 95%) și a cazurilor notificate (curba neagră) (WHO anual TB Report 2021, reprodus cu permisiune)

populație) sunt caracterizate printr-un nivel socio-economic redus, cazurile de boală afectează diferite grupuri sociale, majoritatea fiind determinate de transmiterea activă a infecției în populație [88, 89].

În secolele precedente numărul îmbolnăvirilor de tuberculoză a fost deosebit de mare în marea majoritate a țărilor lumii, inclusiv în cele cu o incidență mică a tuberculozei la ora actuală. Însă, începând cu a doua jumătate a secolului XX, odată cu îmbunătățirea fără precedent a condițiilor sanitare și nivelului general de trai a unor părți largi ale populației, la nivel global s-a înregistrat o reducere treptată și continuă a incidenței tuberculozei. Din păcate, această tendință pozitivă s-a inversat în anii '80 a secolului XX, când incidența tuberculozei la nivel global a început să crească. Aceasta a fost determinat de mai mulți factori, printre care apariția și răspândirea infecției HIV în unele regiuni geografice sau derapajele social-economice majore în altele. În aceste condiții la finele anilor '90 ai secolului XX și prima decadă a secolului XXI la nivel internațional, în mare parte sub egida OMS, au fost întreprinse măsuri sistematice orientate spre controlul și reducerea răspândirii acestei boli. În special este cazul strategiilor DOTS, STOP TB și END TB, care s-au succedat începând cu 1994 încoace. În rezultat după anul 2000 s-a observat o reducere continuă a incidenței tuberculozei la nivel global (Figura 4.2). Dinamica descreșterii

incidenței TB est diferită, în țările cu incidență joasă fiind de 7-10% anual în timp ce în cele cu incidență înaltă sub 2% anual. Astfel, în anul 2020 incidența estimativă a tuberculozei la nivel mondial a constituit circa 9,9 milioane cazuri ceea ce corespunde incidenței de 127 cazuri la 100 000 populație. Însă, din nefericire, 30% dintre aceste cazuri rămân nedepistate. La fel, este important faptul că două treimi dintre toate cazurile la nivel global provin doar din 8 țări cu incidență înaltă (India, China, Indonezia, Filipine, Pakistan, Nigeria, Bangladesh și Africa de Sud) [75].

Un impact, încă greu de cuantificat la etapa actuală, asupra incidenței tuberculozei îl va avea pandemia COVID-19. Astfel, în anul 2020, primul an pandemic, în marea majoritatea a țărilor lumii depistarea cazurilor de tuberculoză s-a redus dramatic, media scăderii la nivel global constituind 18% [75]. Aceasta se datorează în mare parte realocării resurselor din sistemele de sănătate, inclusiv din serviciile de diagnostic și tratament al tuberculozei, pentru lupta cu pandemia. Nu este complicat de anticipat faptul că aceste cazuri nediagnosticate la moment servesc drept surse de transmitere a tuberculozei în comunitate ceea ce va determina o foarte probabilă creștere a incidenței bolii deja în viitorul apropiat.

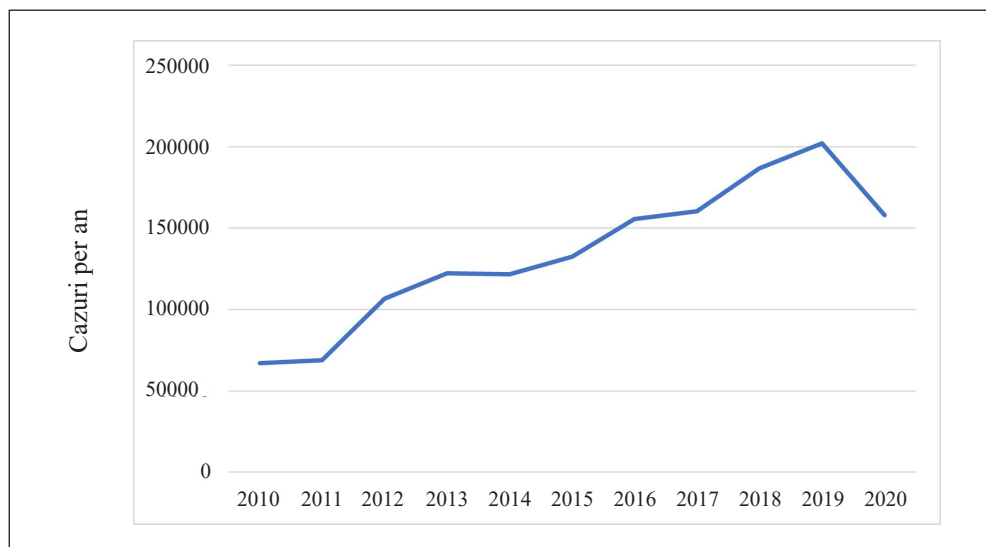
### *Prevalența*

Prevalența este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză existente în populație la un moment dat raportat la 100 000 de locuitori. Prevalența este un indicator important al gravității endemiei într-un teritoriu, dar valoarea acesteia depinde mult de sensibilitatea metodei utilizate pentru depistarea tuberculozei. Astfel, studiile de prevalență efectuate în diferite regiuni geografice cu aplicarea testelor diagnostice înalt sensibile arată că prevalența cazurilor de tuberculoză cu confirmare microbiologică este frecvent subestimată, aceasta în special pe seama pacienților cu manifestări "subclinice" [90]. Acest fapt argumentează raționalitatea programelor de depistare activă a cazurilor de îmbolnăvire prin intervenții largi de screening.

### *Mortalitatea*

Mortalitatea este definită ca numărul de decese cauzate de tuberculoză în decurs de un an într-o populație raportat la 100 000 de locuitori. Frecvent, numărul deceselor cauzate de tuberculoză este exprimată ca rată procentuală

a cazurilor de deces din numărul total de îmbolnăviri, fiind numită rată de mortalitate sau letalitate. În perioada predecesoare utilizării antibioticelor în tratamentul tuberculozei rata mortalității la 5 ani de la debutul bolii constituia 45-50%, iar în cazurile cu microscopia sputei pozitivă - 70% [91]. Pe parcursul ultimelor decenii mortalitatea prin tuberculoză a înregistrat o reducere continuă, cu circa 4% anual. Cu toate acestea, la etapa actuală rata mortalității la bolnavii de tuberculoză în țările cu incidență înaltă atinge valori de până la 15%, iar în țările cu incidență joasă este sub 5%. Mult mai înaltă este rata mortalității la bolnavii coinfectați cu tuberculoză și HIV (~ 30%) precum și în cazurile de tuberculoză multidrog rezistentă (până la 35%) [75].



**Figura 4.3** Dinamica notificării cazurilor de tuberculoză MDR la nivel global

#### *Rata de detecție și rata de succes terapeutic*

Pe lângă indicatorii epidemiologici descriși, eficacitatea măsurilor întreprinse în cadrul programelor naționale de control al tuberculozei este evaluată și prin prisma a încă doi indicatori precum: *rata de detecție* și *rata de succes terapeutic*. Aceștia au fost pe larg aplicați odată cu implementarea la scară globală a strategiei DOTS [92]. Rata de detecție reprezintă raportul dintre numărul cazurilor de tuberculoză diagnosticate și înregistrate la numărul cazurilor estimate în populație, iar rata succesului terapeutic reprezintă rata

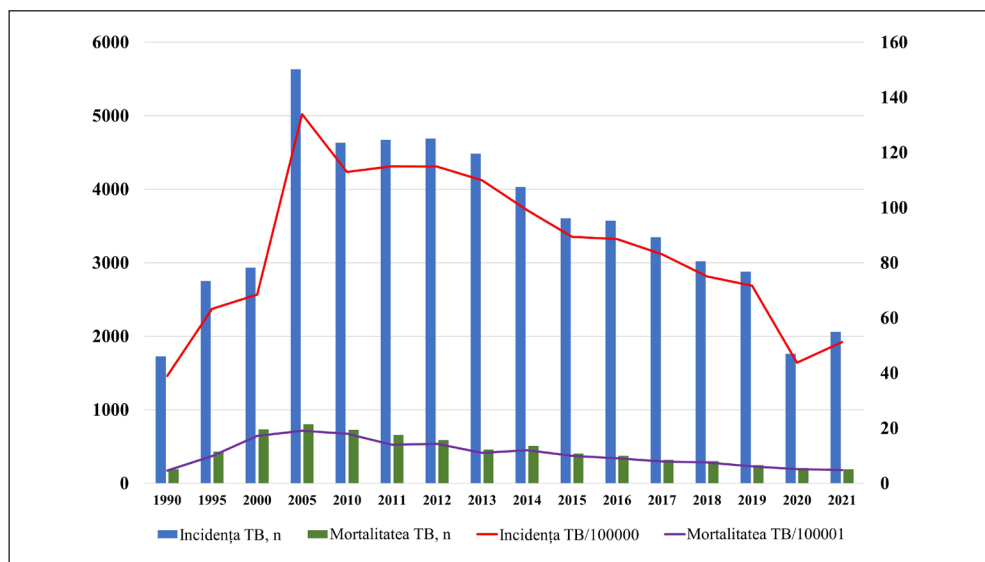
cazurilor de tuberculoză tratate cu succes din numărul total de cazuri diagnosticate. Acești indicatori permit obiectivizarea capacităților de diagnosticare și tratare eficientă a bolnavilor de tuberculoză. În cadrul strategiei DOTS se dorea atingerea unei rate de detecție de 70% și a unei rate de succes terapeutic de 85%. Modelările matematice demonstau că, în cazul atingerii acestor nivele de detectare și vindecare a bolnavilor de tuberculoză, ar putea fi atinsă o reducere anuală de cel puțin 10% a incidenței și mortalității prin tuberculoză. Însă, în pofida faptului că în majoritatea țărilor acești indicatori au fost atinși pe parcursul implementării DOTS, declinul incidenței și mortalității prin tuberculoză a fost cu mult mai lent față de cel așteptat. Astfel, s-a ajuns la concluzia necesității unor ținte mai agresive în ceea ce privește detectarea și tratamentul tuberculozei, care și-au găsit reflectare în actualul program strategic de eliminare a tuberculozei implementat de către OMS - END TB [93].

### **Indicatori epidemiologici în tuberculoza cu germeni multidrog rezistenți**

Rezistența la medicamente a *Mycobacterium tuberculosis* se datorează mutațiilor spontane din genomul micobacterian. Micobacteriile purtătoare de mutații pot fi accidental selectate în rezultatul aplicării tratamentelor antituberculoase greșite (ca durată, compoziție, aderență) și, ulterior în condițiile unui control al infecției defectuos, pot fi transmise activ între membrii comunității [94].

Rata cazurilor de tuberculoză cu rezistență la cel puțin un medicament antituberculos la nivel global constituie 11%, incluzând și cazurile de tuberculoză multidrog rezistentă (MDR), care constituie circa 5% din numărul total de cazuri de tuberculoză diagnosticate la nivel global. Se pare că această rată relativ joasă a multidrog rezistenței este stabilă pe parcursul anilor [75]. În același timp, pe parcursul ultimului deceniu numărul absolut de cazuri de tuberculoză multidrog rezistentă este în continuă creștere (Figura 4.3) [95]. Cu toate acestea, trebuie conștientizat faptul că un număr important de cazuri de tuberculoză rezistentă la nivel global nu sunt depistate. Astfel, doar 70% dintre toți bolnavii de tuberculoză beneficiază de testare a sensibilității la rifampicină, iar rata testării pentru alte medicamente antituberculoase este și mai mică [75].

Rata cazurilor de tuberculozei MDR nu este aceeași în diferite zone ale lumii, variind între 0,5-35%. Rate cele mai mari ale tulpinilor MDR sunt observate în țările fostei Uniuni Sovietice inclusiv în Republica Moldova. Un alt



**Figura 4.4** Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Republica Moldova

aspect de variabilitate a ratei multidrogrezistenței este expunerea la tratamente antituberculoase în trecut. Astfel, rata multidrogrezistenței este cu mult mai mică în cazurile noi de tuberculoză față de cele cu tratament antituberculos în anamneză, respectiv 3-4% versus 18-21% [95].

### Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Republica Moldova

Evoluția indicatorilor epidemiologici de bază în Republica Moldova pe parcursul ultimelor decenii este în mare parte similară cu cea din majoritatea țărilor fostei Uniuni Sovietice [96]. Odată cu destrămarea Uniunii Sovietice pe fondalul deteriorării situației socio-economice s-a înregistrat creșterea progresivă a incidenței și mortalității prin tuberculoză. Valorile maxime ale acestor indicatori au fost observate în anul 2005 - incidența 133,9/100 000 locuitori și mortalitatea 19,1/100 000, comparat cu 39/100 000 și 4,6/100 000 în 1990. Înregistrarea cifrelor maxime de incidență și mortalitate a fost precedată de inițierea implementării în anul 2001 a strategiei DOTS, care a asigurat accesul la metodele de diagnostic microbiologic și medicamentele antituberculoase, practic inaccesibile în perioada anilor '90. După anul 2005 și până în prezent, datorită implementării programelor naționale de combatere a tuberculozei, are loc reducerea treptată a incidenței și mortalității prin tuberculoză, în anul

2019 incidența și mortalitatea constituind 72/100 000 și 6,2/100 000 respectiv (Figura 4.4). Odată cu declanșarea pandemiei COVID-19 indicatorii epidemiologici ai tuberculozei au înregistrat o reducere dramatică, similar cu alte țări din regiune și din lume, dar care cu înaltă certitudine este una artificială, în mare parte dată de adresabilitatea redusă și reorientarea întregului sistem de sănătate spre contracararea pandemiei.

Accesul limitat la medicamente, de rând cu lipsa unor măsuri adecvate de control al infecției în perioada anilor '90, au contribuit la selectarea în Republica Moldova a tulpinilor MDR de *M. tuberculosis*, care au reușit ulterior să se răspândească în comunitate. Drept rezultat la ora actuală Republica Moldova înfruntă o importantă endemie de tuberculoză MDR [97]. Astfel țara este inclusă în lista OMS a țărilor cu prioritate înaltă pentru combaterea tuberculozei MDR, având printre cele mai înalte rate ale tuberculozei MDR la nivel mondial - 29% printre cazurile noi și 52% printre cazurile anterior tratate. După cum a arătat experiența deceniilor precedente, precum și estimările curente, depășirea provocărilor date de tuberculoza MDR în Republica Moldova va depinde de accesul la medicamentele antituberculoase și metodele de diagnostic rapid al tuberculozei [96].

## Concluzii

- În prezent sunt cunoscuți un spectru larg de factori de risc sporit de infectare și îmbolnăvire de tuberculoză, cei mai importanți fiind, contactul cu bolnavul de tuberculoză, imunosupresia, vârsta și factorii socio-economici.
- Indicatorii epidemiologici în tuberculoză, precum incidența și mortalitatea, se caracterizează prin importante variații geografice și corespondențe socio-economice.
- Pe parcursul ultimului deceniu în Republica Moldova s-a înregistrat o scădere progresivă a incidenței și mortalității prin tuberculoză, trend care ar putea fi stopat sau potențial inversat de pandemia de COVID-19.
- Caracteristica epidemiologică cea mai alarmantă a tuberculozei în Republica Moldova este rata deosebit de mare a cazurilor de tuberculoză cu germeni multidrog rezistenți.



*Capitolul 5*

MANIFESTĂRILE CLINICE  
ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ ȘI ÎN  
TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

Tuberculoza poate afecta oricare dintre structurile organismului uman, fapt reflectat în clasificarea clinică a bolii (Tabelul 5.1). Tabloul clinic asociat tuberculozei include atât manifestări de organ, cât și semne generale. Cele din urmă, deși se întâlnesc foarte frecvent, sunt nespecifice și includ subfebrilitatea intermitentă, transpirațiile, în special nocturne, astenia și pierderea ponderală [98]. În majoritatea cazurilor, la debut simptomele sunt slab exprimate, agravându-se lent progresiv pe parcursul bolii [99].

Caracterul și severitatea simptomelor asociate tuberculozei depind de statutul imun și vârsta pacientului. Astfel, în cazul copiilor o importanță deosebită o au manifestările generale precum activitatea redusă și încetinirea creșterii în greutate [100]. La adolescenți spectrul și caracterul manifestărilor clinice sunt similare cu cel la bolnavii adulți. În cazul persoanelor vârstnice simptomele pot fi discrete, inclusiv umbrite de manifestările comorbidităților frecvente la această vârstă [101].

Tabelul 5.1

**CLASIFICAREA CLINICĂ A TUBERCULOZEI**  
(adaptat după ICD-11)

Cod	Forma Clinică	
<b>1B10</b>	<b>Tuberculoza respiratorie</b>	<b>Tuberculoza pulmonară</b>
	Tuberculoza plămânului	
	Tuberculoza laringelui	
	Tuberculoza traheii	
	Tuberculoza bronhiilor	
	Tuberculoza pleurei	
	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici	
<b>1B11</b>	<b>Tuberculoza sistemului nervos central</b>	<b>Tuberculoza extrapulmonară</b>
	Meningita tuberculoasă	
	Meningo-encefalita tuberculoasă	
	Granulom tuberculos (tuberculom) al creierului	
	Granulom tuberculos (tuberculom) al meningelui	
<b>1B12</b>	<b>Tuberculoza altor sisteme și organe</b>	
	Tuberculoza inimii	
	Tuberculoza ochiului	
	Tuberculoza urechii	
	Tuberculoza glandelor endocrine	
	Tuberculoza sistemului osteo-articular	
	Tuberculoza sistemului genito-urinar	
	Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici	
	Tuberculoza sistemului digestiv	
	Tuberculoza pielii	
<b>1B13</b>	<b>Tuberculoza miliară</b> (diseminată)	
<b>1B14</b>	<b>Tuberculoza latentă</b> (infecția tuberculoasă latentă)	
<b>1G80</b>	<b>Sechele ale tuberculozei</b>	

## Tuberculoza pulmonară

Plămânii reprezintă organul cel mai frecvent afectat în tuberculoză [102]. Simptome clasice ale tuberculozei pulmonare sunt tusea, hemoptizia, febra, transpirațiile nocturne și pierderea ponderală [99]. Cu toate acestea, unii bolnavi pot fi asimptomatici, de regulă în cazul unor leziuni pulmonare incipiente [103].

Tusea este cel mai frecvent simptom asociat afectării pulmonare din tuberculoză [104]. Inițial tusea poate fi seacă, dar odată cu progresarea bolii se asociază expectorațiile. Nu există un consens privitor la faptul dacă durata tusei contează pentru suspectarea etiologiei tuberculoase a sindromului tusiv [105]. Frecvent termenul de 2-3 săptămâni este sugerat ca unul după care trebuie suspectată etiologia tuberculoasă a tusei. În același timp, în zonele cu incidență înaltă a tuberculozei etiologia tuberculoasă a tusei ar trebui exclusă la orice pacient, indiferent de durata acesteia, în special în cazul asocierii manifestărilor generale precum subfebrilitatea, transpirațiile nocturne sau pierderea ponderală [106]. La fel, etiologia tuberculoasă a tusei trebuie considerată indiferent de durata acesteia la persoanele cu risc sporit de îmbolnăvire cum ar fi persoanele care trăiesc cu HIV, precum și cele din alte grupuri de risc (vezi *Capitolul 4*) [107].

Hemoptiziile la bolnavii de tuberculoză, de regulă, sunt în volum mic și au o evoluție autolimitantă, dar pot fi și hemoptizii masive cu sfârșit letal [108]. Sursa hemoptiziilor în tuberculoză sunt bronșectaziile, erodările peretelui bronșic în bronholitiază, suprainfecțiile bacteriene sau fungice a cavităților tuberculoase restante, în cazuri extrem de rare - ruperea anevrismului Rasmussen [109–112].

Dispneea este un simptom rar, dar care poate fi întâlnit la persoanele cu boală avansată și destrucții pulmonare importante [98, 99].

La examenul clinic semnele leziunii pulmonare pot lipsi, inclusiv la bolnavii cu afectare pulmonară importantă. Cu toate acestea, pot fi prezente semne auscultative precum crepitațiile, ralurile sibilante și suflul tubar patologic [113]. Hipocratismul digital este descris până la o treime dintre bolnavii cu tuberculoză pulmonară [114]. La fel, pot fi observate manifestări clinice determinate de hipersensibilitatea față de antigenii micobacterieni precum eritemul nodos sau uveita [115]. Acestea ar putea chiar preceda simptomele pulmonare.

Caracterul nespecific al manifestărilor clinice în tuberculoza pulmonară impune de fiecare dată confirmarea diagnosticului prin metode microbiologice și imagistice. Pe de altă parte, anume manifestările clinice descrise determină

adresarea pacientului la medic și pot fi utilizate în calitate de criterii în luarea deciziilor privitor la necesitatea examinărilor ulterioare. În acest sens au fost propuse unele scoruri și algoritme de screening al bolnavilor de tuberculoză, bazate exclusiv pe simptomele și semnele clinice ale bolnavului [116, 117]. Acestea au o acuratețe diagnostică variabilă, dar pot fi utile în sistemele de sănătate cu resurse deosebit de limitate [107].

Diagnosticul diferențial în tuberculoza pulmonară va considera bronșectaziile, exacerbarea de BPOC, pneumoniile (în special cele cu destrucții), cancerul bronhopulmonar, infecțiile pulmonare prin micobacterii nontuberculoase, infecțiile fungice cavitare [118–120].

## **Tuberculoza extrapulmonară**

### **Tuberculoza pleurei**

Tuberculoza pleurei constituie circa 5% dintre cazurile de tuberculoză în regiunile cu incidență redusă a tuberculozei, iar în țările cu incidență sporită poate atinge rata de 30%, în special în regiunile cu o incidență înaltă a infecției HIV [121, 122]. Simptomele respiratorii frecvente sunt tusea seacă, durerea pleuretică și dispneea care progresează odată cu creșterea volumului lichidului pleural [123]. La fel, sunt prezente semnele generale precum febra, transpirațiile nocturne și pierderea ponderală [124]. Tuberculoza pleurei poate însoți leziunile pulmonare.

Colecțiile pleurale tuberculoase, de regulă, reprezintă exsudate unilaterale, de volum mic sau mediu, care la examenul obiectiv se exprimă prin matitate deplasabilă (excepție fiind colecțiile închistate), murmur vezicular diminuat sau abolit. În colecțiile minore sau însoțite de îngroșarea importantă a foițelor pleurale poate fi prezentă frotăția pleurală [98, 125].

Diagnosticul diferențial impune excluderea exsudatelor de etiologie malignă, a celor asociate bolilor țesutului conjunctiv sau a celor din infecții bacteriene sau fungice [124].

### **Tuberculoza ganglionilor limfatici**

Ganglionii limfatici, reprezintă a doua cea mai frecventă localizare a infecției tuberculoase [126, 127]. Implicarea ganglionilor limfatici intratoracici este mai frecventă la copii (0-14 ani), de regulă în asocieră cu leziunile

pulmonare din tuberculoza primară, în timp ce ganglionii extratoracici periferici mai frecvent sunt afectați la adulții tineri [128]. Ganglionii limfatici cervicali ("scrofula") reprezintă localizarea cea mai frecventă, circa două treimi dintre cazuri, urmați de cei mediastinali și axilari [129].

Limfadenita extratoracică periferică trece prin câteva stadii evolutive: 1) hiperplazia - ganglionii limfatici sunt măriți în dimensiuni, duri dar mobili la palpare, pot fi ușor dureroși; 2) periadenită - ganglionii se măresc și mai mult, devin elastici aderenți la țesuturile înconjurătoare, imobili; 3) abcedare (abces rece) - palpator se determină o masă fluctuantă; 4) abcesul în "buton de cămașă" - masa abcedată este acoperită de o piele fină, purpurie, în profunzimea masei abcedate poate fi palpată o indurație (fascia profundă); 5) fistulizare - deschiderea în exterior prin stratul de piele [130]. Vindecarea poate fi prin fibrotizare sau calcificare [131]. Modificările descrise pot fi însoțite de simptome generale ca subfebrilitatea, pierderea ponderală și transpirațiile nocturne [132].

Clinic afectarea tuberculoasă a ganglionilor limfatici intratoracici mai frecvent se exprimă prin manifestări generale [133]. În cazul hipertrofiei importante pot apărea semne de compresie - disfagie, atelectazie, wheezing monofonic, chilotorax [134–137]. Poate avea loc drenarea în căile respiratorii, cu formarea de fistule ganglio-bronșice, la fel au fost descrise cazuri de piopericad și tamponadă cardiacă [138].

În cadrul diagnosticului diferențial se impune excluderea limfadenopatiilor canceroase, limfoamelor, bolilor țesutului conjunctiv (LES, dermatomiozită), precum și a altor infecții virale (adenovirusuri, Citomegalovirus, virusurile herpetice, Cocksackie virus), bacteriene (bruceloză, *Coxiella burnetii*) sau fungice (*Cryptococcus neoformans*) [139].

## **Tuberculoza sistemului nervos central**

Afectarea sistemului nervos central (SNC) atinge rata de 3-5% dintre toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară [128, 140].

Cea mai frecventă formă clinică de afectare a SNC în tuberculoză este meningita tuberculoasă [141]. Manifestările clinice în meningita tuberculoasă sunt nespecifice. Evoluția clinică, de obicei, este mai puțin acută decât în meningita bacteriană [142]. La adulți, de regulă, debutează prin manifestări generale (astenie, pierdere ponderală, subfebrilitate) și cefalee în decurs de 1-2 săptămâni. Ulterior (săptămâna 2-3) bolnavul prezintă cefalee severă, vomă,

alterarea conștiinței. În lipsa tratamentului bolnavul poate evolua rapid spre comă și deces [143].

La examenul obiectiv pot fi evidențiate redoarea occipitală (cel mai frecvent semn clinic), paralizii ale nervilor faciali (în o pătrime dintre cazuri), convulsii, deficit motor [144]. Dintre nervii faciali mai frecvent sunt afectați abducensul și oculomotorul, datorită distribuției preponderent bazale a meningitei tuberculoase.

Prezentările atipice în meningita tuberculoasă sunt demența lent progresivă sau evoluția acută, similară cu cea din meningita bacteriană [145, 146].

Un risc sporit pentru meningita tuberculoasă îl au adulții imunocompromiși și copiii de vârstă mică [55]. Ambele grupuri de pacienți necesită vigilență diagnostică sporită. La imunocompromiși meningita poate avea o evoluție clinică ștearsă, iar în cazul copiilor, suplimentar manifestărilor neurologice descrise la adulți, nu se vor omite semne precum apatia sau iritabilitatea, lipsa creșterii în greutate, voma fără diaree, semne de hipertensiune intracraniană (bombarea fontanelor) [147].

Tuberculoamele cerebrale sunt diagnosticate atât izolat, cât și în asociere cu meningita tuberculoasă. Ele pot fi atât unice, cât și multiple [148]. Când nu sunt asociate de meningită, tuberculoamele cerebrale sunt asimptomatice, deși uneori determină și manifestări de focar sau de presiune intracraniană sporită. Manifestările clinice mai frecvent observate sunt deficitul nervilor faciali, alterarea conștiinței, hemiparezele și convulsiile [149].

Abcese tuberculoase intracerebrale sunt foarte rare, de regulă se dezvoltă la persoanele imunocompromise și au manifestări clinice similare cu cele din tuberculoamele cerebrale [150].

Afectarea tuberculoasă a măduvei spinării mai frecvent este secundară progresării tuberculozei vertebrale. Simptomele și semnele clinice variate depind de localizarea leziunii și includ dureri radiculare, deficite sfincteriene, pareze și paralizii [151].

Supoziția clinică a afectării tuberculoase a sistemului nervos central necesită confirmare imagistică și microbiologică.

Diagnosticul diferențial va include alte infecții bacteriene, fungice sau virale ale sistemului nervos central, neurosarcoidoza, lupusul eritematos sistemic, poliarterita [98].

## **Tuberculoza osteo-articulară**

Tuberculoza osteo-articulară constituie 9% dintre toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară, afectarea vertebrală fiind cea mai frecventă, urmată de artrita articulațiilor mari și osteomielita extravertebrală [152, 153].

Tuberculoza coloanei vertebrale (boala Pott) mai frecvent implică segmentele toracice și lombare. Durerea spinală este cel mai frecvent simptom, fiind însoțită de subfebrilitate și transpirații nocturne. Simptomele debutează insidios și au o evoluție lent progresivă. În lipsa tratamentului boala poate determina deformare cifotică, radiculopatii, compresii medulare, sindromul cozii de cal [154]. Implicarea țesuturilor moi adiacente duce la abcese paravertebrale reci. Examenul obiectiv evidențiază limitarea mișcărilor coloanei vertebrale, durere la palpare și deficit neurologic. La persoanele cu abcese paravertebrale la nivelul mușchiului psoas, flexia coapsei provoacă durere cu iradiere în regiunea inghinală. În abcesele masive poate fi vizibilă deformarea țesuturilor moi în proiecția abcesului, iar în cazurile avansate - fistula de drenare [155].

Artrita tuberculoasă, de regulă, este o monoartrită a articulațiilor mari ca cea coxo-femurală sau a genunchiului. Durerea este simptomul de bază, care poate preceda cu mai multe luni apariția altor simptome precum edemul sau hiperemia țesuturilor moi [156]. Simptomele generale, de regulă, sunt absente. Ocazional pot fi palpate abcese reci periarticulare. În lipsa tratamentului are loc distrucția și anchilozarea articulației.

Osteomielita tuberculoasă extravertebrală poate implica oricare dintre oasele scheletului. Debutul este insidios, evoluția lent progresivă. Simptomul de bază este dat de durerea structurilor osoase implicate. La examenul obiectiv se pot evidenția, edem, eritem slab exprimat, abcese reci ale țesuturilor moi [157].

Diagnosticul diferențial în tuberculoza osoasă va urmări să excludă leziunile osoase maligne primare sau metastatice, traumatismele, sarcoidoza, osteoporoza, boala Paget, infecțiile bacteriene și fungice. În tuberculoza articulară diagnosticul diferențial va include artrita reumatoidă, guta, osteoporoza regională, artrite infecțioase [158].

## **Tuberculoza uro-genitală**

Tuberculoza uro-genitală se face responsabilă de 15-20% dintre cazurile de tuberculoză extrapulmonară în regiunile cu incidență înaltă a tuberculozei și de circa 2-10% în țările cu incidență joasă [159]. Ea include tuberculoza

renală, cea a căilor urinare și a organelor genitale atât la bărbați, cât și la femei.

Cel mai frecvent sunt afectați rinichii. Infecția tuberculoasă renală de cele mai dese ori este asimptomatică, dar are un potențial morbid înalt, conducând până la insuficiență renală [160]. Tuberculoza vezicii urinare adesea se manifestă prin disurie și hematurie. Durerile lombare și suprapubiene sunt frecvente. Piuria sterilă este o manifestare tipică, care trebuie să orienteze examinările bacteriologice în direcția excluderii infecției tuberculoase [161]. Manifestările generale (subfebrilitatea, transpirațiile nocturne etc.) nu sunt caracteristice.

În tuberculoza genitală la femei cel mai frecvent sunt afectate trompele uterine. Expresia clinică este dată de infertilitate, dureri pelviene și secreții uterine hemoragice patologice. Examenul obiectiv poate evidenția la palpare masă pelviană, fistule și leziuni ulcerative sau hipertrofice ale colului uterin, vaginului și vulvei [162].

Epididimita este forma cea mai frecventă de tuberculoză genitală la bărbați. Bolnavii pot acuza formațiune palpabilă la nivelul scrotului, disurie, hematurie, hemospermie, infertilitate. La examenul obiectiv prin tușeu rectal pot fi evidențiate indurația prostatei și noduli prostatici. La fel, pot fi prezente hidrocelul, leziuni ulcerative peniale și lărgirea nodulară a epididimului [163].

Diagnosticul diferențial include tumorile benigne cât și maligne, nefrolitiaza, chisturile renale, pielonefrita, xantogranulomatoza [164].

### **Tuberculoza abdominală**

Tuberculoza abdominală include tuberculoza tubului digestiv (al oricărui segment al acestuia), a peritoneului și a ganglionilor limfatici mezenteriali, constituind 11-16% dintre toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară [165]. De remarcat că un număr mare dintre bolnavii cu tuberculoză abdominală au și implicare pulmonară sau pleurală.

În cazul tuberculozei tubului digestiv cel mai frecvent este afectat segmentul ileo-cecal al intestinului, urmat de jejun și colon [166]. Manifestările frecvente în afectarea intestinală sunt durerea abdominală și semnele generale precum pierderea ponderală, febra, anorexia. În dependență de segmentul afectat pot fi prezente și alte simptome. Astfel, în implicarea esofagului pot fi acuzate odino- și disfagia. În cazuri rare de formare a fistulelor traheo- sau aorto-esofagiene (rarisim), pot fi prezente, respectiv, tuse în timpul alimentației sau hematemeză masivă [167]. Tuberculozei gastrice i se pot asocia dureri epigastrice, manifestări de golire gastrică întârziată, eventual poate fi detectată



o masă palpabilă în proiecția gastrică. Tuberculoza intestinului subțire, de obicei, se manifestă prin simptome de obstrucție intestinală (colici, dureri, greață, vomă, distensie abdominală). La unii bolnavi ar putea avea loc fistulizarea prin peretele abdominal sau în alte organele intraabdominale. În tuberculoza colo-rectală complementar durerilor abdominale și semnelor generale mai pot fi manifestări precum diareea și hematochezia [165, 166].

Tuberculoza peritoneală este exprimată prin semne nespecifice precum durerile abdominale și ascita, la care se pot asocia febra, pierderea ponderală, diareea, constipațiile, hepato- și splenomegalia [168].

Afectarea tuberculoasă a diverselor organe abdominale se confirmă prin examenul histologic al probelor bioptice relevante. Unele prezentări imagistice ale tubului digestiv pot fi sugestive pentru etiologia tuberculoasă.

Diagnosticul diferențial în tuberculoza abdominală include boala Crohn, malignitățile gastro-intestinale, colita pseudo-membranoasă și cea ischemică, ascita din ciroza hepatică, colita amebiană, ulcerul gastric [167].

### **Tuberculoza pielii**

Leziunile tegumentare sunt rare, dar variate. Eritemul nodos este manifestarea cutanată cea mai frecventă, de regulă, la nivelul gambelor și poate precede alte semne ale tuberculozei cu luni și chiar ani. Eritemul indurat (vasculită nodulară, boala Bazin) reprezintă o zonă indurată a țesutului adipos subcutanat, în unele cazuri cu ulceratii, cu localizare tipică la nivelul membrelor inferioare. Scrofuloderma este caracterizată prin degradarea și ulcerarea pielii ce acoperă limfadenita tuberculoasă, frecvent indicând o infecție tuberculoasă sistemică. Lupusul vulgar se prezintă sub formă de plăci îngroșate, keratotice, care pot ulceră, este mai frecvent la copii. Ulcerațiile pot fi severe, determinând distrucția structurilor subiacente (ex.: cartilajele nazale) [169–172].

### **Tuberculoza ochiului**

Tuberculoza oculară poate preceda expresia simptomatică a afectării tuberculoase a altor organe (ex. plămânii). Formele clinice descrise de afectare oculară sunt coroidita serpiginiformă (46%), tuberculomul (13,5%), coroidita multifocală (9,4%) coroidita ampiginoasă (9%). Uveita tuberculoasă trebuie considerată în cazul leziunilor oculare inflamatorii și prezența factorilor de risc epidemiologic [173].

## Pericardita tuberculoasă

Pericardita tuberculoasă este o manifestare foarte rară. Clinic implicația pericardică se poate exprima prin durere toracică, dispnee, tahicardie, eventual frotaje pericardică la auscultația cordului. Extrem de rar ar putea fi detectate semne de tamponadă a cordului - turgescența venelor jugulare, tahicardie sinusală, hipotonie (triada Beck) [174].

## Tuberculoza diseminată

Tuberculoza diseminată, adesea denumită și tuberculoză miliară (vezi *Capitolul I*), se dezvoltă atât secundar progresiei infecției tuberculoase primare cât și răspândirii infecției reactivate în cadrul tuberculozei postprimare. Sunt descrise și cazuri de diseminare iatrogenă. Tuberculoza diseminată constituie circa 2% dintre toate cazurile de tuberculoză și până la 20% dintre toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară [175]. În trecut tuberculoza diseminată era considerată o afecțiune în mare parte pediatrică, însă o dată cu creșterea numărului persoanelor cu statut imun compromis, pe de o parte, și implementarea vaccinării BCG, pe de altă parte, actualmente majoritatea cazurilor de boală se întâlnesc printre adulți [176].

Manifestările clinice în tuberculoza diseminată pot varia mult și depind de organele în care a avut loc diseminarea. În majoritatea cazurilor sunt prezente semnele generale (febra, astenia, pierderea ponderală, transpirațiile nocturne, inapetența). Acestea au o evoluție subacută sau cronică. Febra îndelungată cu elevări matinale este considerată înalt sugestivă pentru tuberculoza miliară [177]. Manifestările de organ frecvent depistate la examenul obiectiv sunt limfadenopatia, hepato- și/sau splenomegalia, tuberculi coroidali la oftalmoscopie [3].

Sunt descrise forme clinice atipice de evoluție a tuberculozei diseminate cum ar fi tuberculoza miliară criptică și tuberculoza miliară cu evoluție fulminantă, cea din urmă poate evolua cu sindrom de detresă respiratorie acută și șoc [178–180].

Tuberculoza diseminată are un risc sporit de letalitate, astfel că, diagnosticul și inițierea promptă a tratamentului sunt esențiale. Diagnosticul diferențial se impune cu alte infecții (fugi, micobacterii nontuberculoase), metastaze maligne, boli granulomatoase, boli ale țesutului conjunctiv [98].

## Concluzii

- Tuberculoza poate afecta oricare dintre organele organismului uman, afectarea pulmonară fiind cea mai frecventă.
- Deși există variații geografice importante, cele mai frecvente localizări în tuberculoza extrapulmonară sunt ganglionii limfatici, pleura și organele intrabdominale.
- Caracterul nespecific al manifestărilor clinice în tuberculoză impune o vigilență sporită privitor la eventuala etiologie tuberculoasă a semnelor observate în cadrul oricărui examen clinic.
- Supoziția clinică privitor la tuberculoza pulmonară sau tuberculoza extrapulmonară impune efectuarea obligatorie a testelor microbiologice de rigoare pentru confirmarea infecției cu *M. tuberculosis*.



*Capitolul 6*

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR  
AL INFECȚIEI TUBERCULOASE

La ora actuală stabilirea diagnosticului de tuberculoză este de neconceput fără de o serie de examinări microbiologice și teste imunologice, care să confirme infecția tuberculoasă. Aceasta în contextul, în care în ultimul deceniu, după o perioadă prelungită lipsită de inovații semnificative, au fost implementate mai multe teste și instrumente diagnostice atât pentru confirmarea tuberculozei active cât și a infecției tuberculoase latente (ITBL).

## Diagnosticul infecției latente cu *M. tuberculosis*

Datorită faptului că în infecția tuberculoasă latentă în organismul uman se află un număr extrem de mic de micobacterii aflate în stare de anabioză, metodele de diagnostic al ITBL nu încearcă să confirme prezența agentului infecțios, dar urmăresc să obiectivizeze indirect eventuala infecție prin aprecierea răspunsului imun celular la antigenele micobacteriene. Cele mai frecvent utilizate teste în acest scop sunt: testul cutanat la tuberculină (TCT, intradermoreacția la tuberculină, testul Mantoux), testele de eliberare a interferonului -  $\gamma$  (IGRA - Interferon Gamma Releasing Assay) și testele cutanate cu antigeni specifici (TCAS) [181]. Rezultatul pozitiv al oricărui test amintit poate fi determinat atât de infecția tuberculoasă latentă, cât și de tuberculoza activă. Astfel, rezultatul pozitiv al unui astfel de test impune efectuarea examenelor imagistice și microbiologice necesare pentru infirmarea tuberculozei active. [182].

Obiectivul de bază al depistării ITBL ar fi identificarea persoanelor care necesită tratament de prevenire a tuberculozei active. Cu toate acestea aplicarea testelor de diagnostic pentru ITBL, enumerate mai sus, în scop de screening sistematic la nivel populațional este puțin eficientă. Aceasta datorită variabilității semnificative a riscului dezvoltării tuberculozei în diverse categorii de persoane cu ITBL. Prin umrare, screening-ul ITBL este efectuat doar în grupurile cu risc sporit de progresare a ITBL în tuberculoză activă. Stabilirea acestor grupuri este o sarcină dificilă, în mare parte datorită complexității studiilor epidemiologice necesare în acest scop. Determinantele de risc major, unanim recunoscute, de progresare a ITBL spre tuberculoză activă sunt statutul imun compromis și vârsta [183]. Impactul altor factori este mai puțin cert [184]. Indicațiile pentru efectuarea testelor pentru ITBL pot varia în diferite regiuni geografice datorită particularităților epidemiologice locale. Grupurile de risc în care trebuie efectuată testarea pentru ITBL conform recomandărilor OMS sunt prezentate în tabelul 6.1 [185].

### Testul cutanat la tuberculină

Testul cutanat la tuberculină (TCT) este veteranul diagnosticului imunologic al ITBL, fiind aplicat în acest scop deja de peste un secol [181]. Din punct de vedere imunologic TCT reprezintă o reacție de hipersensibilitate întârziată (tip IV). Pentru efectuarea TCT este utilizată tuberculina, un derivat

**Tabelul 6.1**

**GRUPURILE CU RISC SPORIT DE ÎMBOLNĂVIRE ÎN CARE ESTE RECOMANDATĂ TESTAREA PENTRU DETECȚIA ITBL**

(adaptat după WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, 2020)

<b>Persoanele la care testarea pentru ITBL este recomandată</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- persoanele care trăiesc cu HIV</li> <li>- adulții și copii care au contactat cu au contact apropiat la domiciliu cu bolnavii de tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic</li> <li>- bolnavii care inițiază tratament cu preparate anti-TNF-<math>\alpha</math></li> <li>- bolnavii la hemodializă cronică</li> <li>- bolnavii care se pregătesc pentru transplant de organe</li> <li>- bolnavii de silicoză.</li> </ul>
<b>Persoanele la care testarea pentru ITBL este opțională</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- deținuții</li> <li>- lucrătorii medicali</li> <li>- imigranții din țările cu incidență crescută a tuberculozei</li> <li>- persoanelor fără domiciliu</li> <li>- consumatorii de droguri</li> </ul>
<b>Persoanele la care testarea pentru ITBL nu este necesară *</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bolnavii de diabet zaharat</li> <li>- persoanele care fac abuz de alcool</li> <li>- fumătorii</li> <li>- persoanele cu subnutriție</li> </ul>

\* - excepție dacă acestea fac parte din unul dintre grupurile de risc enumerate mai sus

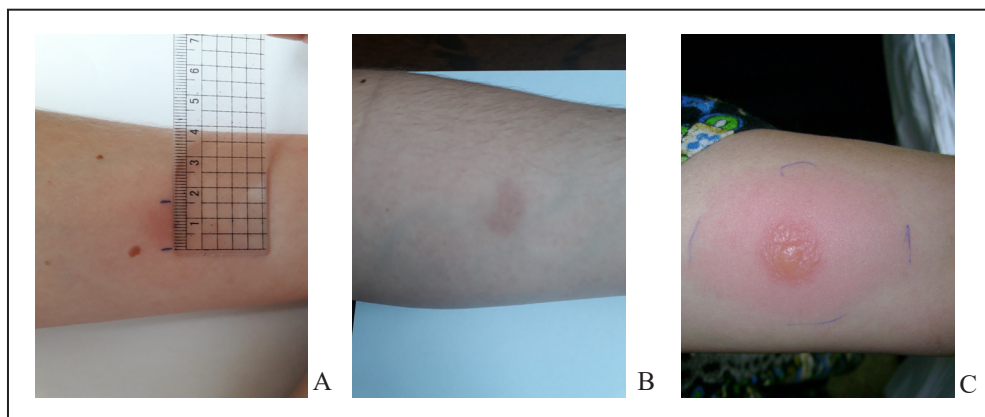
proteic purificat (DPP), precipitat al filtratului culturii de *M. tuberculosis* [186]. Tuberculina reprezintă un mix de antigene proteice nespecifice ale *M. tuberculosis* care sunt prezente și în structura altor micobacterii, în special a *M. bovis*. Acest aspect poate determina TCT fals pozitiv în cazul expunerii persoanei

la micobacterii nontuberculoase (NTM) sau la *M. bovis* în urma administrării vaccinului BCG. Cu toate acestea, după 10 ani de la vaccinare efectul vaccinului BCG asupra TCT este unul minimal, în special, la persoanele vaccinate în pruncie [187]. Expunerea la NTM are impact asupra rezultatului TST în special în zonele cu o prevalență înaltă a micobacteriilor nontuberculoase și prevalență joasă a tuberculozei.

Pentru efectuarea testului TCT, tuberculina este introdusă intradermal pe suprafața anterioară a antebrațului la nivelul treimii medii a acestuia. De regulă, sunt introduse 2 unități tuberculinice. Rezultatul este citit după 48-72 de ore prin măsurarea indurației (papulei), care apare în locul injectării, eritemul din jurul indurației nefiind contabilizat (Figura 6.1). După 4-7 zile reacția dispare, lăsând o ușoară pigmentare sau descuamare superficială, ambele tranzitorii [188].

TCT este considerat pozitiv în cazul unei indurații ce depășește 10 mm în diametrul transversal în raport cu axul longitudinal al antebrațului. În același timp, la persoanele imunocompromise TCT este considerat pozitiv în cazul unei indurații de peste 5 mm. În unele țări cu incidență joasă a tuberculozei, la examinarea persoanelor contacte cu bolnavii de tuberculoză, TCT este interpretat pozitiv la un diametru al indurației de cel puțin 5 mm, inclusiv la persoanele imunocompetente [189].

La citirea TCT pot fi observate fenomenele de conversie (viraj) și reversie (negativarea TST anterior pozitiv) [188, 190]. Conversia descrie apariția papulei



**Figura 6.1 Testul cutanat la tuberculină (TCT)**

**A.** TCT pozitiv, la locul inoculării tuberculinei zonă de indurație cu diametrul de 16 mm.  
**B.** TCT negativ - zonă de hiperemie **C.** TCT răspuns hiperergic - indurație extinsă și leziuni veziculare.



de peste 10 mm, dar cu cel puțin 6 mm mai mare comparativ cu examinarea precedentă. Patogenetic conversia ar putea exprima fie o infectare recentă cu *M. tuberculosis* sau NTM, fie administrarea BCG. Cu toate acestea, interpretarea conversiei în context clinic este echivocă, inclusiv datorită unui eventual efect *booster* indus de doza de tuberculină administrată la testarea anterioară.

Rezultate fals negative ale TCT pot fi înregistrate la imunocompromiși, la persoanele cu subnutriție și cele cu tuberculoză activă gravă. Rezultate fals pozitive sunt descrise la persoanele vaccinate BCG sau în caz de efect *booster* [23]. De menționat posibilitatea unor reacții hiperergice asociate TCT precum indurații de peste 20 mm la adulți sau peste 16 mm la copii, leziuni veziculare-necrotice, limfangită și/sau limfadenită regională [188].

Printre neajunsurile TCT se mai includ subiectivitatea interpretării vizuale, precum și riscul neprezentării persoanei la vizita de citire a rezultatului (~ 10%) [189]. Cu toate acestea, datorită costurilor reduse și procedurii simple de efectuare, TCT a căpătat o utilizare largă în cele mai diverse zone geografice.

### Testele de eliberare a interferonului- $\gamma$ IGRA

IGRA sunt un grup de teste elaborate în ultimele decenii pentru aprecierea *in vitro* a interferonului- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) produs de către celulele mononucleare din sângele periferic (CMP) la stimularea cu antigene micobacteriene [23]. Pentru aceasta CMP din sângele nativ, sau cele izolate, sunt incubate în prezența antigenelor, după care are loc cuantificarea INF- $\gamma$  produs de CMP. Majoritatea testelor IGRA aplicate la ziua de astăzi utilizează pentru stimularea CMP două antigene specifice ESAT-6 și CFP-10, deși în unele cazuri pot fi folosite și antigene mai puțin specifice, inclusiv și DPP (Tabelul 6.2) [191].

Proteinele ESAT-6 (*Early Secretory Antigen Target*) și CFP-10 (10 kDa *Culture Filtrate Protein*) sunt codificate de regiunea de diferențiere-1 (DR1) din genomul speciilor *complexului M. tuberculosis*, care este absentă la bacilul Calmette-Guerin (folosit în vaccinul BCG) și majoritatea NTM (excepție *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. riyadhense*) [192]. Astfel, utilizarea pentru stimularea răspunsului imun celular a antigenelor specifice (ESAT-6, CFP-10), soluționează problema rezultatelor fals pozitive secundare vaccinării BCG și expunerii la NTM. În rezultat, se atinge o specificitate mai mare comparativ cu TCT, aspect care reprezintă avantajul de bază al testelor IGRA [193]. În același timp, complexitatea manipulărilor de laborator asociate testelor IGRA

Tabelul 6.2

## CARACTERISTICILE TESTELOR DE DETECTARE A ITBL

	Testul cutanat la tuberculină	IGRA clasic	IGRA pe bază de alte antigene	Teste cutanate cu antigeni specifici
Antigene aplicate	DPP	ESAT-6; CFP-10	antigene RD-1; DPP	antigene RD-1
Metoda de citire	Indurația intra-dermică	ELISA, ELISPOT	ELISA, Chimiluminescență,	Indurația intradermică
Markerul imun apreciat	-	INF- $\gamma$	INF- $\gamma$ sau IP-10	-
Teste comerciale	-	QuantiferON Plus; T-SPOT.TB	QIArearch QuantiFERON-TB, ichroma, Erythra TB-test, IP-10 IGRA LF, VIDAS TB-IGRA, etc.	Diaskintest, C-Tb, C-TST
Acuratețea de diferențierea dintre ITBL și TB activă	nu	nu	nu	nu
Acuratețea de identificare a persoanelor cu risc sporit de dezvoltare a TB active	joasă	joasă	joasă	joasă
Negativarea testului după tratamentul ITBL	de regulă nu	de regulă nu	puțin probabilă	puțin probabilă
Costuri	mici	medii/mari	medii/mari	mici
Necesitatea în serviciu de laborator	nu necesită	necesită	necesită	nu necesită

determină costuri mai ridicate și un risc sporit de erori în timpul procesării în laborator.

Pentru citirea rezultatului IGRA, altfel spus a cantității de INF- $\gamma$  produs de CMP, există mai multe soluții tehnice, care diferă în diferite versiuni comerciale ale IGRA. Cel mai frecvent sunt utilizate reacțiile de tip ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) și EliSpot (*Enzyme-Linked Immunospot*) (Figura 6.2). Pe de altă parte, citirea rezultatelor ar putea fi efectuată și prin chimioluminescență, cromatografie în flux lateral, ELFA (*Enzyme-Linked Fluorescence Assay*) etc. [194].

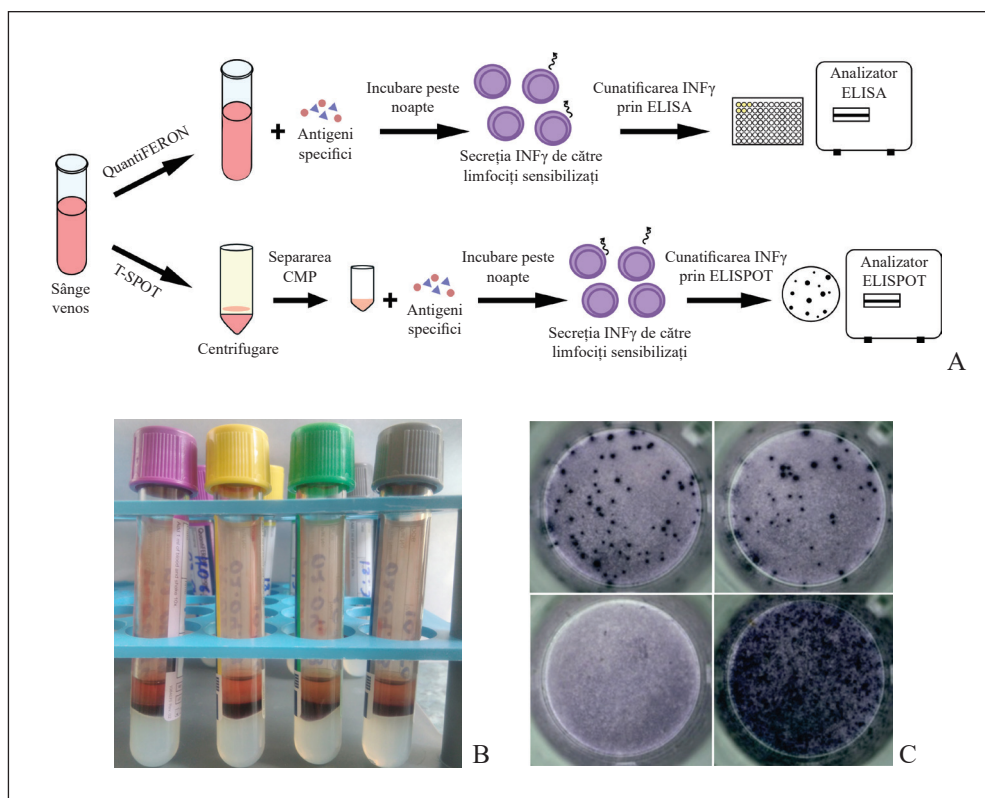
Dintre testele IGRA pe bază de ELISA cele mai frecvent utilizate sunt câteva versiuni ale testului QuantiFERON (QFT) și anume: QuantiFERON Gold (QFT-G), QuantiFERON-TB Gold in tubes (QFT-GIT) și QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-P) [195]. În cazul QFT-G stimularea CMP CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cu ESAT-6 și CFP-10 are loc direct în sângele colectat într-un singur tub de testare, concomitent fiind utilizate alte două tuburi pentru controlul pozitiv și negativ al reacției. QFT-GIT utilizează suplimentar încă un antigen micobacterian (TB7.7) și comparat cu QFT-G, oferă o tehnică mai simplă de efectuare a testului. În versiunea QFT-P a testului antigenul TB7.7 a fost exclus, fiind adăugat un antigen specific pentru stimularea și a limfocitelor CD<sub>8</sub><sup>+</sup> într-un tub de testare separat. Stimularea limfocitelor CD<sub>8</sub><sup>+</sup> permite creșterea sensibilității testului în diferite grupuri de vârstă, inclusiv la persoanele care trăiesc cu HIV, dat fiind faptul că răspunsul CD<sub>8</sub><sup>+</sup> nu este afectat la această categorie de bolnavi [196].

Testul IGRA de referință pe baza reacției EliSpot este T-SPOT.TB. Acesta la fel utilizează antigenele ESAT-6 și CFP-10 însă cuantifică cantitatea de INF- $\gamma$  prin determinarea numărului de limfocite T producătoare de INF- $\gamma$  (*spot forming cells*) [197]. Studiile demonstrează o corelare excelentă dintre rezultatele obținute prin T-SPOT.TB cu cele prin QFT [198]. Cu toate acestea, utilizarea T-SPOT.TB este mult mai limitată datorită tehnicii de efectuare mai laborioase. La persoanele cu ITBL sunt descrise discrepanțe importante dintre rezultatele T-SPOT.TB și TCT.

Similar cu TCT, rezultatele testelor IGRA pot fi influențate de mai mulți factori, cei mai importanți fiind statutul imun al persoanei testate și carențele procesării de laborator. Astfel, rezultatele fals negative pot fi cauzate de boli inflamatorii cronice (ex.: boala Crohn), medicația imunomodulatoare a limfocitelor T (ex.: leflunomid, teriflunomid), precum și tratamentele cu doze mari de glucocorticosteroizi [199–201].

## Testele cutanate cu antigeni specifici

Tehnica testelor cutanate cu antigeni specifici (TCAS) este similară cu TCT, diferența fiind dată de utilizarea în locul tuberculinei (DPP) a antigenilor specifici ESAT-6 și CFP-10. Astfel TCAS combină avantajele TCT (simplitatea efectuării și costurile reduse) și IGRA (specificitatea înaltă) [202]. Studiile publicate confirmă pentru TACS o specificitate comparabilă cu cea a testelor IGRA. Datele existente privitor la TACS sunt în special derivate în baza a trei variante comerciale: C-Tb (Serum Institute of India, India), C-TST (Anhui Zhifei Longcom, China) și Diaskintest (Generium, Rusia) [191].



**Figura 6.2 Testele de eliberare a INF- $\gamma$**

**A.** Schema de principiu a testelor IGRA (CMP - celule mononucleare din sângele periferic)  
**B.** Tuburile de colectare a sângelui pentru testul QuantiFERON-TB Gold Plus - tubul control negativ (sur), tuburi cu antigeni specifici (verde și galben), tubul control pozitiv (mov)  
**C.** T-SPOT citirea rezultatului (de la stânga la dreapta, de sus în jos) - răspuns pozitiv CFP10 și ESAT-6 respectiv, control negativ, control pozitiv.

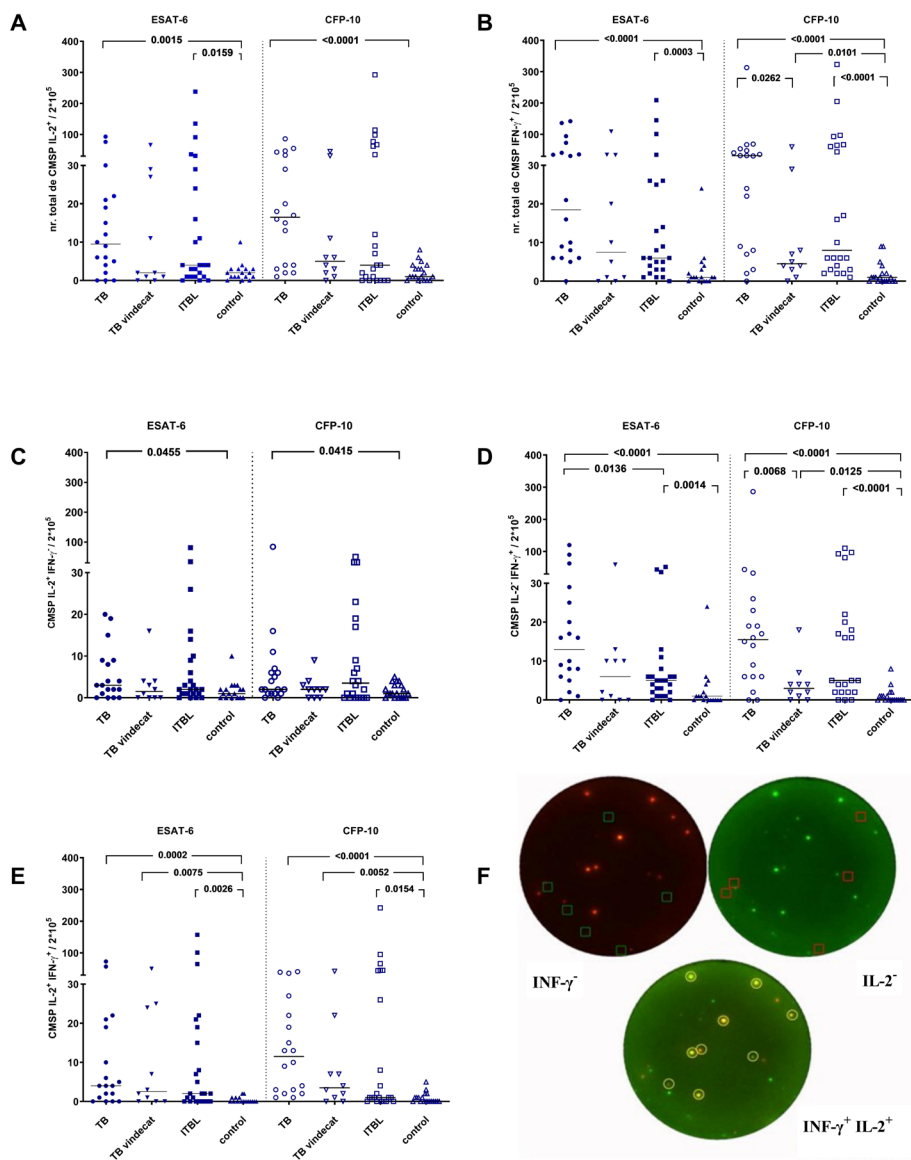
## Biomarkeri de diferențiere a ITBL de tuberculoza activă

Din păcate, nici unul dintre testele pentru ITBL enumerate mai sus nu posedă acuratețea diagnostică dorită pentru a diferenția ITBL de tuberculoza activă, precum și pentru a identifica persoanele cu risc sporit de progresare a ITBL în tuberculoză activă. În aceste condiții chiar și în grupurile cu risc sporit de progresare a ITBL în tuberculoză activă, numărul de persoane necesar de a fi tratate, pentru a preveni un caz de boală, este mult prea mare decât cel dorit. Acest fapt impune identificarea de noi biomarkeri care ar permite soluționarea acestor probleme.

Printre biomarkerii testați în scopul diferențierii diverselor statusuri clinice ale infecției tuberculoase, întâi de toate, sunt variate citokine sau combinații ale acestora. Cele mai frecvent evaluate sunt TNF- $\alpha$ , IP-10, IL-2, IL-10, VEGF [203]. Performanța diverselor citokine este variabilă și greu de generalizat, în mare parte datorită diferențele metodologice din diferite studii. Exemplificăm prin rezultatele aprecierii prin tehnica FluoroSpot (platformă similară cu EliSpot) a IL-2 și/sau INF- $\gamma$  secretate de celulele mononucleare din sângele periferic. Acestea nu au demonstrat o putere discriminatorie suficientă pentru aplicarea în practica clinică, chiar și în cazul diferențelor statistic semnificative observate în grupurile studiate (Figura 6.3) [204]. Cu toate acestea, în unele metaanalize se insistă pe potențialul rol al citokinelor în diferențierea ITBL de tuberculoza activă [205].

Un alt grup de potențiali biomarkeri include anticorpii anti-micobacterieni, aceasta chiar dacă tradițional răspunsul imun antimicobacterian este perceput ca unul prioritar celular. Mai mulți anticorpi, luați aparte sau în combinații, împotriva la diverși antigeni micobacterieni (LAM, 38kDa, 16kDa MPT32, EspC, MPT64, Mtb81, Mt10.3, MTB8) au fost propuși pentru a diferenția ITBL de tuberculoza activă [206]. Rezultatele obținute până la moment în această direcție sunt incerte, astfel că nici unul dintre testele comerciale de acest tip nu sunt recomandate pentru aplicare clinică [207]. În același timp, cercetările în derulare ar putea modifica în viitor rolul acestor biomarkeri.

Diferențierea dintre statusurile clinice ale infecției tuberculoase ar putea fi făcută în baza markerilor (receptorilor) de suprafață ai celulelor implicate în răspunsul imun. Mai multe studii au sugerat utilitatea receptorilor CD<sub>27</sub>, CD<sub>38</sub>, CCR4 de pe suprafața limfocitelor T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>. Astfel, reducerea nivelului liniilor celulare CD<sub>27</sub><sup>+</sup>, de rând cu creșterea celor CD<sub>38</sub><sup>+</sup> și CCR4<sup>+</sup>, se asociază cu pierderea controlului imun asupra infecției tuberculoase [208–210].



La fel, a fost descris nivelul semnificativ mai înalt al celulelor MAIT (*mucosal associated invariant T cells*) și iNKT (*invariant natural killer T cells*) la pacienții cu tuberculoză activă și la persoanele sănătoase comparativ cu persoanele cu ITBL [211]. În același context a fost raportată o expresie redusă la persoanele cu ITBL a receptorilor PD-1 de către iNKT și celulele CD<sub>8</sub><sup>+</sup> din sângele periferic [212, 213].

Deosebit de promițătoare pentru diferențierea statusurilor clinice ale infecției tuberculoase se prezintă analiza transcriptomului uman din sângele periferic. Astfel, în ultimii 15 ani au fost descrise mai multe seturi de gene (semnături genice), care își modifică expresia la trecerea de la ITBL în faza de boală activă [214]. Pioneri în acest sens sunt trei semnături genice, raportate aproximativ în aceeași perioadă, cea dintâi include 3 gene (Ras-associated GTPase 33A, lactoferrin, CD64), a doua - 9 gene (ATP5G1, ASNA1, C14orf2, KIAA2013, LY6G6D, NOLA3, RIN3, SOCS3, TEX264) și cea de a treia - 5 gene (TTLL10, RP11-358N4.3, RMRP, PPPH1, RN7SK) [215–217]. De curând au fost raportate și alte semnături cu performanțe similare [218–220]. De asemenea, au fost raportate semnături transcriptomice, care se asociază cu un risc sporit de progresare a ITBL spre tuberculoză activă [221–223]. Pe lângă genele analizate, diferențele dintre semnăturile transcriptomice descrise la ora actuală sunt date și de tehnicile biomoleculare de analiză a datelor genomice. Validarea pe cohorte mari de pacienți și incorporarea într-un dispozitiv diagnostic ușor de utilizat sunt pașii de parcurs până la implementarea acestui tip de biomarkeri în practica clinică.

Biomarkerii proteomici sunt într-un fel derivați din studiile transcriptomice, confirmând la nivelul proteinelor markerii genici de diferențiere a ITBL de tuberculoza activă. Odată cu dezvoltarea metodelor de analiză a proteinelor de înaltă rezoluție (*high-resolution quantitative proteomics* și *label-free quan-*

**Figura 6.3** Aprecierea răspunsului citokinic specific (IL-2 și/sau INF- $\gamma$ ) al celulelor mononucleare din sângele periferic (CMP) indus prin stimularea antigenică cu ESAT-6. Examinare prin tehnica FluoroSpot, stimularea efectuată pe 200.000 de CMP per godeu la bolnavii cu tuberculoză activă (n=18), tuberculoză vindecată (n=10), infecție tuberculoasă latentă - ITBL (n=24), persoane fără infecție tuberculoasă - control (n=17). Grupurile au fost definite în baza datelor clinice și răspunsului față de ESAT-6 și CFP-10 în EliSpot. **A.** Numărul total de CMP secretorii de IL-2, **B.** Numărul total de CMP secretorii de INF- $\gamma$ , **C.** CMSP IL-2<sup>+</sup>INF- $\gamma$ , **D.** CMSP IL-2<sup>+</sup>INF- $\gamma$ <sup>+</sup>, **E.** Vizualizarea celulelor secretorii de citokine la stimularea cu antigene specifice în tehnica Fluorospot (marcate celulele INF- $\gamma$ , IL-2<sup>+</sup> și INF- $\gamma$ <sup>+</sup>IL-2<sup>+</sup>).



*titative proteomics*) un număr în continuă creștere de semnături proteice au fost propuse pentru diferențierea statusurilor clinice ale infecției tuberculoase [224, 225]. Acestea au fost descrise în diverse specimene biologice precum sputa, plasma sau saliva pacienților. Similar cu semnaturile transcriptomice markerii proteomici necesită validare clinică și incorporarea într-un instrument diagnostic aplicabil în practica de zi cu zi.

Markerii metabolomici pot fi examinați într-o varietate largă de specimene biologice: urină, aer expirat, sânge, spută etc. [191]. În puținele studii care au comparat profilul metabolomic la persoanele cu ITBL și boala activă, la cei din urmă a fost descris: activitatea sporită a indolamin 2,3 deoxigenazei 1 și a fosfolipazei, nivelul crescut al metaboliților adenozei precum și a acizilor N-acetilneuraminic, chinolinic și piridoxinic [226]. Pentru dezvoltarea ulterioară a acestui grup de biomarkeri este necesară corelarea metaboliților cu eventuali markeri proteici și genomici [227].

Pentru soluționarea problemei diferențierii eficiente a ITBL de tuberculoza activă sunt evaluați nu doar biomarkeri alternativi ai răspunsului imuno-inflamator uman, dar și potențiali noi markeri micobacterieni. Una dintre abordările de acest tip este detectarea prin PCR digital, sau prin tehnici pe bază de bacteriofagi, a ADN-ului micobacterian în sângele pacientului [228, 229]. La fel, pentru aprecierea răspunsului imun specific este explorată aplicarea nu doar a antigenelor codificate de regiunea DR-1 a genomului micobacterian (ESAT-6 și CFP-10) dar și a altor antigene. Un astfel de antigen cu potențial diagnostic este HBHA (*heparin-binding hemagglutinin antigen*) care a fost testat în mai multe studii la copii și adulți [230]. Un interes deosebit îl reprezintă antigenele codificate de regiuni genomice cu expresie diferită în stările de latență și de activate biologică a micobacteriei, cum ar fi antigenele: *Dormancy of survival Regulon* (DosR, inclusiv Rv0081, Rv1733, Rv1737, Rv2029c, Rv2031), *Region of Difference* (Rv2659c, Rv2660c), *Resuscitation promoting factors* (Rpfs, Rv0867c, Rv2389c), *Reactivation associated antigens* (Rv1131 and Rv3862c) și complexul Ag85 (Ag85A, Ag85B, Ag85C). [231, 232]. Aceste antigene ar putea fi utilizate atât pentru o stimulare mai efektivă a celulelor sistemului imun ca parte a testelor care cuantifică răspunsului imun antimicobacterian specific, cât și ar putea fi apreciate direct în specimenele biologice ale pacientului ca și markeri ai activității microorganismului [233, 234].

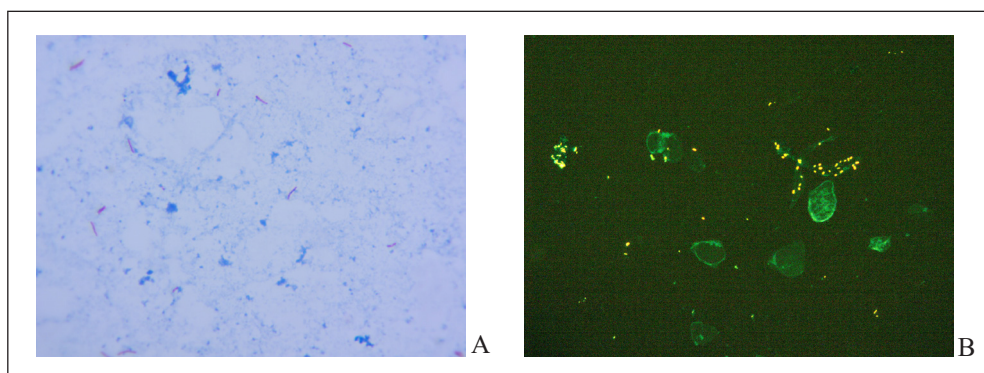


## Diagnosticul infecției active cu *M. tuberculosis*

Diagnosticul tuberculozei active urmărește identificarea în speci­menele biologice colectate de la persoana suspectă de tuberculoză a micobacteriilor ce aparțin complexului *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) [71]. În tuberculoza pulmonară specimenul tipic este sputa precum și speci­menele endobronșice (aspiratul bronșic, spălăturile bronșice, lavajul bronhoalveolar). În cazurile de tuberculoză extrapulmonară în dependență de organul afectat este necesară selectarea speci­menelor care ar oferi șansele maxime de identificare a mico­bacteriilor. La ora actuală speci­menele clinice sunt examinate atât prin testele clasice precum microscopia sau cultura cât, și prin metode biomoleculare rapide, fiecare dintre acestea cu performanțe și limitări, care trebuie luate în considerație la selectarea unui sau altui test pentru diagnosticul tuberculozei.

### Microscopia

Microscopia rămâne a fi utilizată deosebit de frecvent în diagnosticul tuberculozei și în monitorizarea eficacității tratamentului [235]. Microscopia permite cuantificarea încărcăturii bacteriene, care corelează cu gradul de contagiozitate a bolnavului, aspect important în deciziile privitor la izolarea pacientului. Rapiditatea și costurile reduse ale metodei fac ca și în prezent aceasta să fie nelipsită atât în laboratoarele de nivel terțiar, cât și la nivelul celor mai periferice unități medicale.



**Figura 6.4 Bacili acido-alcoolului rezistenți (BAAR)**

A. Microscopie optică, colorație Ziehl-Neelson B. Microscopie fluorescentă LED, colorație auramină.

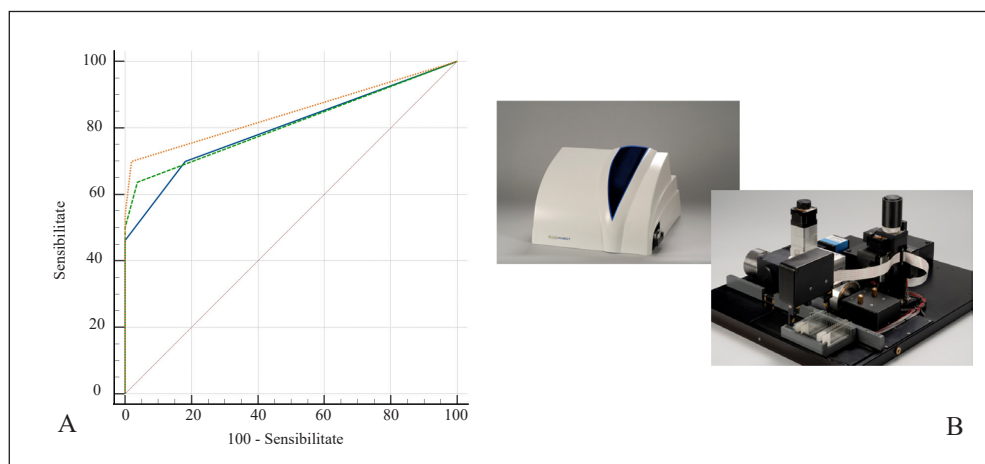
Particularitățile moleculare ale peretelui celular al micobacteriilor fac posibilă vizualizarea acestor microorganisme în microscopie optică doar după colorarea prin tehnici speciale, Zhiel-Neelsen sau Kinyoun [14]. Aceste tehnici utilizează în calitate de agent colorant fucsina, astfel că în frotiul din speciemenele native micobacteriile au aspectul de cocobacili de culoare roșie, care nu se decolorează la acțiunea solvenților acizi sau alcoolului (bacili acido-alcool rezistenți - BAAR). În cazul examinării frotiurilor din cultura pură, micobacteriile capătă un aspect specific de cordoane serpentine.

Dezavantajul major al microscopiei optice este sensibilitatea redusă 25-82%, deși posedă o specificitate înaltă 85-99% [235, 236]. Acuratețea diagnostică a microscopiei este deosebit de joasă la persoanele care trăiesc cu HIV, la copii și în cazul speciemenelor extrapulmonare (inclusiv în exsudatul pleural). La fel, frotiul microscopic nu oferă posibilitatea de a distinge dintre micobacteriile vii și cele moarte, aspect important la utilizarea microscopiei în monitorizarea eficacității tratamentului antituberculos.

O alternativă pentru colorațiilor pe bază de fucsină o reprezintă colorațiile fluorescente cu auramină (Figura 6.4). În acest caz cocobacili micobacterieni sunt vizualizați în culoare galben-oranj. Utilizarea colorației fluorescente asigură o sensibilitate diagnostică mai mare comparativ cu colorația Zhiel-Neelsen [237]. Datorită faptului că în cazul frotiurilor fluorescente este suficientă examinarea doar la ocularul cu putere optică mică, se reduce timpul de examinare. În același timp, dezavantajul nondiscriminării dintre micobacteriile vii și cele moarte se păstrează. Timp îndelungat costul înalt al microscopelor fluorescente cu iluminare pe bază de vapori de mercur a limitat utilizarea acestui tip de microscopie. Odată cu introducerea în practică a microscopelor cu iluminare pe bază de LED (*light-emitting-diode*) examenul frotiurilor fluorescente a devenit mai accesibil din punct de vedere al costurilor și a fost implementat la scară largă în diverse regiuni geografice [238].

Utilizarea pentru colorația fluorescentă a fluoresceinei diacetat permite evidențierea în frotiul fluorescent doar a micobacteriilor vii, care prin hidroliză induc fluorescența fotocromului, bacteriile moarte ne fiind vizualizate [239]. Cu toate acestea, metoda nu a primit o implementare largă în practica curentă.

Creșterea sensibilității examenelor microscopice poate fi obținută prin examinarea frotiurilor din sputa concentrată (decontaminată cu NaOH și centrifugată) [240]. Totuși, datorită riscurilor sporite de biosecuritate asociate centrifugării, precum și potențiala creștere a costurilor testării, concentrarea



**Figura 6.5** Performanța examinării frotiurilor în colorație fluorescentă cu auramină prin Fluorobot (dispozitiv robotizat pe bază de *machine learning algorithm*) comparativ cu examinarea manuală de către personalul de laborator, cultura pe medii solide considerată metodă de referință.

**A.** rezultatele analizei ROC, linia portocalie - examinarea manuală (AUC = 0,84; 95%CI 0,81 - 0,87), linia verde - examinarea prin Fluorobot complementată cu examinarea manuală a frotiurilor incerte (AUC = 0,81; 95%CI 0,77 - 0,85), linia albastră - examinarea prin Fluorobot (AUC = 0,80; 95%CI 0,76 - 0,84). **B.** Dispozitivul Fluorobot

sputei nu este recomandată pentru utilizare în practica curentă, în special în cazul cabinetelor de microscopie de la nivelul primar de asistență medicală [14].

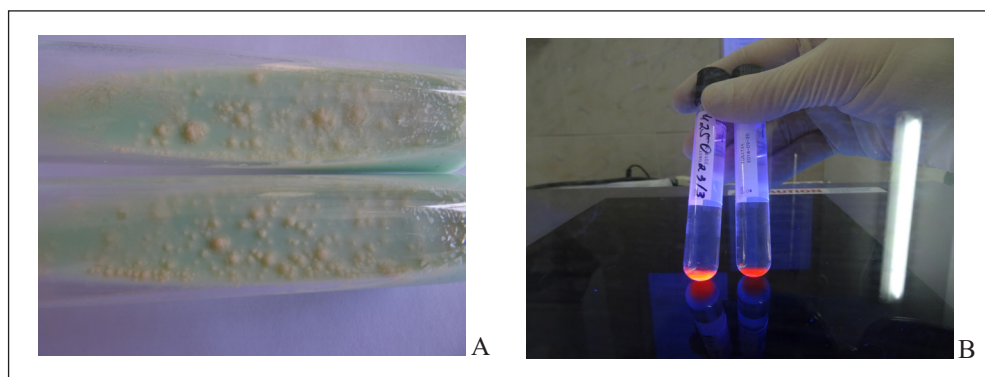
Examinarea frotiurilor fluorescente poate fi optimizată prin implementarea citirii automatizate a imaginilor de către dispozitive pe bază de *machine-learning-algorithm*. Compararea eficacității acestora pe specimene clinice de spută a demonstrat o acuratețe diagnostică superioară comparativ cu cea obținută la examenul de către personalul de laborator a frotiurilor colorate după metoda Zheil-Neelsen și performanțe comparabile cu citirea de către personalul uman a frotiurilor fluorescente (Figura 6.5) [241].

## Cultura

Cultura rămâne a fi considerată standardul de referință în diagnosticul microbiologic al tuberculozei, întâi de toate datorită sensibilității înalte a metodei. Astfel, rezultatul pozitiv al culturii este obținut la o concentrație de 10-100 de micobacterii viabile într-un ml de spută, în cazul microscopiei această cifră

constituie 2000-10000 BAAR/ml [14]. Însă, examenul prin cultură necesită semnificativ mai mult timp decât microscopia. În cazul specimenelor nesterile (sputa, urina), anterior procesării ulterioare, se impune decontaminarea. De obicei, în acest scop este utilizat amestecul N-acetilcisteină-NaOH. În același timp, decontaminarea excesivă poate compromite creșterea *M. tuberculosis*, ceea ce ar putea cauza rezultate fals negative în speciemenle paucibacilare, cum sunt cele colectate de la copii [242]. În calitate de criteriu a unei aplicări optime a procedurii de decontaminare este considerată o rată de contaminare de 3-5% din totalul culturilor procesate [14].

Cultivarea *M. tuberculosis* poate fi realizată atât pe medii de creștere solide (Löwenstein-Jensen, Middlebrook 7H11), cât și lichide (Middlebrook 7H9). Dintre mediile solide pe bază de ou sau agar cel mai frecvent utilizat este mediul Löwenstein-Jensen (pe bază de ou). Pentru cultivarea pe medii lichide cel mai frecvent sunt utilizate tuburile MGIT - *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (BD Franklin Lakes, NJ, USA) care conțin mediu pe bază de bulion Middlebrook 7H9 [243]. Pe lângă mediul de creștere tuburile mai conțin un amestec de antibiotice (PANTA) pentru a inhiba creșterea altor bacterii, atât gram pozitive, cât și gram negative, precum și a fungilor. La fel, la baza tubului se află un indicator impregnat într-o membrană de silicon, care devine fluorescent când concentrația oxigenului din tub scade, secundar creșterii micobacteriilor (Figura 6.6). Astfel, fluorescența este utilizată drept indicator al rezultatului pozitiv al culturii. Tuburile MGIT sunt incubate în mod auto-



**Figura 6.6 Metode de cultivare a *M.tuberculosis***

**A.** Colonii de *M. tuberculosis* pe mediul solid Löwenstein-Jensen, aspect de conopidă.

**B.** Tuburi MGIT cu mediu lichid Middlebrook 7H9, semnal fluorescent pozitiv de creștere a *M. tuberculosis*.

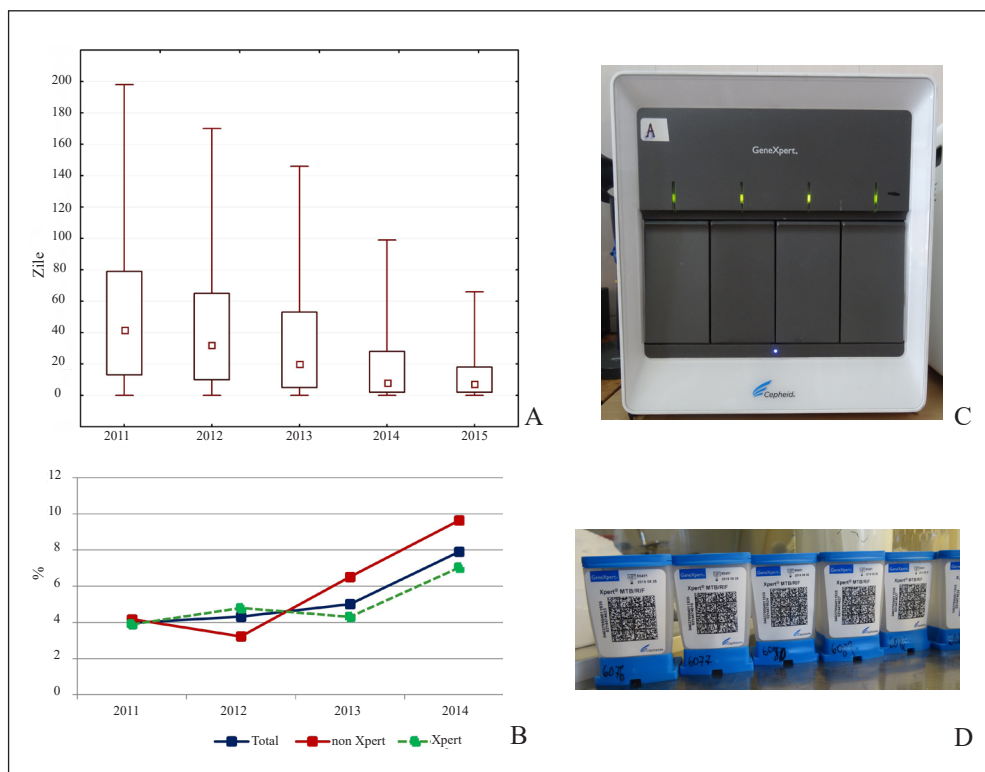
matizat în dispozitivele BACTEC MGIT 960. Cultura în tuburile MGIT are o sensibilitate mai mare comparativ cu cultura pe medii solide. De asemenea, rezultatul este obținut semnificativ mai repede (în medie 12 zile) comparativ cu culturile pe mediu solid (în mediu 25 zile) [244]. Cu toate acestea, pentru a spori acuratețea diagnostică este recomandată cultivarea în paralel atât pe medii lichide, cât și solide. Identificarea micobacteriilor în culturile pozitive poate fi făcută prin metode moleculare (în acest caz pot fi identificate inclusiv micobacteriile nontuberculoase) sau prin teste imunocromatografice rapide bazate pe detectarea antigenilor micobacterieni.

### **Teste biomoleculare de diagnostic rapid al tuberculozei**

Considerând limitările asociate confirmării infecției *M. tuberculosis* prin microscopie și cultură, domeniul tehnologiilor microbiologice de diagnosticare a tuberculozei în ultimele două decenii a urmărit elaborarea unor instrumente diagnostice care să ofere concomitent rapiditatea microscopiei și acuratețea diagnostică a culturii. În același timp, un deziderat important înaintat față de noile tehnologii se referă la oferirea unui instrument diagnostic suficient de simplu și sigur în utilizare pentru a putea fi aplicat nemijlocit la patul bolnavului (*point of care test*). Întrunirea maximală a acestor deziderate, deși nu absolută, la ziua de astăzi este materializată în câteva dispozitive diagnostice bazate pe reacția de amplificare a acizilor nucleici, precum testele Xpert, sau mai nou testele Truenat. La ora actuală OMS recomandă utilizarea acestor două tipuri de teste în calitate de teste diagnostice de primă intenție la majoritatea persoanele cu simptome sugestive pentru tuberculoză [235]. Pe lângă tehnologiile amintite nu ar trebui desconsiderate nici alte teste atât molecular genetice cât și imunologice introduse în practica clinică în ultima perioadă, care pot oferi un diagnostic rapid și calitativ al infecției tuberculoase. Eficiența utilizării acestor teste poate varia în dependență de particularitățile clinice sau caracteristicile epidemiologice ale infecției tuberculoase în grupul populațional în care sunt aplicate.

#### ***Xpert MTB/Rif***

Xpert MTB/Rif (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) este un test diagnostic rapid pe baza reacției de polimerizare în lanț în timp real (*real-time PCR*) pe bază de cartuș. Testul este complet automatizat și oferă posibilitatea identificării



**Figura 6.7** Impactul aplicării tehnicii Xpert MTB/Rif asupra managementului clinic al cazurilor de tuberculoză MDR în Republica Moldova.

**A.** Dinamica timpului de întârziere terapeutică la nivel național în perioada anului 2011-2015, asociată implementării Xpert MTB/Rif (2011 - an de preimplementare a Xpert MTB/Rif, 2012 - 8273 teste efectuate, 2013 - 16461 teste efectuate, 2014 - 23320 teste efectuate, 2015 - 28000 teste efectuate). **B.** Dinamica ratei mortalității la bolnavii cu tuberculoză MDR, la nivel național, în raionale cu acces la Xpert MTB/Rif și cele fără de acces la Xpert MTB/Rif. **C, D.** Dispozitivul și cartușe pentru montarea testului Xpert MTB/Rif.

*M. tuberculosis* direct în speciimenle biologice. Concomitent Xpert MTB/Rif apreciază rezistența tulpinii *M. tuberculosis* la rifampicină prin identificarea mutațiilor asociate cu rezistența în gena *rpoB* a micobacteriei [245]. Rezultatul oferit privitor la detectarea secvențelor ADN micobacteriene este unul calitativ și poate fi: pozitiv (detectat), negativ (nedetectat) și invalid. Acesta din urmă impune repetarea testului. Similar, rezultatul despre rezistența la rifampicină poate fi: "rezistență detectată", "rezistență nedetectată" (sensibil) sau "indeterminat". Rezultatul "indeterminat" trebuie interpretat în sensul



imposibilității aprecierii corecte a rezistenței la rifampicină prin Xpert MTB/Rif. În această situație se impune evaluarea obligatorie a rezistenței prin teste fenotipice (cultură). Testul Xpert MTB/Rif poate fi utilizat în probe de spută și specimene extrapulmonare atât la adulți, cât și copii. Timpul de obținere a rezultatelor de la inițierea procesării probei este de circa două ore. Sensibilitatea cumulativă a testului în cazurile de tuberculoză pulmonară constituie 88% iar specificitatea 99% [246]. Totuși, sensibilitatea metodei este mult mai mică la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu microscopie BAAR negativă, precum și la bolnavii HIV pozitivi sau la copii [247]. În specimenele extrapulmonare sensibilitatea Xpert MTB/Rif este variabilă, fiind mai mare în aspiratele sau probele bioptice din ganglionii limfatici, în lichidul cefalorahidian și aspiratul gastric [248]. În același timp, sensibilitatea în lichidul pleural este una modestă.

De la aprobarea sa de către OMS în 2010, Xpert MTB/Rif a fost pe larg implementat în marea majoritate a regiunilor lumii, inclusiv, la nivelul unităților de asistență medicală primară [249]. Datorită necesității conectării la o sursă de energie electrică, anumite dificultăți sunt întâlnite în utilizarea tehnologiei în unitățile medicale periferice în țările cu infrastructură subdezvoltată. O soluție în acest sens o prezintă GeneXpert Omni, un dispozitiv analog, care funcționează pe baterii reîncărcabile [250]. Implementarea Xpert MTB/Rif a permis creșterea detectării tuberculozei și reducerea întârzierii diagnostice și terapeutice în regiunile cu incidență înaltă a tuberculozei [251]. La fel, a fost demonstrată reducerea, odată cu implementarea la scară largă a Xpert MTB/Rif, a timpului de inițiere a tratamentului în tuberculoza MDR în zonele cu incidență înaltă a multidrogu rezistenței, precum și reducerea ratei de mortalitate precoce în cazurile de tuberculoză nonMDR (Figura 6.7) [252].

### ***Xpert MTB/Rif Ultra***

Xpert MTB/Rif Ultra (Xpert Ultra) este o generație nouă a testului Xpert MTB/Rif, lansată în anul 2017. Comparativ cu Xpert MTB/Rif, Xpert Ultra are o sensibilitate mai mare de detectare a *M. tuberculosis*, în mare parte datorită amplificării a două ținte adiționale în genomul micobacterian, IS6110 și IS1081 [253]. Astfel, sensibilitatea cumulativă o depășește pe cea din Xpert MTB/Rif cu 5%, iar în probele BAAR negative și cele de la bolnavii HIV pozitivi cu respectiv 17% și 13% [254]. La fel, o sensibilitate crescută a fost demonstrată la aplicarea Xpert Ultra în probele de lichid cefalo-rahidian și în specimenele respiratorii la copii [247].

Din punct de vedere tehnic Xpert Ultra este rulat pe aceeași platformă ca și Xpert MTB/Rif, dar utilizează un cartuș cu o cameră mai mare pentru analiza ADN-ului, un regim mai rapid de amplificare și reagenți ”mai buni”. Pentru citirea rezultatelor sunt aplicate aceleași categorii ca și pentru Xpert MTB/Rif, precum și o categorie suplimentară ”urmă” (*trace*), care poate fi obținută în cazul specimenelor paucibacilare, în care a fost înregistrată amplificarea fragmentelor IS6110 și IS1081, dar fără de amplificarea rpoB [255].

Sensibilitatea crescută a testului Xpert Ultra plătește tributul unei specificități mai mici comparativ cu Xpert MTB/Rif. Aceasta duce la potențiale rezultate fals pozitive la bolnavii cu istoric recent de tratament antituberculos. Rezultatul ”urmă” este suficient pentru confirmarea diagnosticului și inițierea tratamentului în cazul bolnavilor HIV pozitivi, al copiilor precum și în formele extrapulmonare de tuberculoză [235]. În același timp, la persoanele HIV negative după primul rezultat ”urmă” ar putea fi rezonabilă repetarea testului pe un specimen colectat *de novo*, deși nu sunt date certe pentru a recomanda o astfel de abordare [256].

### ***Truenat MTB***

Testele Truenat MTB, Truenat MTB Plus și Truenat MTB-Rif Dx (Molbio Diagnostics, Goa, India) reprezintă o alternativă financiar mai avantajoasă a testelor Xpert, produse de industria indiană [257]. În același timp, procedurile aferente efectuării testelor Truenat sunt ceva mai laborioase decât în cazul testelor Xpert, deși nu impun implicarea personalului de laborator înalt calificat, astfel fiind posibilă inclusiv aplicarea la nivelul unităților medicale periferice. Din punct de vedere tehnic Truenat sunt teste de diagnostic rapid prin micro real-time PCR, pe bază de cip. Ele sunt montate pe platforma Truelab, care oferă citirea rezultatelor peste o oră de la începutul procesării specimenelor. Cipurile Truenat MTB și Truenat MTB plus, oferă identificarea *M. tuberculosis* după extragerea automatizată prealabilă a ADN-ului micobacterian din speciimele native cu utilizarea setului Trueprep (dispozitiv și kit de reactive). Truenat MTB-Rif Dx este un cip adițional pentru identificarea consecutivă a rezistenței la rifampicină (după identificarea *M. tuberculosis* prin cipurile Truenat MTB sau Truenat MTB plus). Numărul limitat de studii disponibile la ora actuală privitor la acuratețea diagnostică a testelor Truenat arată valori ale sensibilității și specificității comparabile cu cele în cazul testelor Xpert în speciimele de spută [258]. Acest fapt a permis recomandarea testelor Truenat



(similar celor Xpert) în calitate de teste de primă intenție pentru diagnosticul microbiologic al tuberculozei pulmonare la persoanele cu simptome sugestive [235]. Performanța testelor Truenat în speciimenele extrapulmonare la ora actuală este incertă, dar pare a fi promițătoare [259].

### ***LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification)***

Testul TB-LAMP (Loopamp™ Eiken Chemical, Tokyo, Japan) este un test pe bază de amplificare rapidă a ADN-ului în condiții izotermice (~ 65C<sup>0</sup>). Rezultatele sunt citite în mai puțin de oră de la inițierea procesării specimenului. Testul poate fi efectuat la nivelul asistenței medicale primare, necesitând dotări de laborator minime [235]. TB-LAMP poate fi aplicat pentru înlocuirea microscopiei sau în calitate de test suplimentar în speciimenele cu microscopie BAAR negativă, având o performanță diagnostică superioară microscopiei la persoanele suspecte de tuberculoză pulmonară [260]. Acuratețea diagnostică la persoanele HIV pozitive nu a fost încă studiată.

### ***Sisteme de diagnostic molecular genetic de înaltă capacitate***

În ultima perioadă mai multe sisteme diagnostice pe bază de variate tehnici ale reacției de amplificare a acizilor nucleici, care permit testarea concomitentă a unui număr mare de speciimene biologice, au fost propuse pentru implementare în practica clinică. Printre acestea: RealTime MTB (Abbott Molecular, Abbott Park, USA), RealTime RIF/INH (Abbott Molecular), FluoroType MTB (Hain Lifescience, Nehren, Germany), FluoroType MTBDR (Hain Lifescience), Cobas MTB (Roche, Rotkreuz, Switzerland), Max MDR-TB (BD, Franklin Lakes, USA) [261]. Aceste teste sunt destinate pentru utilizare în laboratoarele de nivel terțiar, iar unele dintre ele pot fi utilizate și pentru diagnosticul altor infecții cum ar fi infecția HIV sau virusul hepatitei C. Performanța testelor de înaltă capacitate în identificarea *M. tuberculosis* este similară cu cea a Xpert MTB/Rif, o parte dintre ele oferind și posibilitatea de testare a rezistenței la izoniazidă și rifampicină. Acuratețea detectării rezistenței a acestor teste este comparabilă cu cea a testelor de tip PCR-hibridizare pe membrană de nitroceluloză (*line probe assay* - LPA). Până în prezent majoritatea metodelor molecular genetice de înaltă capacitate au fost utilizate cu precădere în cadrul studiilor operaționale, în același timp, în ultimele sale recomandări OMS admite utilizarea acestor instrumente pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare la persoanele cu simptome sugestive [262].

**Tabelul 6.3**  
**PERFORMANȚELE DIAGNOSTICE ALE TESTELOR DE IDENTIFICARE A M. TUBERCULOSIS**  
**ȘI APRECIERE A REZISTENȚEI LA MEDICAMENTE**

Testul	Metoda	Domeniul aplicării	Nivelul de aplicare	Sensibilitatea	Specificitatea
<b>Löwenstein - Jensen</b>	cultură lichidă	identificarea MTB, TSM	terțiar	Standard de referință	
<b>BACTEC MGIT 960</b>	cultură lichidă în tuburi cu citire automatizată	identificarea MTB, TSM	terțiar	Standard de referință	
<b>Colorația Ziehl-Neelson</b>	microscopie optică	identificarea MTB	primar	MTB - 20-80%	MTB - 98%
<b>Colorația fluorescentă</b>	microscopie LED	identificarea MTB	primar	MTB - 84%	MTB - 98%
<b>MODS</b>	cultură lichidă în plăci	identificarea MTB, TSM	terțiar	MTB - 91%	MTB - 98%
<b>Alere LAM</b>	imuno-cromatografie	identificarea MTB	comunitar	MTB - 16-54%	MTB - 88-94%
<b>FujjLAM</b>	imuno-cromatografie	identificarea MTB	comunitar	MTB - 44-84%	MTB - 85-97%
<b>TB-LAMP</b>	amplificare izotermică	identificarea MTB	secundar	MTB - 78%	MTB - 98%
<b>Xpert MTB/RIF</b>	PCR	identificarea MTB, TSM la R	secundar/ primar	MTB - 85% R - 96%	MTB - 98% R - 98%
<b>Xpert Ultra</b>	PCR	identificarea MTB, TSM la R	secundar/ primar	MTB - 88% R - 95%	MTB - 96% R - 98%

<b>Xpert MTB/XDR</b>	PCR	identificarea MTB, TSM la H, Eth, FQ, AMG	secundar	H - 91% FQ - 93%	H - 99% FQ - 98%
<b>Truenat MTB/MTB plus</b>	PCR	identificarea MTB	secundar/ primar	MTB - 73-80%	MTB - 96-98%
<b>Truenat MTB-Rif dx</b>	PCR	TSM la R	secundar/ primar	R-84%	R-97%
<b>GenoType MTBDRplus</b>	PCR, LPA	identificarea MTB, TSM	terțiar	R - 96% H - 95%	R - 98% H - 99%
<b>GenoType MTBDRsl</b>	PCR, LPA	identificarea MTB, TSM	terțiar	FQ - 86% AMG - 87%	FQ - 99% AMG - 96%
<b>Hain FluoroType MTB-DR</b>	PCR	identificarea MTB, TSM	terțiar	R - 99% H - 92%	R - 100% H - 100%
<b>Abbott RealTime MTB și MTB RIF/INH</b>	PCR	identificarea MTB, TSM	terțiar	MTB - 72-97%	MTB - 97-100%
<b>BD MAX MDR-TB</b>	PCR	identificarea MTB, TSM	terțiar	R - 90% H - 82%	R - 95% H - 100%
<b>Roche cobas MTB și MTB RIF/INH</b>	PCR	identificarea MTB, TSM	terțiar	R - 97% H - 97%	R - 98% H - 99%
<b>Genoscholar PZA-TB II</b>	PCR	identificarea MTB, TSM la Z	terțiar	MTB - 93-94%	MTB - 91-95%

R - rifampicină, H - izoniazidă, FQ - fluorochinolone, AMG - aminoglicozide, Eth - etionamidă, Z - pirazinamidă, MTB - *M. tuberculosis*, TSM - testul de sensibilitate la medicamente, LPA - *line probe assay*, PCR - reacția de polimerizare în lanț.

### ***Testele de detectare a liparabinomananului - LF-LAM***

LF-LAM (Lateral Flow - Liparabinomannan) este un test imuno-cromatografic, care permite detectarea rapidă a lipopolizaharidelor din peretele celular al micobacteriei în urină. În special, este vorba despre lipoarabinomananul (LAM) rezultat din metabolismul micobacteriilor vii sau prin distrugerea celor moarte și care este filtrat la nivel renal în urină. De regulă, pentru montarea reacției imuno-cromatografice este utilizat un sistem de flux lateral. LF-LAM are o acuratețe diagnostică redusă comparativ cu teste genetice de identificare a *M. tuberculosis*, dar este superior acestora la persoanele HIV pozitive [263]. Este demonstrată creșterea sensibilității testului o dată cu reducerea nivelului de  $CD_4^+$ . Astfel, testele LAM sunt recomandate pentru diagnosticul tuberculozei la persoanele HIV pozitive atât la adulți cât și copii care prezintă semne clinice ale bolii sau la cele asimptomatice, dar cu nivel al  $CD_4^+ < 100$  celule/mm<sup>3</sup>. La ora actuală există două variante comerciale ale testului LAM: AlereLAM (AlereLAM; Abbott, Chicago, IL, USA) și FujiLAM (Fujifilm Silvamp, Japan) [264].

### ***Aprecierea sensibilității la medicamente a *M. tuberculosis****

Rezistența la medicamente este definită ca reducerea sensibilității tulpinii de *M. tuberculosis* față de un anumit medicament asociată cu lipsa răspunsului clinic la administrarea acestuia. Astfel, testele de apreciere a sensibilității micobacteriene față de medicamentele antituberculoase sunt indispensabile unui tratament corect al tuberculozei active.

### ***Metodele fenotipice de testare a sensibilității***

Esența metodelor fenotipice de testare a sensibilității constă în inocularea micobacteriilor izolate prin cultură într-un mediu de creștere, care conține medicamentul testat într-o concentrație cunoscută, cu observarea ulterioară a creșterii bacteriene. Lipsa creșterii corespunde sensibilității bacteriene față de medicamentul testat. Din punct de vedere tehnic metodele fenotipice sunt laborioase, durează în timp și impun menținerea unei infrastructuri și unui personal de laborator înalt specializate.

În practica curentă pentru testarea sensibilității față de un medicament antituberculos este utilizată concentrația critică a acestuia (CCM). Concentrația critică se definește ca acea concentrație minimă a medicamentului care *in vitro* inhibă creșterea a 99% dintre tulpinile sălbatice de *M. tuberculosis*. Pentru fiecare dintre medicamentele antituberculoase sunt definite CCM standard, care sunt periodic revizuite. Ultima revizuire de acest tip a fost realizată în 2018 [265]. Obiectivizarea creșterii micobacteriilor poate fi directă (inspecție vizuală) precum și indirectă (ex: prin monitorizarea consumului oxigenului în mediul de creștere lichid). Identificarea corectă a complexului *M. tuberculosis*, prealabilă testării sensibilității, este crucială pentru a evita rezistențe fals pozitive. Testarea fenotipică a sensibilității/rezistenței *M. tuberculosis* față de medicamentele antituberculoase poate fi efectuată atât pe medii solide (pe bază de ou sau agar), cât și pe cele lichide [14].

În cazul mediilor solide de regulă este utilizată una din metodele indirecte de testare a sensibilității - metoda proporțiilor, metoda raportului de rezistență și metoda concentrațiilor absolute. Aceste metode sunt standardizate în mare parte doar pentru medicamentele antituberculoase de linia întâi (rifampicina, izoniazida, etambutolul și pirazinamida), iar rezultatele sunt obținute după o perioadă de până la 8 săptămâni [266].

Metoda de referință pentru testarea fenotipică a rezistenței la medicamente este considerată cultura lichidă în tuburi MGIT. Această tehnică este validată pentru majoritatea medicamentelor antituberculoase și oferă rezultatele privitor la sensibilitate peste două săptămâni de la inoculare. De regulă, pentru incubarea tuburilor MGIT sunt utilizate sistemele BACTEC MGIT 960 [267]. Un sistem alternativ este VersaTREK, care are performanțe similare, oferind testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase de prima linie [268].

Pe lângă culturile lichide în tuburi pentru testarea sensibilității deosebit de utilă este tehnologia ce aplică mediul de creștere lichid în godeurile plăcii de microtitrare (Sensititre MYCOTB, Thermofisher, Waltham, MA, USA) [269]. Aceasta permite de a testa mai ușor sensibilitatea concomitent față de o varietate mai mare de concentrații ale aceluiași medicament, oferind posibilitatea unei precizii crescute și, respectiv, individualizarea rezultatelor testării fenotipice.

Complementar metodelor fenotipice descrise mai sus mai există o serie de soluții tehnice pentru o testare mai rapidă a sensibilității *M. tuberculosis* pe medii lichide cum ar fi: testul nitrat reductazei (*NRA* - *nitrat reductase assay*),

*Tabelul 6.4*

**MUTAȚII GENICE ASOCIATE CU REZISTENȚA FENOTIPICĂ A *M. TUBERCULOSIS* LA  
MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE**

Medicamen- tul/ Gena	Mutații asociate cu rezistență înaltă	Mutații care ar putea fi asociate cu rezisten- ță redusă
<b>Medicamente utilizate în tratamentul tuberculozei sensibile</b>		
<b>Rifampicina</b>		
<i>rpoB</i>	peste 20 de mutații, S531L fiind cea mai frecventă	D516Y, H526L, L533P, L511P, H526N și I572F
<b>Izoniazida</b>		
<i>inhA</i>	<i>c-15t</i> cu I194T și <i>c-15t</i> cu S49A	<i>c-15t</i>
<i>katG</i>	S315I, S315N și S315T	-
<b>Medicamente utilizate în tratamentul tuberculozei MDR</b>		
<b>Bedachilina</b>		
<i>Rv0678</i>	Q22L, T33A, S63R, I67fs, R72W, R135G și L136P	I85ins_cag
<i>atpE</i>	A83G, A83T, G167C și G187C	-
<i>pepQ</i>	necunoscut	-
<b>Levofloxacină și Moxifloxacină</b>		
<i>gyrA</i>	G88C, D94G, D94H, D94N și D94Y	D89N, A90V, S91P și D94A

<i>gyrB</i>	-	<i>D461H, D461N, D499D și A504V</i>
<b>Linezolid</b>		
<i>rplC</i>	<i>T460C</i>	-
<i>rrl</i>	<i>g2299t, g2814t</i>	-
<b>Clofazimina</b>		
<i>Rv0678</i>	peste 30 de mutații cunoscute ( <i>Q22L, T33A, S63R, I67fs, R72W, G74A, T131C, R135G, I36P, C204A</i> )	-
<i>Rv1979c</i>	necunoscut	-
<i>pepQ</i>	necunoscut	-
<b>Cicloserină</b>		
<i>alr</i>	<i>t-8c, M319T, Y364D, Y364C, R373L și R373G</i>	-
<b>Amicacină</b>		
<i>rrs</i>	<i>a1401g și a1484t</i>	<i>eis c-14t și rrs c1402t</i>
<b>Streptomicină</b>		
<i>rpsL</i>	<i>K43R, K43T, K88Q și K88R</i>	-
<i>rrs</i>	<i>a514c, a514t, c462t, c513t și c517t</i>	-
<b>Delamanid</b>		

<i>fbtA</i>	<i>D49Y</i> și <i>L250Stop</i>	-
<i>ddn</i>	<i>W88Stop</i>	-
<b>Etambutol</b>		
<i>embB</i>	<i>M306L, M306V, D354A, G406D, G406C, G406S</i> și <i>Q497R</i>	-
<i>embC, embA</i>	<i>c-8t, c-12t</i> și <i>c-16t</i> (frecvent în asociere cu mutații în <i>embB</i> )	-
<b>Etionamida și Proteonamida</b>		
<i>inhA</i>	<i>c-15t</i>	-
<i>ethA</i>	mutații grupate și codoane stop premature	-
<b>Imipenem sau Meropenem</b>		
-	necunoscut	-
<b>Acid para - amino - salicilic (PAS)</b>		
<i>folC</i>	<i>E153A, E153G, S150G, F152S, I43T, I43A</i> și <i>E40G</i>	-
<i>ribD</i>	<i>g-12a</i>	-
<b>Pirazinamida</b>		
<i>pncA</i>	peste 300 de mutații	<i>V180L, A170V, D110G, S65A</i> și <i>E37V</i>



observarea microscopică a rezistenței la medicamente (*MODS - microscopic observation susceptibility*) și indicatorul redox colorimetric (*CRI – colorimetric redox indicator*) [270]. Avantajul acestor metode este costul relativ mic, însă efectuarea lor este posibilă doar în laboratoarele specializate de nivel terțiar (Tabelul 6.3).

### **Metode genotipice de testare a sensibilității**

Metodele genotipice de apreciere a sensibilității au fost introduse pe larg în practica clinică relativ recent. Esența aprecierii genotipice a rezistenței constă în identificarea prin tehnici biomoleculare a mutațiilor specifice din genomul micobacterian asociate cu rezistența la medicamentele antituberculoase (Tabelul 6.4). Avantajul principal al metodelor genotipice în comparație cu cele fenotipice este rapiditatea testării cu menținerea unei acuratețe diagnostice înalte. Totuși, substituirea completă a testării fenotipice prin metode biomoleculare în prezent nu este posibilă din considerente precum: aprecierea de către majoritatea testelor biomoleculare a rezistenței doar față de un număr limitat de medicamente, costurile relativ mari, existența unor discrepante fenotipice/negotipice neresolvate. Actualmente există o varietate largă de teste care permit identificarea substratului genetic al rezistenței tulpinilor de *M. tuberculosis*. Multe dintre instrumentele utilizate pentru diagnosticarea genotipică a infecției *M. tuberculosis* sunt utilizate și în scopul testării sensibilității.

#### ***Xpert MTB/Rif și Xpert Ultra***

Ambele versiuni ale testului Xpert (MTB/Rif și Ultra) permit aprecierea rezistenței doar la rifampicină. În acest scop este aplicată tehnica moleculară *beacon*, deși cu unele diferențe tehnologice între cele două versiuni ale Xpert-ului. Tehnologia permite de a verifica prezența mutațiilor asociate cu rezistența în regiunea RRDR (regiunea determinantă a rezistenței la rifampicină) din gena *rpoB* a micobacteriei. Datele studiilor de laborator sunt în favoarea unei acuratețe diagnostice comparabile dintre Xpert MTB/Rif și Xpert Ultra. Astfel, sensibilitatea cumulativă de identificare a rezistenței la rifampicină în specișenele pulmonare atinge 95% iar specificitatea 98% [271]. În același timp, în cazul Xpert MTB/Rif a fost raportată o sensibilitate mai redusă în cazurile cu mutații rare, sau cele de heterorezistență [272]. La fel, pot avea loc

rezultate fals pozitive în cazul mutațiilor sinonime, în speciemenle pulmonare paucibacilare precum și în cele extrapulmonare [273]. Majoritatea acestor neajunsuri au fost soluționate în versiunea Ultra [274].

De curând, pe baza platformei Xpert a fost dezvoltată versiunea Xpert XDR, care permite testarea concomitentă a mutațiilor asociate cu rezistența la izoniazidă, fluorochinolone, (moxifloxacină, ofloxacină), etambutol și aminoglicozide (amicacină, kanamicină). Xpert XDR poate examina probe de spută nativă, rezultatul fiind disponibil peste 90 de minute de la inițierea procesării. Testul examinează un set de 16 mutații cu relevanță clinică în 8 gene și regiuni promotor. În rezultat, pentru izoniazidă și fluorochinolone pot fi diferențiate mutațiile care conferă rezistență joasă de cele asociate cu rezistență înaltă. La fel, poate fi diferențiată rezistența încrucișată de cea izolată în cazul aminoglicozidelor. Testul are o limită de detectare a micobacteriilor comparabilă cu cea a Xpert MTB/Rif. Pentru toate medicamentele testate, cu excepția etambutolului, sensibilitatea atinge valori de 94-100%, iar specificitatea 100% [275]. După cum sugerează și denumirea testului, acesta a fost conceput pentru diagnosticul rapid al tuberculozei cu rezistență extinsă (XDR), însă o dată cu revizuirea semnificației terapeutice a mai multor medicamente antituberculoase aprecierea rezistenței la aminoglicozide și-a pierdut relevanța, iar neexaminarea prin Xpert XDR a rezistenței la bedaquilină și la linezolid descalifică testul în sensul capacității detectării tulpinilor XDR.

După cum a fost menționat mai sus, testele Truenat oferă posibilitatea aprecierii rezistenței la rifampicină prin aplicarea cipului MTB-Rif Dx, cu o acuratețe diagnostică comparabilă cu cea a Xpert-ului. În proces de elaborare se află o nouă versiune a Truenat, care va putea determina sensibilitatea și față de unele medicamentele antituberculoase de linia a doua.

### ***Testele de hibridizare liniară (LPA)***

Pentru efectuarea testului este necesară în prealabil izolarea ADN-ului și amplificarea secvențelor de interes. Secvențele ADN amplificate sunt hibridizate cu sonde oligonucleotidice specifice complementare. Reacția de hibridizare este realizată pe bandetele de nitroceluloză, pe care produsul de hibridizare poate fi citit vizual sub formă de benzi monocrome fiecare dintre care corespunde unei secvențe de amplificare [276]. Astfel LPA permite detectarea simultană a mai multor mutații de interes într-un număr mare de

probe. Timpul de efectuare a testelor LPA variază între 24-48 ore. LPA poate fi efectuat pe probele de spută nativă cu microscopie BAAR pozitivă sau pe izolatele din cultură. OMS a aprobat pentru utilizare unele dintre variantele comerciale de teste LPA existente la moment. Două dintre acestea permit a detecta *M. tuberculosis* și a aprecia sensibilitatea față de izoniazidă și rifampicină (GenoType MTBDRplus versiunile 1 și 2 (Hain Lifescience/Bruker, Germany), Genoscolar NTM+MDRTB kit 2 (Nipro, Osaka, Japan)), iar un altul oferă și aprecierea sensibilității față de fluorochinolone și aminoglicozide (GenoType MTBDRsl versiunea 1 și 2 (Hain Lifescience/Bruker, Germany)) [277]. Acuratețea diagnostică a acestor trei teste în speciemenle cu microscopie BAAR pozitivă este similară atât pentru aprecierea sensibilității față de izoniazidă (sensibilitatea 90%, specificitatea 99%), cât și față de rifampicină (sensibilitatea 97%, specificitatea 98%) [278]. În cazul fluorochinolonei și aminoglicozidelor sensibilitatea LPA constituie 80-97%, iar specificitatea atinge 100% [271] (Tabelul 6.3).

OMS a omologat și un test LPA alternativ, de origine niponă, GenoScholar PZA-TBII (Nipro, Japan), care oferă posibilitatea testării rapide a sensibilității la pirazinamidă cu o înaltă performanță diagnostică (sensibilitatea - 94%, specificitatea - 95%) [279]. Aplicarea la scara globală este împiedicată de posibilitatea unei rate înalte de rezultate fals pozitive în zonele geografice cu incidență crescută a mutațiilor din gena *pncA*, care nu conferă rezistență față de pirazinamidă.

### ***Sistemele de diagnostic molecular genetic de înaltă capacitate***

Sistemele de diagnostic molecular genetic de înaltă capacitate amintite mai devreme, Fluorotype MTBDR (Hain Lifescience) precum și BD MA-X-TB, pe lângă identificarea *M. tuberculosis* permit și testarea sensibilității la izoniazidă și la rifampicină.

*Fluorotype MTBDR* este un test PCR mutliplex fluorescent efectuat într-un singur tub. Testul poate determina sensibilitatea față de izoniazidă și rifampicină a tulpinilor *M. tuberculosis* direct în speciemenle native. Sistemul este semiautomat, concomitent fiind analizate 96 de probe. Rezultatele sunt obținute peste 3 ore de la inițierea testului, fiind interpretate de către *software*. Studiile de evaluare a performanței diagnostice au evidențiat o înaltă acuratețe de identificare a mutațiilor rezistente în genele de referință *katG* și *inhA* (pentru

izoniazidă) și rpoB (pentru rifampicină) [280].

*BD MAX MDR-TB* este un test pe bază de *real-time PCR* multiplex. Acesta este complet automatizat, analizând concomitent 24 de probe de spută, oferind rezultatul peste 4 ore de la inițierea procesării. Performanțele diagnostice din studiile de laborator oferă rezultate promițătoare [281].

### ***Secvențierea de noua generație***

Secvențierea de noua generație (Next Generation Sequencing - NGS) este o metodă ce poate oferi cele mai exhaustive informații privitor la profilul de rezistență genotipică a *M. tuberculosis*. Avantajul major al NGS față de metodele clasice pe bază de cultură este timpul mult mai rapid de obținere a rezultatelor, iar față de testele biomoleculare pe bază de PCR - detectarea nu doar a mutațiilor incluse în test, dar caracterizarea completă și detaliată a întregului genom (în cazul tehnicii de Whole Genome Sequencing - WGS) sau a fragmentelor genomice de interes (în cazul la Targeted NGS - TGS) [282].

În linii mari NGS include următoarele etape tehnice : 1) extragerea ADN; 2) pregătirea bibliotecii; 3) efectuarea automatizată a NGS; 4) analiza și interpretarea datelor [255].

În procesul de analiză a datelor obținute prin NGS are loc compararea secvențelor nucleotidice a tulpinii studiate cu cele din cataloagele de referință și identificarea polimorfismelor în genele asociate cu rezistența. Unul dintre aceste cataloage este dezvoltat și menținut de către OMS (ReSeqTB), în același timp există și alte baze de date elaborate atât la nivel instituțional cât și de către diverse consorții [283]. Procesul de analiză a datelor NGS necesită aplicarea de software specializate care sunt disponibile online atât în acces liber (TB Profiler, PhyReSE, Mykrobe, etc.) cât și în versiuni comerciale.

Capacitatea NGS de a determina rezistența tulpinilor micobacteriene nu este aceeași pentru toate medicamentele antituberculoase, fiind în mare parte condiționată de cunoașterea genelor responsabile de rezistență față de antibioticul de interes. Astfel aprecierea rezistenței față de rifampicină, izoniazidă, fluoroquinolone, aminoglicozide, etambutol și pirazinamidă la ora actuală se face cu o acuratețe înaltă, în timp ce diagnosticul rezistenței față de bedachilină sau linezolid necesită perfecționare [284].

Implementarea în practica curentă a NGS implică dezvoltarea unei platforme integrate, mai curând pe baza de TGS, care ar permite efectuarea într-un singur ciclu a tuturor etapelor NGS direct din speciimenele native,

omițând cultivarea și izolarea prealabilă a tulpinii de *M. tuberculosis* din cultură. Testarea directă din speciimenele native este o provocare majoră pentru tehnica NGS, aceasta datorită conținutului în speciimenele umane în cantitate mare a ADN-ului non micobacterian, cum ar fi cel uman sau al altor microorganisme (> 99%). Unul dintre testele comerciale disponibile pe piață, care în mare parte rezolvă aceste probleme, este Deeplex Myc-TB (Genoscreen, Lille, France) [285]. Acesta este un dispozitiv care efectuează secvențierea ultra profundă a 24 de regiuni amplificate ale ADN-ului micobacterian, ceea ce permite identificarea speciilor de micobacterii și aprecierea sensibilității. Tehnologia poate detecta și heterorezistența (fenomenul existenței de subgrupuri bacteriene într-o populație aparent uniformă, unele dintre care manifestă sensibilitate, iar altele rezistență față de un anumit medicament). Un alt dispozitiv similar este DeepCheck-TB (Translational Genomics Research Institute, Flagstaff, USA). Tehnologiile de secvențiere amintite în mare parte sunt instrumente pentru diagnosticul centralizat la nivelul laboratoarelor specializate de nivel terțiar cu un rulaj înalt de speciimene. În același timp, există un interes practic pentru instrumente mai mici, eventual portabile, în acest sens în proces de validare sunt MinION (Oxford Nanopore, Oxford, UK) și iSeq Illumina (San Diego, USA) [286, 287].

NGS a fost cu succes aplicată în studiile naționale de supraveghere a rezistenței în mai multe regiuni ale lumii, iar în unele țări cu incidență joasă a tuberculozei deja a substituit în totalitate testele fenotipice de apreciere a sensibilității față de medicamentele antituberculoase de linia I [288, 289]. Astfel, este foarte probabil ca, în viitorul apropiat să asistăm la implementarea pe scară largă a NGS pentru aprecierea în mod curent a sensibilității față de toate medicamentele antituberculoase.

## Concluzii

- Domeniul diagnosticului de laborator al infecției tuberculoase a fost revoluționat în ultimul deceniu, determinând ca la ora actuală testele molecular-genetic să primeze în confirmarea infecției active cu *M. tuberculosis*.
- Realizările în aprecierea rezistenței față de medicamente a *M. tuberculosis*, fac posibilă substituirea în viitorul apropiat a metodelor clasice de testare a rezistenței cu tehnici bazate pe secvențierea genomului micobacterian.
- La ora actuală mai multe probleme în diagnosticul infecției tuberculoase

rămân nerezolvate, printre ele un loc aparte îl au depistarea biomarkerilor fideli de diferențiere a ITBL de boala activă precum și a biomarkerilor de identificare a persoanelor cu LTBI cu risc sporit de dezvoltare a tuberculozei active.

*Capitolul 7*  
EXAMENUL IMAGISTIC  
ÎN TUBERCULOZĂ

Rezultatele testelor microbiologice de depistare a *M. tuberculosis* sunt adesea argumentul decisiv pentru etiologia tuberculoasă a afecțiunii pulmonare. Cu toate acestea, încă până la mijlocul secolului XX elementul cheie în diagnosticul pozitiv al tuberculozei era dat de examenul radiologic. Odată cu focusarea în special pe depistarea prioritară a cazurilor de tuberculoză deosebit de contagioase, rolul diagnosticului imagistic a fost umbrit de examinările microbiologice [290]. Cu toate acestea, în primele decade ale secolului XXI la nivel global a fost pus accentul pe depistarea precoce a tuturor cazurilor de tuberculoză, inclusiv a celor asimptomatice, fapt care a renăscut interesul pentru metodele de diagnostic imagistic al tuberculozei [291]. Acest interes a fost motivat de progresele importante în domeniul tehnicilor de achiziționare a imaginilor medicale. La ora actuală metodele de diagnostic imagistic sunt pe larg utilizate atât în diagnosticarea bolnavilor de tuberculoză cât și monitorizarea tratamentului antituberculos [292]. Rolul diagnosticului imagistic este deosebit de important în cazul formelor paucibacilare de boală (tuberculoza extrapulmonară sau la persoanele HIV pozitive) precum și în grupurile de pacienți cu dificultăți de colectare a specimenelor biologice (copiii, persoanele cu dizabilități) sau la bolnavii deosebit de gravi la care amânarea tratamentului poate avea consecințe fatale.

## Metode imagistice

### Radiografia

Din multitudinea metodelor de diagnostic imagistic radiografia continuă a fi metoda cea mai frecvent utilizată în diagnosticul și managementul clinic al tuberculozei.

#### *Radiografia ca instrument de screening și triaj*

Screening-ul radiologic are drept scop depistarea precoce a cazurilor de tuberculoză respiratorie prin efectuarea radiografiei cutiei toracice. Datele existente confirmă acuratețea diagnostică superioară a screening-ului radiologic în comparație cu metodele bazate pe identificarea simptomelor clinice sau a celor de utilizare exclusiv a testele moleculare de diagnostic rapid al tuberculozei [293]. Screening-ul radiologic este caracterizat de o sensibilitate înaltă (87-98%), dar specificitate variabilă (46-89%), mai frecvent fiind raportate valori suboptimale [294]. Acest neajuns poate fi compensat prin complementarea screening-ului radiologic prin efectuarea unuia dintre testele moleculare de diagnostic rapid al tuberculozei în cadrul unui algoritm de screening etapizat [295].

Acuratețea diagnostică a screening-ului radiologic depinde de mai mulți factori printre care: prevalența tuberculozei în populație, calitatea filmului radiologic și a interpretării imaginii radiografice. Aceasta din urmă poate fi îmbunătățită prin standardizarea procedurilor de interpretare a imaginilor radiografice prin utilizarea scorurilor imagistice. Scorurile imagistice propuse la etapa actuală pentru depistarea tuberculozei au sensibilitate înaltă (81-98%) dar specificitate redusă (42-63%) [296]. La fel, de menționat că majoritatea dintre acestea nu au fost validate în condiții de ambulatoriu și nici la bolnavii HIV pozitivi. O altă modalitate de standardizare a interpretării imaginilor radiografice o reprezintă aplicarea *soft*-urilor de citire computerizată a imaginilor radiografice. Mai multe implementări de succes au fost raportate până la moment [297, 298].

#### *Radiografia în diagnosticul tuberculozei*

În calitate de metodă de diagnostic radiografia este deosebit de eficientă la persoanele cu simptome clinice sugestive pentru tuberculoză. Modificări ra-



diografice caracteristice sunt descrise în afectarea tuberculoasă a oricărui organ al organismului uman. Specificitatea redusă a radiografiei face ca indicarea testelor de confirmare microbiologică să fie obligatorie la oricare bolnav suspect de tuberculoză, chiar și la cei cu leziuni imagistice înalt sugestive [299]. Cu toate acestea, confirmarea microbiologică a tuberculozei nu reușește în toate cazurile. Astfel, rata bolnavilor de tuberculoză pulmonară diagnosticați doar în baza criteriilor clinico-radiologice variază între 20-60% în diferite regiuni ale lumii [102]. În acest context merită de menționat faptul că în lipsa confirmării microbiologice a etiologiei tuberculoase a leziunilor imagistice la bolnavii cu manifestări clinice ușoare sau poate chiar de gravitate medie, decizia diagnostică ar putea fi amânată în favoarea reevaluării imagistice și microbiologice după o perioadă de timp [292]. Tot în acest context este utilă implementarea în practica clinică curentă a consiliilor medicale multidisciplinare pentru discutarea cazurilor cu diagnostic dificil [299].

### ***Radiografia ca metodă de evaluare a răspunsului terapeutic și supraveghere posttratament***

Radiografia toracică ar trebui să fie parte componentă a monitorizării și evaluării eficacității tratamentului la toți bolnavii de tuberculoză pulmonară [300]. În același timp, valoarea predictivă a leziunilor imagistice pulmonare pentru rezultatele tratamentului antituberculos nu este inechivocă, precum și cea a leziunilor restante la finalizarea tratamentului pentru riscul de recidivă a bolii [301, 302].

Frecvența optimă de efectuare a radiografiilor în scopul monitorizării eficacității terapeutice este subiect al discuțiilor curente. În cazul tuberculozei pulmonare sensibile pare rațională examinarea radiologică cel puțin la finalizarea fazei intensive și la încheierea tratamentului. În același timp, în tuberculoza MDR este sugerată examinarea radiologică lunară cel puțin până la atingerea conversiei culturii sputei, după care evaluarea cel puțin trimestrială pare a fi acceptabilă [300, 303]. La fel, examenul radiologic se impune de fiecare dată când este înregistrată deteriorarea stării clinice a bolnavului sau o dinamică nesatisfăcătoare a testelor microbiologice.

## Tomografia computerizată

Tomografia computerizată (CT) oferă o acuratețe diagnostică mai mare decât radiografia la bolnavii cu tuberculoză pulmonară, având sensibilitate de ~ 91% și specificitatea ~ 76% [304–306]. Examinarea CT este indicată la bolnavii suspecți de tuberculoză pulmonară, dar cu radiografie normală sau leziuni neconcludente [307]. CT poate fi deosebit de utilă în cazurile de tuberculoză pulmonară cu rezultate microbiologice negative sau la cei cu leziuni pulmonare preexistente [308]. Au fost propuse mai multe scoruri imagistice bazate pe leziunile detectate prin CT utile pentru evaluarea probabilității etiologiei tuberculoase a leziunilor imagistice până la obținerea rezultatelor microbiologice, însă validarea acestora pe un număr mare de pacienți lipsește la moment [309, 310]. La fel, CT este o metodă utilă în examinarea limfadenopatiei intratoracice precum și a altor leziuni extrapulmonare [311].

La pacienții cu tuberculoză deja confirmată, CT poate fi necesară în cazurile de leziuni radiologice persistente sau progresive pe fondal de tratament. Evaluarea CT este indispensabilă evaluării preoperatorii la bolnavii, care necesită tratament chirurgical al bolii, precum și în diagnosticarea unor complicații precum bronșiectaziile sau colonizarea cu *Aspergillus spp.* [311]. Costurile relativ mari asociate examinării CT pot servi un impediment important în utilizarea acestei metode în regiunile cu incidență înaltă a tuberculozei.

## Ultrasonografia

Pe parcursul ultimelor decenii tehnologiile de achiziționare a imaginilor medicale pe bază de ultrasunet au avansat substanțial, astfel ultrasonografia a devenit o metodă folosită din ce în ce mai frecvent și în examinarea leziunilor tuberculoase. Tradițional examenul ultrasonor își găsește aplicație în diagnosticul și evaluarea eficacității tratamentului tuberculozei extrapulmonare (a pleurei, ganglionilor limfatici, organelor intraabdominale), dar poate fi informativ și în leziunile tuberculoase ale parenchimului pulmonar [312, 313]. Reducerea substanțială a dimensiunilor dispozitivelor de ultrasonografie permite utilizarea examenului cu ultrasunete în calitate de test de diagnostic al tuberculozei ”la patul pacientului”. Eficiența diagnostică a aplicării ultrasonografiei în acest caz a fost confirmată la pacienții HIV pozitivi și copii [314, 315]. Utilizarea protocoalelor standardizate de examinare poate facilita implementarea la scară largă a examenului ultrasonor în zonele cu incidență înaltă a tuberculozei [316].

## Rezonanța magnetică nucleară

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) ar trebui să fie indispensabilă diagnosticului imagistic al tuberculozei sistemului nervos central și al leziunilor aparatului locomotor. În cazul afectării acestor sisteme de organe RMN-ul oferă imagini mult mai concludente decât cele obținute prin CT [317]. Pentru augmentarea calității imaginilor obținute secvențele convenționale în ponderațiile T1 și T2 pot fi combinate cu cel în ponderația DWI (*diffusion wheighted imaging*) [318]. La fel, RMN-ul ar putea fi utilizat pentru examinarea și a altor sisteme de organe, în special când este necesară evitarea radiațiilor ionizante, cum este în cazul gravidelor [319]. În ultima perioadă imagistica pulmonară prin RMN își conturează tot mai clar nișa în practica clinică. Unele date sugerează superioritatea RMN față de CT cu contrast în caracterizarea activității leziunilor tuberculoase pulmonare [320]. Costurile relativ mari și accesibilitate redusă sunt impedimentele de referință în calea utilizării mai largi a examenului RMN în practica curentă.

## Tomografia cu emisie de pozitroni

Datorită posibilității de examinare combinată a caracteristicilor anatomice și activității biologice ale leziunii tuberculoase prin tomografia cu emisie de pozitroni (PET) aceasta în combinație cu computer tomografia (PET/CT) a început a fi utilizată pentru evaluarea bolnavilor de tuberculoză. <sup>18</sup>F-fluoro-deoxiglucosa (FDG) este trasorul cel mai frecvent aplicat în scanarea PET la bolnavii de tuberculoză [321]. Astfel, FDG-PET/CT a fost utilizată pentru identificarea persoanelor fără de manifestări clinice, dar cu un risc sporit de dezvoltare a tuberculozei active [322, 323]. La fel, a fost demonstrat rolul FDG-PET/CT în aprecierea eficacității tratamentului antituberculos atât în primele luni de tratament cât și la finalizarea acestuia, precum și în determinarea riscului de recidivare în perioada posttratament [324]. Un interes special îl prezintă utilizarea FDG-PET/CT pentru evaluare leziunilor extrapulmonare din care nu pot fi obținute specimene pentru examenul microbiologic. Cu toate acestea, imagistica FDG-PET/CT nu permite diferențierea dintre tuberculoză și alte nosologii asociate cu leziuni de FDG avide, cum ar fi cele cauzate de micobacteriile nontuberculoase sau cele din sarcoidoză și malignități [325]. Un impediment major în utilizarea FDG-PET/CT la bolnavii de tuberculoză sunt costurile ridicate și doza înaltă de iradiere. Aceasta din urmă ar putea fi depășită prin utilizarea PET/RMN [326].

## Leziunile imagistice de organ

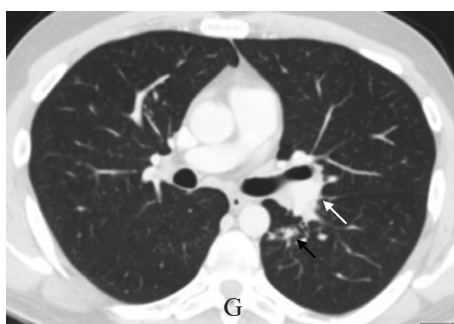
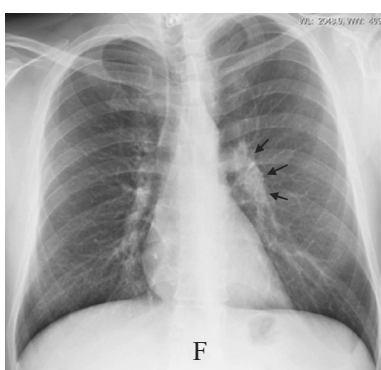
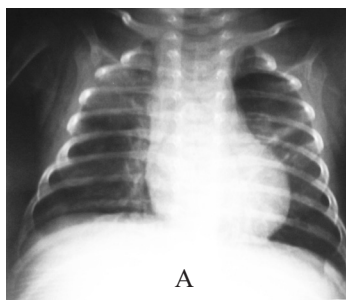
### Tuberculoza respiratorie

Tuberculoza respiratorie include leziunile tuberculoase pulmonare și cele ale pleurei. Tradițional sunt descrise două pattern-uri imagistice. Primul corespunde tuberculozei primare, formă patogenetică a bolii care se dezvoltă după expunerea inițială la infecția tuberculoasă. Cel de al doilea pattern caracterizează tuberculoza postprimară care se dezvoltă secundar reactivării infecției tuberculoase latente [69]. Astfel, este acceptat conceptul conform căruia tuberculoza primară este forma bolii caracteristică populației pediatrice (deși există excepții), iar cea postprimară - adulților [327, 328]. Leziunile imagistice din tuberculoza primară includ limfadenopatia intratoracică și consolidările parenchimului pulmonar (mai frecvent segmentare), în timp ce în episoadele de reactivare sunt caracterizate de consolidări pulmonare macronodulare, cavități și semne imagistice de diseminare pulmonară bronhogenă [292]. Manifestările imagistice precum epanșamentele pleurale lichidiene și opacitățile micronodulare (miliare) sunt regăsite atât în tuberculoza primară cât și cea postprimară.

La ora actuală gruparea pattern-urilor imagistice asociate tuberculozei respiratorii, descrisă mai sus, este frecvent contestată. Se pare că patternul imagistic în tuberculoza respiratorie este mai puțin condiționat de durata de timp dintre infectare și apariția manifestărilor clinice, determinanta de bază a expresiei imagistice și a substratului morfologic corespunzător fiind capacitatea unui răspuns imun potent din partea macroorganismului uman [329]. Astfel, patternul clasic din tuberculoza primară este asociat cu un răspuns imun

#### **Figura 7.1** Paternul imagistic în tuberculoza pulmonară primară.

**A.** Radiografia toracică incidență postero-anterioară a unui copil, vârsta 2 luni, HIV pozitiv, evidențiază opacifiere neomogenă a câmpului pulmonar superior pe dreapta și lărgirea hilului pulmonar drept (complex tuberculos primar). **B-E.** Imagini computer tomografice cu contrast a unui copil de 2 ani, secțiune axială (B), reconstrucții coronare (C-D) și sagitale (E) - în fereastră parenchimotoasă (B,C) se observă o zonă de consolidare rotundă în segmentul apical al plămânului stâng, imaginile în fereastră mediastinală (D-E) pun în evidență ganglionii limfatici măriți din hilul pulmonar stâng cu zonă centrală hipodensă (semnul jantei). **F.** Radiografia toracică incidență postero-anterioară a unui bărbat 35 ani evidențiază lărgirea hilului pulmonar stâng. **G-H.** Imaginile HRCT cu contrast ale aceluiași bolnav în secțiune axială evidențiază atât în fereastră parenchimotoasă (G) cât și în cea mediastinală (H) limfadenopatie hilară stângă, în fereastră mediastinală se observă semnul jantei, iar în cea parenchimotoasă un focar mic neregulat de condensare a parenchimului pulmonar.



compromis, în timp ce leziunile din reactivarea infecției tuberculoase sunt prezente în cazul unui sistem imun competent. În favoarea acestui concept sunt observații precum creșterea incidenței pattern-ului imagistic asociat cu tuberculoza primară la persoanele HIV pozitive odată cu reducerea nivelului limfocitelor  $CD_4^+$  [33]. La fel, patternul din tuberculoza primară este mai frecvent întâlnit la bolnavii de tuberculoză cu diabet zaharat și cei pe tratament cu inhibitori ai  $TNF-\alpha$  [330, 331].

Modificările imagistice în cazurile de tuberculoză respiratorie MDR nu diferă semnificativ de cele din tuberculoza sensibilă. Cu toate acestea, unele publicații descriu o frecvență mai mare în cazurile primar diagnosticate de tuberculoză sensibilă decât în cele MDR a opacităților macronodulare și calcinatelor precum și o rată mai mică a leziunilor cavitare și bronșectaziilor [332].

### ***Leziunile aparatului respirator din tuberculoza primară***

#### ***Limfadenopatia toracică***

Este cea mai frecventă manifestare imagistică din tuberculoza primară, descrisă în 95% dintre cazurile pediatrice și în 42% dintre cazurile la adulți [329]. De regulă are localizare unilaterală, hilar sau paratraheal, cu predilecție pentru hemitoracele drept, poate fi însoțită de leziuni parenchimotoase sau afectare pleurală. Computer tomografia poate pune în evidență hipoatenuare centrală a ganglionilor hiperplaziați și semnul jantei de bicicletă, ambele expresie a necrozei cazeoase centrale a ganglionului limfatic, sugestivă pentru infecția activă (Figura 7.1) [333]. RMN este o metodă alternativă de examinare a limfadenopatiei [334]. Calcificările restante a ganglionilor limfatici pot fi vizualizate după vindecare. În același timp, calcinatele ganglionare pot fi secundare și altor boli granulomatoase, inclusiv sarcoidozei, precum și infecțiilor fungice [335, 336].

#### ***Leziunile parenchimotoase***

Leziunile parenchimotoase de regulă sunt date de condensări omogene cu extindere segmentară sau chiar lobară localizate în lobii inferiori și mediu [328, 337]. Frecvent consolidările pulmonare din tuberculoza primară sunt denumite focar Ghon, iar asocierea acestuia cu limfadenopatia ipsilaterală și eventual limfangita - complex tuberculos primar (complex Ghon). Cavitățile

sunt extrem de rare în tuberculoza primară, de regulă fiind însoțite de condensări pulmonare. [338].

### ***Leziunile aparatului respirator din tuberculoza postprimară***

#### ***Leziunile parenchimatoase***

Leziunile parenchimatoase inițiale din tuberculoza postprimară sunt date de opacități macronodulare, slab delimitate cu distribuție în segmentele apicale și posterioare [327]. De regulă sunt implicate mai multe segmente pulmonare, afectarea bilaterală fiind frecventă (Figura 7.2).

Imaginile cavitare sunt cartea de vizită a tuberculozei postprimare, fiind prezente în 40-60% dintre cazuri [329]. Pot fi prezente cavități multiple de dimensiuni diferite înconjurate de zone de condensare. Pereții cavităților sunt groși cu contur neregulat, dar care capătă finețe sub tratament [339]. Prezența cavităților cu nivel hidro-aeric mai frecvent este sugestivă pentru suprainfecția bacteriană.

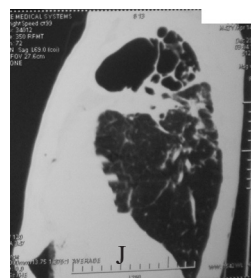
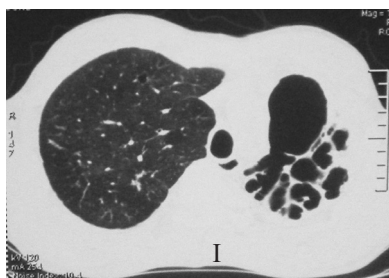
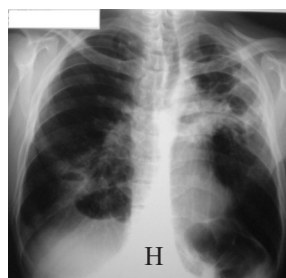
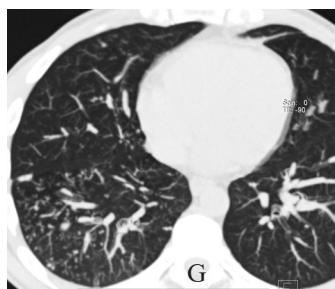
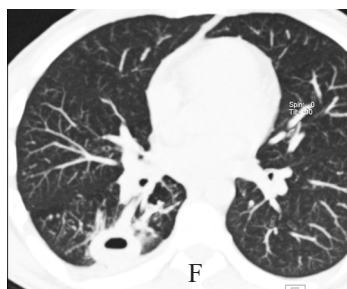
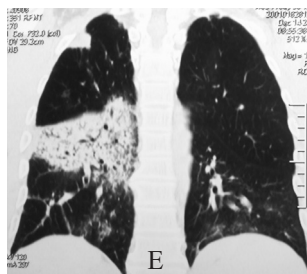
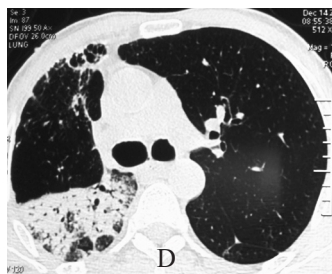
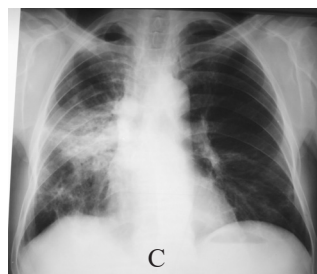
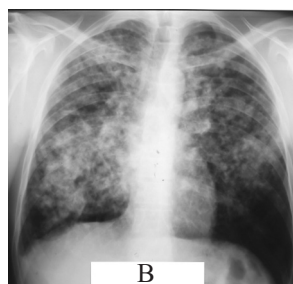
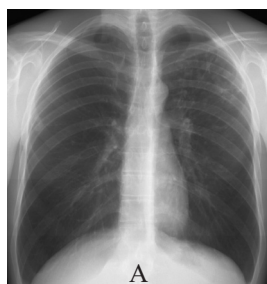
Un alt tip al afectării parenchimului pulmonar sunt tuberculoamele, care imagistic au aspect de nodul pulmonar solitar, 0,5 - 4 cm în diametru, uneori înconjurat de noduli sateliți [338].

Considerând leziunile imagistice asociate cu tuberculoza postprimară detectate la radiografie, tradițional sunt descrise mai multe forme clinico-radiologice ale acesteia. Printre acestea se enumără tuberculoza infiltrativă, tuberculoza nodulară, tuberculoza cavitară, tuberculoza fibrocavitară, etc. [340]. La ora actuală diferențierea acestor forme clinico-radiologice de boală este mai puțin relevantă pentru practica clinică. Aceasta datorită faptului că tratamentul bolii este condiționat aproape exclusiv de patternul de rezistență a *M. tuberculosis* și mai puțin de tipul leziunilor imagistice. La fel, odată cu aplicarea tot mai largă a imagisticii prin CT, care frecvent permite evidențierea unor leziuni nedetectate la radiografie (noduli, zone de destrucție), încadrarea aspectului imagistic observat în una din formele clinico-radiologice tradiționale devine anevoioasă.

#### ***Afectarea căilor respiratorii***

Expresia imagistică a afectării căilor respiratorii în tuberculoza postprimară include semnele de diseminare bronhogenă și de îngustare a lumenului bronșic.







Diseminarea bronhogenă este detectată la o pătrime dintre pacienții examinați prin CT, fiind dată de micronoduli centrilobulari de densitate variabilă, distribuiți în clustere [341]. Aceștia pot fi însoțiți de opacități liniare ramificate, formând semnul arborelui înmugurit (Figura 7.2) [120]. Semnul nu este specific și poate fi prezent în afectarea bronșiolilor și de altă etiologie - micobacterii nontuberculoase, sarcoidoză, limfoame, tumori, infecții virale sau bacteriene.

Îngustările bronșice sunt prezente la 10 - 40% dintre bolnavii examinați prin CT, sunt exprimate prin îngustarea lumenului bronșic și iregularitatea pereților bronșici [342]. Modificările parenchimotoase secundare stenozei bronșice precum atelectaziile sau pneumonia de hipoventilație pot fi prezente.

**Figura 7.2 Paternul imagistic în tuberculoza pulmonară post primară.**

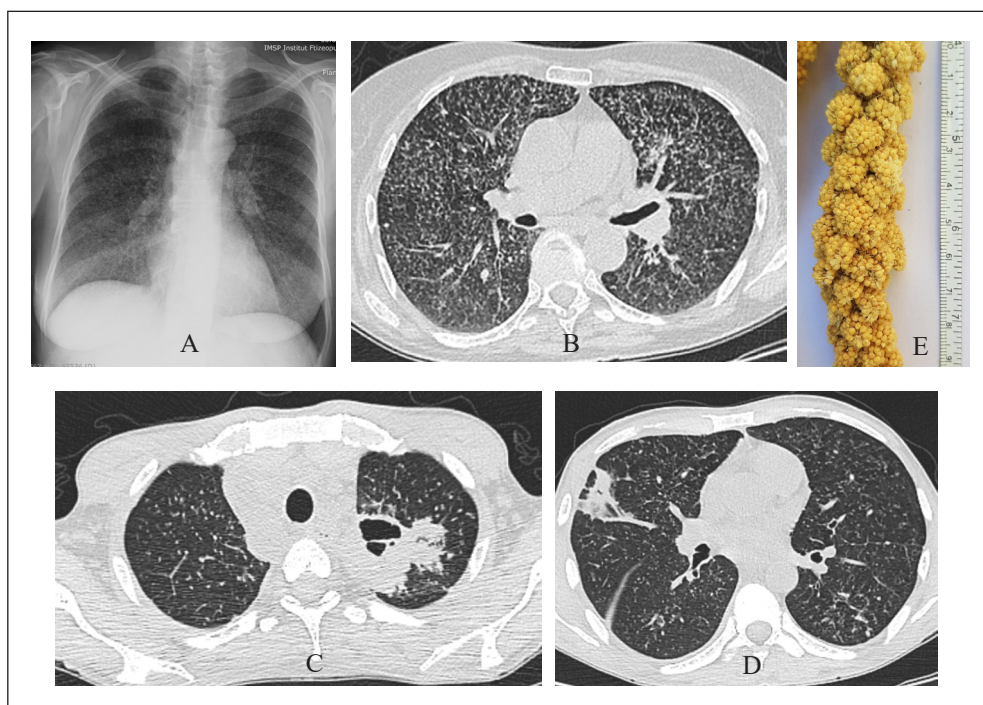
**A.** Radiografie toracică incidență postero-anterioară a unui bărbat de 30 ani diagnosticat cu tuberculoză MDR, vizualizează mai multe opacități nodulare de intensitate subcostală de dimensiuni variabile 0,5-1,0 cm în diametru cu localizare preponderentă în câmpul pulmonar superior stâng precum și câțiva noduli în câmpul pulmonar mediu pe stânga. **B.** Radiografie toracică incidență postero-anterioară a unui bărbat de 39 ani diagnosticat cu tuberculoză pulmonară confirmată microbiologic, evidențiază multiple opacități macronodulare confluențe cu distribuție bilaterală cu implicarea întregului hemitorace drept și câmpurilor pulmonare superior și mediu pe stânga, semne sugestive pentru aderențe pleuro-diafragmale la nivelul hemidiafragmului drept. **C-E.** Radiografia toracică incidență postero-anterioară și imagini CT în secțiune axială și reconstrucție coronară a unui bărbat de 63 ani, diagnosticat cu tuberculoză pulmonară, radiologic se evidențiază o opacitate nesistematizată, de intensitate variabilă în câmpul pulmonar mediu și inferior pe dreapta cu extindere în cel superior, semnul Felson în proiecția hilului pulmonar drept, contur neregulat al hemidiafragmului drept sugestiv pentru aderențe pleuro-diafragmale, voalare ușoară a câmpului pulmonar inferior pe stânga; la CT se confirmă mai multe zone de consolidare pulmonară cu bronhogramă aerică pe dreapta și arii de sticlă mată și câțiva noduli centrilobulari moi pe stânga, la fel pe dreapta benzi parenchimotoase cu extindere spre pleură. **F, G** Imagini CT în secțiune axială, a unui bărbat de 35 ani, diagnosticat cu tuberculoză pulmonară MDR, se vizualizează o cavitate cu pereți groși și condensare pericavitară, la fel semne de diseminare bronhogenă - multipli noduli centrilobulari, inclusiv cu aspect de ram înmugurit, cu distribuție bilaterală difuză. **H-J** Radiografia în incidență postero-anterioară și imagini CT secțiune axială și reconstrucție sagitală a unui bărbat 42 ani, diagnosticat cu tuberculoză pulmonară, radiografic se observă micșorarea în volum a lobului superior stâng secundar leziunilor cavitare multiple și modificărilor retractile fibrotice, tracționarea spre apex a hilului pulmonar și a traheii pe stânga, aderențe pleurodiafragmale și deformarea hilului drept, imaginile CT confirmă modificările policavitare și leziunile fibrotice la nivelul plămânului stâng.

### ***Leziunile pulmonare miliare***

Leziunile pulmonare de tip miliar pot fi identificate atât în cazurile de tuberculoză primară cât și cea postprimară. Radiografia cât și CT obiectivizează micronoduli centrilobulari, 1-3 mm în diametru, distribuiți bilateral difuz, având o ușoară predilecție pentru zonele pulmonare inferioare (Figura 7.3) [343]. În caz de diseminare extrapulmonară nodulii miliari pot fi prezenți în oricare dintre organe. În 15% dintre cazuri, radiografia toracică poate fi normală, în special în fazele precoce ale bolii și la persoanele imunocompromise [344]. Leziunile micronodulare pot fi însoțite de îngroșări ale septurilor interlobulare, opacități reticulare sau de tip sticlă mată [345]. Rezoluția (sub tratament) are loc fără sechele. De fiice dată se impune diagnosticul diferențial cu sarcoidoza, infecțiile fungice, pneumonita prin hipersensibilizare, pneumoconiozele și metastazele din malignități [346].

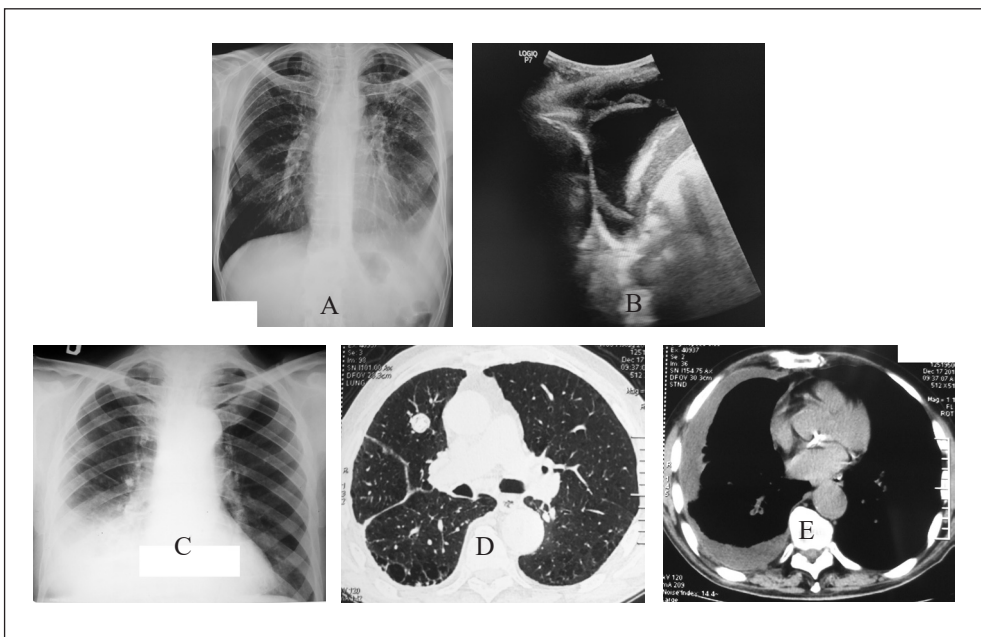
### ***Epanșamentele pleurale lichidiene***

Colecțiile pleurale lichidiene sunt descrise în 40% dintre cazurile de tuberculoză primară și 20% dintre cele postprimare [327, 328]. De regulă sunt unilaterale. Pleurezia poate fi singura manifestare a tuberculozei primare. În cazurile de tuberculoză postprimară, colecțiile lichidiene mai frecvent sunt însoțite de leziuni parenchimotoase. Examenul cu ultrasunete este metoda preferabilă pentru diagnostic și supravegherea imagistică a eficacității tratamentului în pleurezie (Figura 7.4) [347]. La CT poate fi observată contrastarea foițelor pleurale (semnul pleurei despicate), semn înalt sugestiv pentru empiemul pleural, dar nespecific pentru etiologia tuberculoasă [348]. Pe lângă de empiem, alte complicații posibile sunt îngroșările și calcificările pleurale, fibrotoracele, fistulizarea (complicație rară de altfel ca și empiemul). Confirmarea microbiologică este frecvent dificilă, grație caracterului paucibacilar al colecției tuberculoase. Caracteristici importante ale exsudatului pleural sunt caracterul limfocitar și nivelul crescut al adenzin deaminazei (ADA). În cadrul diagnosticului diferențial alte cauze de exsudat limfocitar trebuie excluse, printre care tumorile, limfoamele și artrita reumatoidă. Pentru stabilirea etiologiei poate fi necesară biopsia și examenul histopatologic al pleurei.



**Figura 7.3 Leziuni miliare în tuberculoză.**

**A, B** Radiografia toracică și imagine CT în secțiune axială obținută la o doamnă în vârstă de 69 ani fără de comorbidități cunoscute, ambele evidențiază multiple micronoduli de dimensiuni miliare (1-3 mm în diametru) cu distribuție bilaterală difuză. Radiografic se observă o ușoară predilecție pentru câmpurile pulmonare inferioare, iar imaginea CT permitea evidențierea localizării centrilobulare a leziunilor nodulare. **C, D** Leziuni miliare cu distribuție bilaterală difuză, la un tânăr de 18 ani diagnosticat cu tuberculoză pulmonară MDR, în asocierie cu leziune cavitară în segmentul apical-posterior al plămânului stâng și zonă de consolidare pulmonară cu bronhogramă aerică în segmentul lateral al lobului mediu pe dreapta. **E** Seminte de mei – similitudinea dimensiunilor cu nodulii tuberculoși identificați la examenul morfologic și imagistic a inspirat preluarea termenului de miliar(i) pentru a descrie nodulii de cu demisiunea de 1-3 mm în diametru.



**Figura 7.4** Colecții pleurale lichidiene de etiologie tuberculoasă.

**A.** Radiografia toracică incidență postero-anterioară la un bărbat de 51 de ani, fără anamnezic cunoscut de tuberculoză, bilateral mai exprimat pe stânga în câmpul pulmonar superior și mediu opacități nesistematizate de intensitate subcostală, la fel opacități nodulare de până la 0,5 cm de intensitate supracostală, sinusul costodiafragmal stâng închis pe contul unei opacități omogene de intensitate supracostală, care se extinde până la coasta cinci. **B.** Ultrasonografia sinusului costo-diafragmal stâng, la același pacient, obiectivizează colecția pleurală precum și aderențe pleuro-diafragmale. **C.** Radiografia toracică incidență posterioară-anterioară a unui pacient în vârstă de 80 ani, evidențiază o colecție pleurală lichidiană pe dreapta, accentuarea fisurii oblice, la fel, pe dreapta precum și câteva opacități nodulare parahilar și adiacent fisurii oblice de intensitate și dimensiuni diferite (0,5 - 1,5 cm). **D, E.** Imagini CT, ale aceluiași pacient, secțiuni axiale, în fereastră parenchimatooasă (D) se vizualizează colecție lichidiană în fisura interlobară și colecție minimă în cavitatea pleurală, în segmentul medial al lobului mediu pe dreapta nodul pulmonar solitar (tuberculum), neomogen, cu semne de calcificare, în segmentele posterioare bilateral emfizem subpleural, în fereastra mediastinală (E), secțiune la un nivel mai inferior, se vizualizează o colecția lichidiană pe dreapta cu semne de organizare (menținerea în zonele ventrale, contur neregulat al pleurei viscerale).

## **Tuberculoza extrarrespiratorie**

### ***Limfadenita tuberculoasă***

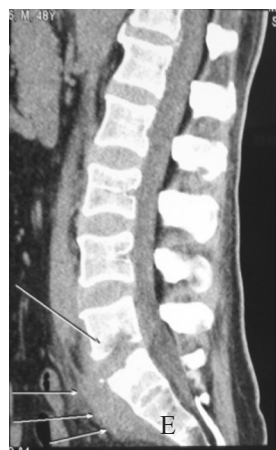
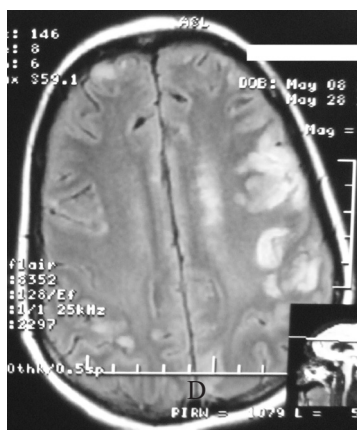
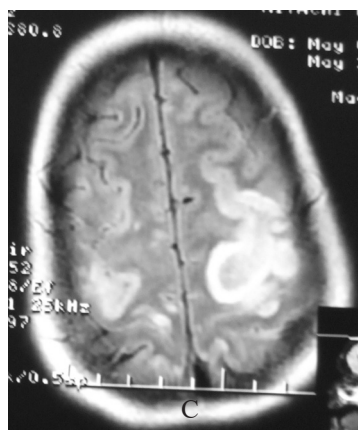
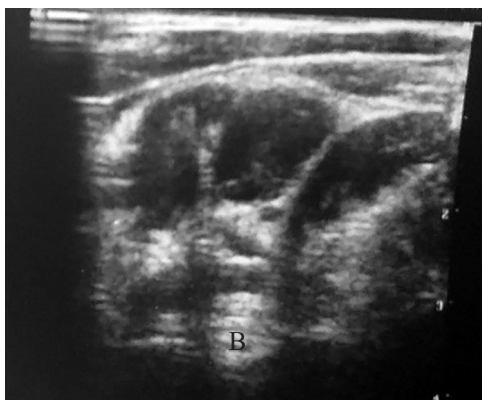
Limfadenita este cea mai frecventă formă de tuberculoză extrarrespiratorie. Localizarea tipică este la nivelul ganglionilor limfatici cervicali [128]. Ultrasonografia reprezintă metoda de preferat în examinarea imagistică a limfadenitei (Figura 7.4 A,B). Imaginile ultrasonografice obiectivizează noduli hipoecogenici, moderat măriți în dimensiuni, cu cortex uniform îngroșat [349]. Formarea de conglomerate cu ganglionii adiacenți și prezența edemului în țesuturile înconjurătoare pot servi pentru diferențierea de limfadenopatiile maligne. Examenul CT evidențiază noduli cu hipoatenuare centrală și contrastare corticală (semnul jantei). Contrastarea corticală cu hipo- sau hiperdensitate centrală poate fi obiectivizată prin RMN în ponderațiile T1 și T2 respectiv [350]. FDG-PET/CT demonstrează o activitate metabolică crescută [351]. Calcinatele restante pot fi găsite în cazurile vindecate [352].

### ***Tuberculoza sistemului nervos central***

Cele mai frecvente leziuni tuberculoase ale sistemului nervos central includ meningita tuberculoasă și leziunile țesutului cerebral (tuberculoamele, abcese, encefalita) [353].

La examenul RMN imaginea meningelui în afectarea tuberculoasă apare hiperintensă în faza de precontrast în secvențele T1-ponderate și continuă să se intensifice în faza de postcontrast [354]. Afectarea predilectă a zonelor bazale este considerată caracteristică tuberculozei, deși extinderea spre suprafața emisferelor cerebrale poate avea loc. Rata de transfer magnetic (MTR - *magnetisation transfer ratio*) este aplicată pentru a diferenția meningita tuberculoasă de cea virală (MTR este mai mică decât în tuberculoză) precum și de meningitele fungice sau cele bacteriene (MTR este mai mare decât în tuberculoză) [355]. Pot fi vizualizate complicații ale meningitei precum hidrocefalia comunicantă sau noncomunicantă, infarcte ischemice (20-40%) și implicarea nervilor cranieni (17-70%) [356, 357]. Scanarea CT în meningita tuberculoasă, evidențiază un mening accentuat, omogen contrastat [353].

Tuberculoame cerebrale pot varia semnificativ ca și număr și dimensiune. Distribuția tipică este în regiunile cerebrale frontală și cele parietale. La examenul RMN imaginea tuberculoamelor cerebrale variază în dependență de





faza morfologică a acestora (Figura 7.4 C,D) [358]. Tuberculoamele necazeificate apar hipointense în raport cu substanța cenușie în secvențele T1-ponderate și hiperdense în cele T2-ponderate, fiind caracterizate de o contrastare omogenă. Granuloamele cazeificate, dar cu centru încă solid, sunt izointense sau hipointense în secvențele T1 și T2 respectiv. Granuloamele cazeificate cu centru lichifiat sunt hipointense în secvențele T1-ponderate și prezintă o zonă centrală hiperintensă în secvențele T2-ponderate cu o zonă periferică inelară hipointensă, care corespunde capsulei tuberculomului. La CT tuberculoamele apar ca focare rotunde sau lobulate, care pot fi atât hipo- cât și hiperatenuate [359]. Contrastarea inelară (în jantă) este frecventă, adesea sunt descrise leziunile în țintă (nu sunt patognomonice) [360]. Imagistica prin FDG-PET/CT evidențiază imagini inelare (covrig) cu captare intensă a traserului la periferie și redusă în centrul leziunii [361]. Tuberculoamele cerebrale se pot resoarbe complet sub tratament, deși calcinatele restante sunt prezente la o pătrime dintre bolnavi [353].

Abcesele cerebrale sunt rare, prezentarea imagistică este similară cu cea din tuberculoamele cazeificate lichefiate, deși de regulă au dimensiuni mai mari și localizări multiple [362].

Encefalita tuberculoasă (uneori denumită și cerebrită pentru a sublinia etiologia bacteriană) este foarte rară și nu are caracteristici imagistice specifice.

### ***Tuberculoza sistemului osteo-articular***

Datorită dificultăților importante în colectarea specimenelor pentru confirmarea microbiologică a tuberculozei sistemului osteo-articular, metodele imagistice frecvent sunt elementul cheie în stabilirea diagnosticului.

#### ***Figura 7.5 Prezentări imagistice în tuberculoza extrapulmonară.***

**A.** Imagine CT toracică, reconstrucție coronară, în fereastra mediastinală, la o pacientă de 31 ani, HIV pozitivă, se vizualizează conglomerat de ganglioni limfatici hiperplaziați cu localizare paraortală, paratrahială și cervicală. **B.** Ultrasonografia regiunii cervicale a aceluiași pacient pune în evidență un conglomeratul de ganglioni limfatici hiperplaziați (0,7-1,5 cm). **C, D.** Imagini RMN cu contrast T2 ponderate, secțiuni axiale, la un pacient de 40 ani, HIV pozitivă, evidențiază câteva arii lezionale în regiunea temporo-parietală a ambelor emisfere, cu zone de encefalo-malacie și edem paralezional și captare periferică avidă. **E.** Radiografia regiunii toraco-lombare a coloanei vertebrale la un bolnav 51 ani, diagnosticat o lună mai devreme cu tuberculoză pulmonară, vizualizează distrugerea și tasarea corpului vertebrelor Th11-Th12. **F.** CT regiunii lombare la un pacient de 48 de ani, se vizualizează distrucția corpurilor vertebrelor L5 și S1, la fel, se observă mase distructive cu component tisular, care proemină în anterior pe un traiect de cca 6 cm (abces paravertebral).

Coloana vertebrală este cea mai frecventă localizare în tuberculoza os-teo-articulară (~50%), în marea majoritate a cazurilor fiind implicate segmen-tele toracic inferior și lombar superior [363]. Caracteristicile sugestive pentru etiologia tuberculoasă atât la examenul RMN cât și la CT sunt implicarea mai multor vertebre, respectarea, cel puțin inițială, a discului intervertebral, afectare prioritară a porțiunilor anterioare ale corpului vertebral, precum și prezența abceselor reci sau a calcinatelor paravertebrale (Figura 7.4 E,F) [364]. În lipsa tratamentului distrucția vertebrei poate cauza deformări cifotice importante (ghibus). Se impune diagnosticul diferențial cu metastazele vertebrale, sar-coidoza, infecțiile fungice și bacteriene.

Artrita tuberculoasă este o monoartrită a articulațiilor mari precum ar-ticulația genunchiului sau cea coxo-femurală. Modificările imagistice includ osteoporoza severă, eroziuni marginale și îngustarea progresivă a spațiului interarticular (triada Phemister) [365]. Odată cu avansarea bolii poate avea loc formarea sechestrelor osoase. În stadiile finale se instalează anchiloza. Diag-nosticul diferențial include alte artrite erozive [353]. Prezența calcinatelor sau abceselor periarticulare sunt sugestive pentru etiologia tuberculoasă. Examenul lichidului sinovial poate fi decisiv.

Osteomielita tuberculoasă de regulă însoțește artrita tuberculoasă. Mai frecvent sunt implicate oasele tubulare precum femurul, tibia dar și oasele mici ale mâinii și piciorului. Modificările imagistice sunt nespecifice, osteopenie metafizară, pot fi focare osteolitice și scleroză slab exprimată [366]. La PET/CT se observă o captare sporită a FDG [367].

### ***Tuberculoza genito-urinară***

În țările cu incidență înaltă a tuberculozei rata tuberculozei genito-urinare ajunge la 40% dintre toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară, în regiunile cu incidență redusă aceasta fiind mai mică [152].

La 20-50% dintre bolnavii cu tuberculoză renală, la radiografia panoram-ică a abdomenului, pot fi găsite focare calcificate, detectabile și prin CT. Uro-grafia intravenoasă (UIV) evidențiază modificări patologice la marea majoritate a bolnavilor (90-95%) cu tuberculoză renală. Spectrul modificărilor detectate prin UIV la bolnavii cu tuberculoză renală includ calice mușcate, cicatrici ale parenchimului pulmonar, calicoectazii, calice amputate, hidronefroza [368]. Modificări similare celor de la UIV pot fi detectate prin CT. Modificările de la ultrasonografie includ ștergerea diferențierii cortico-medulare, leziuni de



focar, cavități cu contur neregulat, hidronefroză [312]. Cu toate acestea, examenul ultrasonografic în tuberculoza renală poate fi normal în cazul afectării difuze (nu focale), sau când leziunile de focar au aceeași ecogenitate cu cea a parenchimului renal [369].

Atât UIV cât și CT pot evidenția îngroșarea pereților și stricturi ale ureterelor. Afectarea vezicii urinare este obiectivizată de microcist, îngroșarea pereților, defecte de umplere, modificări cicatriciale și calcinate [368].

Examenul imagistic în tuberculoza genitală la femei în mare parte include histerosalpingografia care pune în evidență multiple sectoare de obstrucție și stricturi ale trompelor uterine, aderențe ale endometrului, deformări ale cavității uterului [162]. La bărbați, în tuberculoza genitală examenul CT evidențiază focare de hipoatenuare la nivelul prostatei, expresie a inflamației și necrozei cazeoase [159].

### ***Tuberculoza abdominală***

#### ***Ficatul și Splina***

Afectarea ficatului și a splinei este frecvent întâlnită în tuberculoza diseminată. Leziunile micronodulare (miliare) sunt expresia cea mai frecventă a infecției tuberculoase a acestor organe. Leziunile micronodulare frecvent scapă atât la examenul prin ultrasunete cât și la CT [88]. În aceste cazuri hepatomegalia poate fi singura manifestare a bolii. Cu toate acestea la ultrasonografie pot fi vizualizate mici focare hipoecogene, uneori cu patern de ficat "strălucitor" (*bright liver pattern*) [371]. Leziunile macronodulare sunt rare. Acestea, la fel, dau imagini hipoecogene la ultrasonografie, iar la examenul CT poate fi evidențiată contrastarea în jantă [372]. Atât leziunile micro- cât și macronodulare sunt nespecifice și impun diagnosticul diferențial cu metastaze maligne, sarcoidoza, infecții fungice și abcesele bacteriene. Prezența calcinatelor parenchimotoase frecvent este utilizată în calitate de argument în favoarea etiologiei tuberculoase [373].

#### ***Tractul gastro-intestinal***

Radiografia abdominală baritată și examenul CT sunt metodele de referință în examenul imagistic al tuberculozei tractului gastro-intestinal. Segmentul ileo-cecal este afectat cel mai frecvent, în stadiile avansate ale bolii fiind observate

tracțiunea spre superior și ratatinarea cecului [374]. Afectarea intestinului subțire este exprimată prin îngroșarea pereților, îngustarea lumenului, eventual distensie proximală. Modificările sun nespecifice și necesită a fi diferențiate de bolile inflamatorii intestinale și leziunile maligne.

### *Peritoneul*

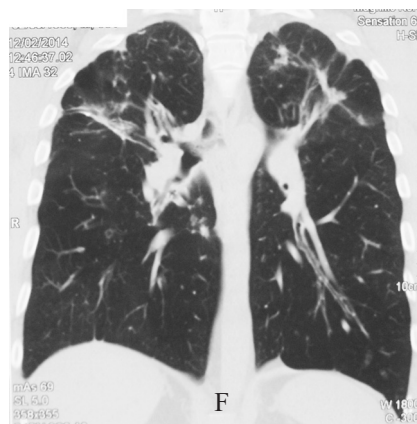
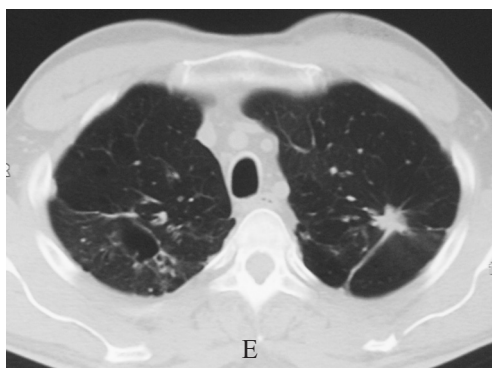
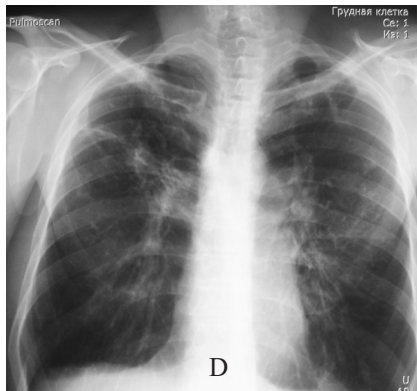
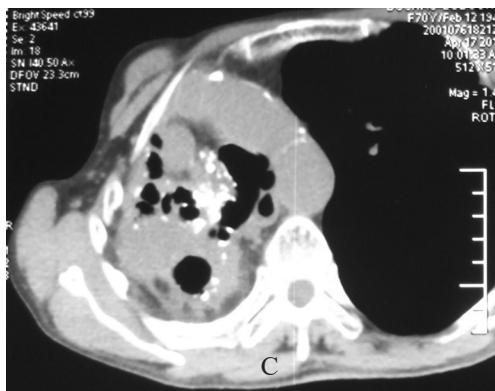
Cel mai frecvent afectarea peritoneală este decelată de ascită. Printre alte aspecte imagistice sunt îngroșarea peritoneului și a omentului, aderența și îngroșarea anselor intestinale și limfadenopatia mezenterială. Atât ultrasonografia cât și CT abdominal pot obiectiviza modificările enumerate [168]. Ultrasonografia are o sensibilitate mai mare decât CT în evidențiere a îngroșării difuze a peritoneului, în special în caz de ascită importantă [375]. Leziuni imagistice similare sunt vizualizate și în metastaze maligne, mezoteliom și peritonite bacteriene.

### **Leziuni imagistice posttuberculoase**

După inițierea tratamentului antituberculos leziunile imagistice depistate la momentul diagnosticării tuberculozei regresează treptat, dar resorbția completă nu se observă în toate cazurile. Peste 50% dintre pacienții vindecați de tuberculoză pulmonară MDR rămân cu sechele imagistice de diversă extindere [376]. Leziunile restante cel mai frecvent sunt date de calcinate și modificări fibrotice. Modificări similare pot fi diagnosticate și la persoanele fără de anamnezic cunoscut de boală tuberculoasă activă. În aceste cazuri, de regulă, se face prezumția unei tuberculoze autovindecate, care a avut o evoluție oligosimptomatică neremarkată de către bolnav. În același timp, cauzele alternative ale sechelelor imagistice nu trebuie desconsiderate (micobacteriile nontuberculoase, aspergiloza pulmonară cronică) [377].

#### **Figura 7.6 Sechele pulmonare posttuberculoase.**

**A-C.** Radiografia toracică incidentă psotero-anterioară și imagini CT secțiune axială (fereastră mediastinală) și reconstrucție coronară (fereastră parenchimatoasă) a unei doamne de 70 ani evidențiază importante modificări fibro-cavitare retractile, restante, posttuberculoase, la nivelul plămânului drept, imaginea în fereastra mediastinală vizualizează multiple calcificări. **D-F.** Radiografia toracică și imaginile CT în secțiune axială și reconstrucție coronară la un bărbat de 50 ani pune în evidență sectoare de fibroză restantă, secundară infecției tuberculoase suportate, bronșectazii cilindrice, noduli calcificați, precum și emfizem paralezional.



Examinările de rigoare (microbiologice și imagistice) pentru excluderea reactivării tuberculozei se impun în cazul oricărui bolnav cu sechele imagistice și simptome clinice sugestive pentru tuberculoză. În acest context nu trebuie omise modificările imagistice sugestive pentru un proces tuberculos activ (Tabelul 7.1). În lipsa posibilității excluderii infecției active prin teste microbiologice, confirmarea stabilității leziunilor imagistice pe parcursul a nu mai puțin de 6 luni ar putea fi acceptată în calitate de criteriu de inactivitate a bolii [378].

### ***Calcificările***

Calcificarea este o modalitate tipică de vindecare a infecțiilor granulomatoase. Calcinatele pot fi prezente în oricare dintre organele afectate de tuberculoză. Calcinate cu localizări multiple pot fi observate la același pacient. La nivel pulmonar, calcinatele se detectează la 20-30% dintre toți bolnavii vindecați de tuberculoză pulmonară [379]. Unele calcificări la nivelul parenchimului pulmonar sunt patognomonice pentru tuberculoză - complexul Ranke, focarul Simons [380]. Primul reprezintă, complexul Ghon calcificat, în timp ce focarul Simons reprezintă un nodul calcificat, cu localizare apicală, rezultat din diseminarea hematogenă a infecției tuberculoase primare. Decalcificarea de regulă este interpretată în calitate de semn de reactivare a infecției tuberculoase [381].

### ***Fibroza și leziunile parenchimotoase asociate***

Fibroza este o altă modalitate de vindecare a inflamației granulomatoase. Circa 40% dintre pacienții care au suportat tuberculoză pulmonară postprimară au sechele fibrotice la examenul radiografic al cutiei toracice [382]. Modificările fibrotice posttuberculoase sunt nespecifice și includ benzi fibrotice, reducerea volumului pulmonar, tracțiuni ale hilului, hiperinflație compensatorie a lobului neafectat, fibroză apicală, bronșectazii [383].

În tuberculoza vindecată pot fi prezente și leziuni imagistice cavitare, restante, unice sau multiple, precum și modificări fibro-cavitare majore cu deformarea întregului plămân [384]. Chiar și în cazul testelor microbiologice repetate negative, vindecarea definitivă a acestor leziuni cavitare este chestionabilă. Cavitățile restante pot fi suprainfectate de flora bacteriană sau colonizate de fungi [385].

**Tabelul 7.1**

**SEMNE IMAGISTICE SUGESTIVE PENTRU TUBERCULOZA PULMONARA ACTIVĂ ȘI CELE DIN TUBERCULOZA PULMONARĂ VINDECATĂ (SECHELE POSTTUBERCULOASE).**

Tuberculoza activă	Sechele posttuberculoase
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opacități nodulare centrilobulare, clusterizate, semnul "arborelui înmugurit</li> <li>- Opacități nodulare miliare</li> <li>- Cavități cu pereți groși</li> <li>- Consolidări ale parenchimului pulmonar</li> <li>- Colecții pleurale lichidiene, semne imagistice de empiem (semnul "pleurei despicate")</li> <li>- Ganglioni limfatici hiperplaziați cu semne de necroză centrinodulară (hipoatenuare centrală, contrastare în jantă la CT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzi fibrotice, opacități reticulare</li> <li>- Opacități nodulare calcificate</li> <li>- Ganglioni limfatici calcificați</li> <li>- Cavități cu pereți subțiri eventual cu micetom intracavitar</li> <li>- Bronșectazii</li> <li>- Îngroșări pleurale</li> </ul>

Un grup aparte îl reprezintă sechelele la pacienții vindecați de tuberculoză care au necesitat tratament chirurgical (lob-, segmentectomie cu sau fără toracoplastie). De regulă aceștia sunt bolnavi cu tuberculoză MDR/XDR la care a eșuat tratamentul farmacologic. Rar întâlnite la ora actuală sunt sechelele secundare tratamentului prin metode de colabare a parenchimului pulmonar, care nu se mai folosesc în prezent (pneumotorace artificial, oleotorace, plombaj).

## Concluzii

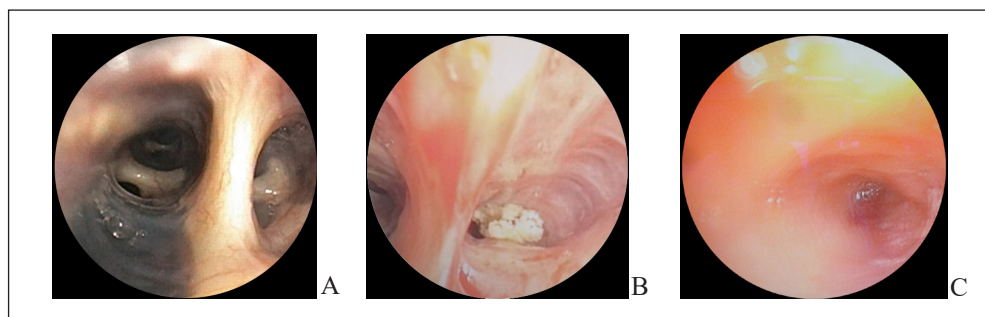
- Radiografia rămâne metoda imagistică cel mai frecvent utilizată în managementul clinic al bolnavilor de tuberculoză.
- Utilizarea metodelor imagistice cu specificitate crescută (CT, RMN PET/CT) și a tehnologiilor digitale computer asistate contribuie la depășirea limitărilor tradiționale (specificitatea redusă și inter-variabilitatea interpretării imaginilor radiografice) asociate cu diagnosticul radiografic în tuberculoză.
- Diversele metode imagistice utilizate în diagnosticul tuberculozei permit depistarea de modificări sugestive afectării tuberculoase în majoritatea organelor organismului uman.

*Capitolul 8*  
PROCEDURI INVAZIVE  
ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI  
ORGANELOR RESPIRATORII

Frecvent pentru confirmarea microbiologică sau morfologică a cazurilor paucibacilare de tuberculoză pulmonară sau cea extrapulmonară este necesară aplicarea metodelor de diagnostic invaziv. Scopul acestor metode este obținerea specimenelor relevante pentru examenele microbiologice sau histopatologice de rând cu inspecția vizuală a eventualelor leziuni.

## Bronhoscopia

De regulă examenul bronhoscopic este indicat la pacienții cu leziuni sugestive pentru tuberculoza pulmonară însă cu rezultate negative ale testelor microbiologice din sputa liber expectorată sau cea indusă [386]. În acest context în majoritatea centrelor medicale este utilizată bronhoscopia flexibilă. Istoric procedura de bronhoscopie era efectuată fără sedarea pacientului, dar la ora actuală este larg acceptată aplicarea sedării bolnavului care permite sporirea tolerabilității și ușurează efectuarea intervențiilor bronhoscopice mai complexe sau îndelungate [387]. Bronhoscopia permite vizualizarea leziunilor intrabronșice sugestive pentru tuberculoza de căi respiratorii (mase cazeoase, calcinate, compresii ale lumenului bronșic, hiperpigmentarea mucoasei (pete antracotice), fistule, hiperemie și edem al mucoasei, etc.) (Figura 8.1) precum și colectarea diverselor specimene pentru examenul microbiologic [388]. De menționat că accesibilitatea bronhoscopiei în multe dintre regiunile cu incidență înaltă a tuberculozei este redusă, iar efectuarea procedurii impune respectarea tuturor măsurilor de control al infecției tuberculoase pentru a preveni infectarea personalului sau a altor pacienți [389]. În scopul colectării specimenelor pentru examenele microbiologice sau/și histopatologice pot fi aplicate o varietate de tehnici unele dintre acestea sunt discutate mai jos.



**Figura 8.1** Aspecte endoscopice în tuberculoza de bronh.

**A.** Pete antracotice în bronhia LSD la un adolescent 15 ani diagnosticat cu tuberculoză pulmonară. **B.** Calcinat endobronșic în B3 stâng la un pacient de 68 de ani cu anamneză de tuberculoză pulmonară vindecată, la moment examinării endoscopice cu semne clinice de reactivare a infecției tuberculoase. **C.** Stenoză gradul 3 în B9 pe stânga la o pacientă de 45 ani cu tuberculoză pulmonară MDR.



## Lavajul bronho-alveolar și aspiratul bronșic

Lavajul bronho-alveolar (LBA) și aspiratul bronșic sunt speciemenle bronșice cele mai frecvent utilizate pentru examenul microbiologic la pacienții cu spută microbiologic negativă. Se pare că în practica clinică preferința colectării LBA față de aspirat sau invers este mai mult dictată de raționamente care țin de preferințele și experiența individuală a medicului sau a clinicii decât de performanța diagnostică. Valoarea adăugată a examinării prin microscopie și cultură a acestor tipuri de speciemenle pentru confirmarea microbiologică a tuberculozei este recunoscută de mai mult timp [390, 391]. Odată cu accesibilitatea la scară largă a testelor de identificare a *M. tuberculosis* pe bază de amplificare a acizilor nucleici acestea au fost aplicate în probe de LBA și aspirat bronșic. Interesul major îl constituie performanța în aceste speciemenle a testelor Xpert, cele mai frecvent utilizate teste biomoleculare la ora actuală. Astfel, sensibilitatea și specificitatea Xpert-ului în LBA și aspiratul bronșic variază între 68-92% și 71-100% respectiv [392]. Variabilitatea observată este determinată de diferențele în caracteristicile microbiologice ale probelor de spută (cultură pozitivă sau negativă) și unele particularități clinice ale bolnavilor (HIV, copii, etc.). Un interes aparte îl prezintă studiile care au apreciat performanța diagnostică a Xpert în speciemenle bronșice la bolnavii cu rezultate negative a Xpert în probele de spută. În acest testul Xpert în probele bronșice a atins sensibilitatea și specificitatea de 46,1% (95%CI, 31,6% - 61,4%) și 98,2% (95%CI, 96,9% - 99,0%) respectiv, rata suplimentară de confirmare microbiologică constituind 5% [393] (Tabelul 8.1).

Testele IGRA au fost dezvoltate pentru a aprecia răspunsul imun antituberculos specific al celulelor mononucleare din sângele periferic. Capacitatea de diferențiere a infecției tuberculoase latente de boala activă a testelor IGRA este suboptimală. În același timp, aplicarea IGRA (în special a TSPOT.TB) în speciemenle din organul afectat, cum ar fi LBA în cazul tuberculozei pulmonare, pare a fi utilă în scopul confirmării infecției tuberculoase active cu o sensibilitate de 91-100% și specificitate de 80-100% [394]. Lipsa datelor concludente din țările cu incidență înaltă a tuberculozei și populații cu incidența înaltă a infecției HIV limitează generalizarea acestor concluzii [395, 396].

Tabelul 8.1

**ACURATEȚEA DIAGNOSTICĂ A TESTELOR MICROBIOLOGICE STANDARD ÎN SPECIMENELE BRONHOSCOPICE (ASPIRAT BRONȘIC)\***

	Sensibilitatea (95%CI)	Specificitatea (95%CI)	Volarea predictivă pozitivă (95%CI)	Volarea predictivă pozitivă (95%CI)
<b>Xpert MTb/Rif aspirat bronșic</b>	46,1% (31,6% - 61,4%)	98,2% (96,9% - 99,0%)	60,0% (42,3 - 75,4)	96,9% (95,3 - 98,0)
<b>Microscopia BAAR aspirat bronșic</b>	20,5% (10,8% - 35,0%)	99,2% (98,5% - 99,7%)	61,5% (35,5 - 82,3)	95,5% (93,7 - 96,8)

\* - analizate rezultatele examinării 705 probe de aspirat bronșic recepționate în mod curent în Laboratorul Național de Referință în Microbiologia Tuberculozei din Chișinău Republica Moldova, colectate de la pacienți cu rezultate negative ale Xpert MTB/Rif și ale microscopiei la BAAR în sputa liber expectorată, cultura pentru *M. tuberculosis* fiind folosită în calitate de standard de referință.

### **Biopsia bronșică**

Biopsiile de mucoasă bronșică de regulă sunt efectuate din leziunile endobronșice sugestive etiologiei tuberculoase. Sunt descrise șapte cele mai frecvente tipuri de leziuni tuberculoase endobronșice: cazeoasă, fibro-stenozantă, edematos-hiperemică, tumorală, ulcerativă, granulară și nespecifică [397]. Evidențierea histopatologică a granuloamelor cazeificante este considerată diagnostică pentru etiologia tuberculoasă a leziunii. În același timp, este acceptat faptul că atât prezența cât și absența cazeificării nu confirmă sau respectiv nu infirmă etiologia tuberculoasă [398, 399]. Astfel, testarea microbiologică, în special prin tehnici de amplificare a acizilor nucleici, trebuie să complementeze examenul histopatologic al specimenelor bioptice endobronșice. Sensibilitatea testelor microbiologice depinde de tipul morfologic al leziunilor intrabronșice [400].

### **Biopsia pulmonară transbronșică**

Examinarea probelor bioptice ale țesutului pulmonar obținute prin biopsie

transbronșică de regulă este rareori solicitată exclusiv în scopul confirmării diagnosticului de tuberculoză, mai frecvent aceasta se impune în cazurile cu o probabilitate preintervențională înaltă a unui diagnostic de alternativă [401]. Datele privitor la acuratețea diagnostică și valoarea adăugată a examinării histopatologice și microbiologice a specimenelor de țesut pulmonar obținute prin biopsie transbronșică cu utilizarea forcepsului sunt contradictorii [402, 403]. Eterogenitatea rezultatelor raportate se poate datora diferențelor în criteriile de diagnostic al tuberculozei, dimensiunea și localizarea leziunilor pulmonare examinate [392]. Chiar și în cazul identificării leziunilor granulomatoase tipice confirmarea microbiologică prin metode biomoleculare este recomandabilă. Acuratețea diagnostică a examinării probelor bioptice transbronșice de țesut pulmonar, precum și a ganglionilor limfatici intratoracici ar putea fi sporită prin aplicarea aspirației transbronșice pe ac fin, utilizarea examenului ultrasonor endobronșic (EBUS) sau aplicarea criobiopsiei [404–406].

### **Aspiratul gastric**

Examinarea microbiologică în speciimenele de lavaj gastric este recomandată la copii, având o sensibilitate diagnostică de circa cinci ori mai mare comparativ cu LBA în acest grup populațional. Aceasta este valid atât pentru testele microbiologice clasice cât și cele biomoleculare [407, 408]. În același timp, aplicarea lavajului gastric în confirmarea tuberculozei la adulți nu oferă acuratețea dorită [409].

### **Toracocenteza și biopsia de pleură**

Toracocenteza urmărește obținerea probelor de lichid pleural pentru confirmarea microbiologică a etiologiei tuberculoase a revărsatelor pleurale. Acuratețea diagnostică a testelor microbiologice este una minimală inclusiv în cazul aplicării metodelor biomoleculare de diagnostic [410]. Astfel, confirmarea infecției tuberculoase ar putea necesita efectuarea puncției bioptice a pleurei. În varianta tradițională aceasta presupune o biopsie transcutană cu aplicarea acelor de tip Abrahams sau echivalente. În instituțiile medicale cu resurse suficiente biopsia tratoracică cu ac este substituită de biopsia prin toracoscopie video-asistată. În unele cazuri biopsia pleurei este realizată prin toracocenteză diagnostică. Accesul redus la tehnicile de biopsie a pleurei în multe dintre zonele cu incidență înaltă a tuberculozei determină realitatea în

care etiologia tuberculoasă a colecției pleurale se decide pe criterii indirecte precum caracterul limfocitar al exsudatului pleural și nivelul crescut al adenozin deaminazei (ADA) [411].

### **Concluzii**

- La bolnavii cu supoziție clinică de tuberculoză a organelor respiratorii, dar cu rezultate negative ale testelor microbiologice din spută, examenul microbiologic sau/și histopatologic al specimenelor relevante obținute prin proceduri invazive poate oferi confirmarea diagnosticului și aprecierea spectrului de rezistență al micobacteriei față de medicamentele antituberculoase.
- Procedurile invazive de colectare a specimenilor respiratorii trebuie să fie parte integrală a algoritmilor de diagnostic în tuberculoză.

## *Capitolul 9*

# TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

Până la mijlocul secolului XX opțiunile terapeutice în tuberculoză includeau doar tratamentele balneo-sanatoriale și tehnicile de colaborare a parenchimului pulmonar (colapsoterapie). Eficacitatea acestor tratamente era una modestă, rata de vindecare constituind 25-30% [412]. Descoperirea și introducerea în practica clinică a antibioticelor antituberculoase a deschis calea spre vindecarea majorității bolnavilor de tuberculoză [413]. Astfel, la ora actuală elementul de bază în tratamentul tuberculozei, indiferent de forma clinică a bolii, îl constituie medicația antibacteriană.

## Principiile generale ale tratamentului antituberculos

Deja la scurt timp după primele utilizări ale medicamentelor antituberculoasele au fost observate unele riscuri iminente asociate tratamentului antituberculos administrat în monoterapie. În special, a fost sesizată dezvoltarea într-un număr semnificativ de cazuri a rezistenței față de medicamentul administrat și probabilitatea de recidivare a bolii [413]. În acest context au fost formulate două principii de bază ale tratamentului antituberculos valide și până astăzi. Primul postulează administrarea concomitentă a mai multor antibacteriene cu efect dovedit, iar cel de al doilea impune o durată îndelungată a tratamentului antituberculos [414]. Explicația biologică a acestor principii reiese din co-existența în același organism a cel puțin trei subpopulații de micobacterii cu caracteristici fiziologice diferite - micobacterii cu multiplicare rapidă, micobacterii cu multiplicare lentă și micobacterii cu multiplicare sporadică [400].

Micobacteriile cu multiplicare rapidă sunt microorganisme metabolice active care constituie majoritatea populației micobacteriene din organismul bolnavului de tuberculoză. Ele se află în mediul extracelular bogat în oxigen și cu pH prielnic (6,5-7), cum este cel din peretele cavitațiilor tuberculoase [415]. Micobacteriile cu multiplicare rapidă sunt responsabile de simptomele și contagiozitatea bolnavului. Anume acest grup de micobacterii poate dezvolta rezistență față de medicamentele antituberculoase prin apariția mutațiilor genice spontane. Frecvența cu care au loc asemenea mutații este diferită pentru diferite medicamente variind între  $10^5$ - $10^8$ . Astfel, rezistența spontană poate apărea doar în cazul bolnavilor cu o încărcătură micobacteriană înaltă așa cum sunt cei cu leziuni cavitare și microscopie pozitivă la care se estimează un număr de  $10^7$ - $10^9$  de micobacterii. La bolnavii cu leziuni infiltrative sau nodulare apariția mutațiilor este mai puțin probabilă datorită numărului mai redus de micobacterii din aceste leziuni (cca  $10^4$ - $10^6$ ). Deoarece fiecare medicament antituberculos are o țintă de acțiune diferită în celula micobacteriană mutațiile genice, care conferă rezistență, sunt diferite pentru fiecare medicament. Probabilitatea apariției concomitente în aceeași populație a două mutații spontane diferite este dată de produsul dintre valorile probabilităților pentru fiecare medicament. Astfel, apariția spontană concomitentă a mutațiilor care conferă rezistență față de izoniazidă și rifampicină este practic imposibilă deoarece probabilitatea apariției acestora ( $10^{12}$ - $10^{14}$ ) depășește populația maximă de micobacterii care poate fi atinsă în organismul uman. Astfel, polirezistență nu poate apărea drept rezultat al mutațiilor spontane. Mutațiile spontane determi-

nante de rezistență pot fi involuntar selectate prin administrarea monoterapiei, iar tratamentul incorect la nivel populațional poate duce la selectarea tulpinilor multirezistente. În scopul prevenirii rezistenței micobacteriene tratamentul antituberculos implică administrarea concomitentă a 3-4 medicamente cu efect antituberculos confirmat [416].

Micobacteriile cu multiplicare lentă reprezintă o populație mai puțin numeroasă de microorganisme localizate în mediu intracelular hipoxemic și acid din fagolizozomi sau din focarele de inflamație din peretele cavitaților. Condițiile nefavorabile determină inhibarea activității metabolice și multiplicarea lentă a acestor bacili. În același timp, metabolismul alterat reduce acțiunea medicamentelor antituberculoase. Se consideră că anume această populație de micobacterii se face responsabilă de recidivele bolii. Astfel, administrarea îndelungată a tratamentului antituberculos urmărește distrugerea micobacteriilor cu multiplicare lentă precum și a celor cu multiplicare sporadică [415–417].

Micobacteriile cu multiplicare sporadică reprezintă o populație bacteriană numeric redusă, localizată în masele cazeoase cu pH neutru. De regulă aceste microorganisme se află în stare dormantă (de anabioză) și doar sporadic se activează și se multiplică în decurs de câteva ore. Medicamentele le pot distruge doar în aceasta fază metabolic activă, care ar putea să nu aibă loc nici măcar o singură dată pe parcursul tratamentului [415–417].

### **Caracteristicile de bază ale medicamentelor antituberculoase**

La moment pentru tratamentul tuberculozei sunt aplicate treisprezece medicamente din diverse clase farmacologice și cu diferite mecanisme de acțiune. Toate aceste medicamente sunt caracterizate prin două acțiuni de bază - bactericidă și de sterilizare (Tabelul 9.1). Efectul bactericid caracterizează capacitatea medicamentelor antituberculoase de a distruge micobacteriile cu multiplicare rapidă, iar cel de sterilizare - capacitatea de a distruge micobacteriile cu multiplicare lentă și sporadică. Medicamentele antituberculoase cu un puternic efect bactericid sunt primordiale pentru vindecarea tuberculozei, iar un bun efect de sterilizare contribuie la reducerea duratei tratamentului.

Efectul bactericid al medicamentelor antituberculoase poate fi apreciat în baza studiilor EBA (*Early Bactericidal Activity*), a timpului de conversie a microscopiei și a ratei de conversie a microscopiei, iar efectul de sterilizare - în baza reducerii numărului de UFC (unități formatoare de colonii) pe parcursul

primei luni de tratament, timpului de conversie a sputoculturii și ratei de conversie a sputoculturii, precum și a ratei de recidivă posttratement.

Medicamentele cu cea mai pronunțată activitate bactericidă în ordinea descreșterii sunt izoniazida, rifampicina, fluorochinolonele (levo- și moxiflox-acina), linezolidul, bedachilina, carbapenemele, delamanidul, aminglicozidele injectabile, etionamida și proteonamida (cele două din urmă mai curând au efect bacteriostatic). Din perspectiva efectului de sterilizare un eventual clasament ar fi condus de pirazinamidă și rifampicină urmate de fluorochinolone, linezolid, pretomanid, fluorochinolone și clofazimină [416, 418, 419].

La fel, medicamentele antituberculoase sunt caracterizate din perspectiva toxicității acestora și a capacității de a preveni rezistența la administrarea în combinație cu alte medicamente antituberculoase (Tabelul 9.1).

### **Cerințele esențiale față de schemele de tratament antituberculos**

În linii mari schemele de tratament antituberculos indiferent de forma clinică a bolii sau spectrul de rezistență a tulpinilor de *M. tuberculosis* trebuie să întrunească următoarele criterii:

- să includă, până la conversia bacteriologică a sputei (uneori numită faza intensivă), minim 3-5 medicamente cu acțiune antituberculoasă demonstrată prin teste de sensibilitate la medicamente;
- să includă 1-2 medicamente cu efect bactericid înalt, rolul lor fiind în asigurarea vindecării și reducerii rapide a contagiozității, importanța acestor medicamente scade după atingerea conversiei bacteriologice (faza de continuare a tratamentului);
- să includă 1-2 medicamente cu efect de sterilizare înalt, rolul lor fiind în a preveni recidivele și eventual de a reduce durata tratamentului;
- să dureze suficient de lung timp pentru a preveni recidiva bolii;
- să posedă toxicitate cât mai redusă;
- să aibă costuri cât mai mici;
- să nu interacționeze cu alte medicații administrate bolnavului pentru eventuale comorbidități [417].

Considerând principiile expuse schema de tratament al fiecărui bolnav de tuberculoză ar trebui să fie personalizată reieșind din profilul de rezistență antimicrobiană a tulpinii de *M. tuberculosis* izolată de la pacientul respectiv.



Tabelul 9.1

### CARACTERISTICILE DE BAZĂ ALE MEDICAMENTELOR ANTITUBERCULOASE

<b>Acțiune bactericidă</b>	<b>Acțiune de sterilizare</b>	<b>Prevenirea rezistenței</b>	<b>Toxicitate</b>	<b>Înaltă</b>
Izoniazida Rifampicina Fluorochinolone Pretomanid	Rifampicina Pirazinamida Fluorochinolone	Rifampicina Izoniazida Ethambutol	Aminglicozone	↓
Aminoglicozide Linezolid Beachilina Delamanid Carbapenemii	Linezolid Bedachilina Delamanid Pretomanid	Aminglicozone Fluorochinolone Etionamida Cicloserina PAS Linezolid	Bedachilina Delamanid Pirazinamida Linezolid Pretomanid	↓
Etionamida Pirazinamida	Clofazimina	Pirazinamida	Etambutol Rifampicin Izoniazida Fluorochinolone	↓
<b>Acțiune bactericidă</b>	<b>Acțiune de sterilizare</b>	<b>Prevenirea rezistenței</b>	<b>Toxicitate</b>	<b>Joasă</b>

Aceasta ar permite evitarea tratamentelor ineficiente, care determină rezultate nefavorabile ale tratamentului și contribuie la selectarea tulpinilor rezistente. Cu toate acestea, aprecierea rapidă a rezistențe antimicrobiene frecvent nu este posibilă, fie din inaccesibilitatea sau inexistența metodelor de laborator, fie din caracterul paucibacilar al bolii. Astfel, adesea în tratamentul bolnavilor de tuberculoză sunt aplicate schemele standardizate de tratament, care pot suporta unele individualizări odată cu obținerea rezultatelor testelor de sensibilitate la medicamente. Schemele standardizate de tratament sunt diferite pentru cazurile de tuberculoză prezumptiv sensibilă și cea rezistentă.

## Tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili la medicamente

Schema standard de tratament recomandată în majoritatea cazurilor de tuberculoză sensibilă cu localizare atât pulmonară cât și extrapulmonară include administrarea pe parcursul a două luni a patru medicamente antituberculoase izoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) și etambutolul (E), urmate de alte patru luni de H și R [420]. Astfel, sunt administrate două medicamente cu efect bactericid (H, R) și două cu acțiune sterilizatoare (R, Z). Raționamentul pentru includerea E, care posedă efect bacteriostatic, este de a proteja medicamentele de bază în lipsa informațiilor privitor la rezistența tulpinii de *M. tuberculosis* față de izoniazidă. Prin urmare, în cazul cunoașterii certe a sensibilității față de H și R, la momentul inițierii tratamentului antituberculos, E ar putea să nu fie inclus [421].

Trecerea de la faza inițială, numită și intensivă (pe parcursul căreia se administrează HREZ), la faza de continuare (pe parcursul căreia se administrează H,R) se face la termenul de două luni de tratament în cazul obținerii conversiei microbiologice prin microscopie sau cultură. Persistența testelor microbiologice pozitive după două luni de tratament impune continuarea HREZ până la obținerea conversiei [420, 421]. Întârzierea conversiei microbiologice ar putea reflecta încărcătura bacteriană mare la începutul tratamentului, precum și o concentrație suboptimală a medicamentelor [55]. Obiectivizarea concentrațiilor suboptimale poate fi realizată prin monitorizarea nivelurilor serice a medicamentelor administrate [403]. Din păcate metoda este inaccesibilă în practica curentă în majoritatea zonele cu incidență înaltă a tuberculozei.

De regulă, durata de patru luni a fazei de continuare este suficientă pentru a preveni recăderea bolii, însă la bolnavii cu leziuni extinse și în special la cei cu leziuni cavitare sau conversie microbiologică întârziată este rațională extinderea duratei fazei de continuare. La fel, extinderea duratei de tratament este de regulă recomandată în caz de tuberculoză a sistemului nervos central (până la 12 luni) și a celui osteo-articular (până la 9 luni) [420, 421]. Sunt împărțite păreri privitor la necesitatea extinderii fazei de continuare a tratamentului la bolnavii de tuberculoză HIV pozitiv, beneficiul cert fiind demonstrat în cazul bolnavilor care nu urmează tratament antiretroviral [422]. Extinderea duratei tratamentului antituberculos ar putea fi rațională și la bolnavii cu diabet zaharat [54].

Dozele medicamentelor utilizate la adulți și copii sunt prezentate în tabelul 9.2 și sunt aceleași indiferent de forma clinică a bolii. Excepție este cazul

meningitelor tuberculoase în care a fost demonstrat beneficiul administrării dozelor mari de rifampicină (20-30 mg/kg) [423].

La ora actuală se insistă pe administrarea zilnică a tratamentului în forme farmaceutice combinate în doze fixe *per os*. Formele combinate pot conține două, trei sau chiar toate patru preparate din schema de tratament. Utilizarea formelor combinate este mai curând argumentată de comoditatea administrării și nu are impact asupra rezultatelor tratamentului [424]. De remarcat că disponibilitatea formelor medicamentoase cu doze fixe pentru copii adesea este o problemă în multe regiuni ale lumii [425]. Practică de administrare intermitentă, în câteva zile pe săptămână, se asociază cu un risc sporit de întrerupere a tratamentului motiv din care trebuie evitată [426].

Succesul terapeutic al schemei de tratament descrise (2HREZ/4HR) poate atinge 95% cu o rată de recidivă sub 2% și o rată a reacțiilor adverse de până la 5%. Rezultatele tratamentului tuberculozei sensibile ar putea fi mai modeste în unele regiuni cu incidență înaltă a tuberculozei datorită diverșilor factori care reduc aderența bolnavului la tratament [427–429].

Una din intervențiile complementare tratamentului antibacterian în tuberculoza sensibilă este administrea de glucocorticoizi (GCS). Aceștia de regulă sunt recomandați în meningita și pericardita tuberculoasă, dar există date care infirmă eficacitatea GCS în pericardita tuberculoasă [430]. O altă medicație complementară este piridoxina (vitamina B6) recomandată pentru prevenirea neuropatiei periferice, descrisă în 2% dintre toate cazurile de utilizare a izoniazidei [420].

Posibilitatea reducerii duratei tratamentului în tuberculoza sensibilă, cu păstrarea ratei înalte de vindecare, este unul dintre obiectivele cercetărilor la ora actuală. În acest sens sunt evaluate scheme terapeutice care ar include medicamente cu potențial de amplificare efectului de sterilizare. Astfel, substituirea în schema clasică 2HREZ/4HR a rifampicinei cu rifapentină și a etambutolului cu moxifloxacină ar putea să permită reducerea duratei de tratament de la 6 la 4 luni [431]. În același timp, substituirea în schema clasică doar a rifampicinei cu rifapentină, cu o durată totală a tratamentului de 4 luni, duce la rezultate terapeutice inferioare. La fel, reducerea duratei tratamentului la 4 luni prin substituirea în schema clasică a izoniazidei sau etambutolului cu fluorochinolone (moxifloxacină sau gatifloxacină) este asociată cu un risc crescut de recidive, deși ar putea fi eficientă la bolnavii cu sarcină bacilară redusă [432]. La ora actuală se află în desfășurare studii care evaluează eficacitatea în tuberculoza

## DOZELE MEDICAMENTELOR ANTITUBERCULOASE

Medicamentul	Calea de administrare	Doza la adulți	Doza la copii	Corecția în insuficiența renală	Corecția în afectare hepatică
<b>Isoniazida</b>	<i>per os</i> sau <i>i. v.</i>	5 mg/kg o dată, zilnic	7-15 mg/kg o dată, zilnic	nu necesită ajustare	nu necesită ajustare în afectare ușoară sau moderată
<b>Rifampicina</b>	<i>per os</i> sau <i>i. v.</i>	10 mg/kg o dată, zilnic	10-20 mg/kg o dată, zilnic	nu necesită ajustare	nu necesită ajustare în afectare ușoară sau moderată
<b>Pirazinamida</b>	<i>per os</i> sau <i>i. v.</i>	25 mg/kg o dată, zilnic	30-40 mg/kg o dată, zilnic	1500-200 mg o dată, 3 ori pe săptămână	administrare cu precauție
<b>Etambutol</b>	<i>per os</i> sau <i>i. v.</i>	15-25 mg/kg o dată, zilnic	15-25 mg/kg o dată, zilnic	15-25 mg/kg o dată, 3 ori pe săptămână	nu necesită ajustare
<b>Levofloxacină</b>	<i>per os</i> sau <i>i. v.</i>	750-1000 mg o dată, zilnic	15-20 mg/kg o dată, zilnic	750-1000 mg, trei ori pe săptămână	rareori se asociază cu hepatotoxicitate
<b>Moxifloxacină</b>	<i>per os</i> sau <i>i. v.</i>	400-800 mg o dată, zilnic	10-15 mg/kg o dată, zilnic	nu necesită ajustare	nu necesită ajustare în afectare ușoară sau moderată

<b>Linezolid</b>	<i>per os</i> sau <i>i.v.</i>	600 mg o dată, zilnic	până la 15 kg - 15 mg/ kg o dată, zilnic; peste 15 kg – 10-12 mg/kg o dată, zilnic	nu necesită ajustare	rareori se asociază cu hipertransamina- zemie
<b>Bedachilina</b>	<i>per os</i>	400 mg într- pri- ză, zilnic primele 2 săptămâni, ur- mate de 200 mg 3 ori pe săptămână	Până la 30 kg - 200 mg zilnic primele 2 săptă- mâni, ulterior 100 mg 3 ori pe săptămână; peste 30 kg similar adulților	nu necesită ajustare	nu necesită ajustare în afectare ușoară sau moderată
<b>Clofazemina</b>	<i>per os</i>	100 mg o dată, zilnic	2-5 mg/kg o dată, zilnic	nu necesită ajustare	se va utiliza cu precauție, s-ar putea reduce doza în hepa- topatie severă
<b>Cicloserina sau Terozidona</b>	<i>per os</i>	750 mg o dată, zilnic	15-20 mg/kg o dată, zilnic	750 mg, 3 ori pe săptămână	nu necesită ajustare
<b>Delamanid</b>	<i>per os</i>	100 mg 2 ori, zilnic	20-34 kg - 50 mg de 2 ori zilnic; peste 34 kg - similar adulților	nu este recomandat	nu este recomandat în afectare moderată sau severă
<b>Imipenem / cilastatină</b>	<i>i.v.</i>	1000 mg 2-3 ori, zilnic; cilastatina în combinație fixă	nu se administrează până la vârsta de 15 ani	500 mg 2 ori, zilnic	rareori se asociază cu hipertransamina- zemie
<b>Meropenem</b>	<i>i.v.</i>	1000-2000 2-3 ori, zilnic	20-40 mg/kg per doză, 3 ori pe zi	se va administra după dializă	nu necesită ajustare

<b>Amikacina</b>	<i>i.m.</i> sau <i>i.v.</i>	15 mg/kg o dată, 5-7 zile pe săptămână, sau 3 ori pe săptămână după conversia culturii; doza zilnică maximă 1,0g	15 mg/kg o dată, 5-7 zile pe săptămână, sau 3 ori pe săptămână după conversia culturii; doza zilnică maximă 1,0g	nu se recomandă la majoritatea bolnavilor; în cazuri selecte se administrează după hemodializă, 2-3 săptămâni	nu necesită ajustare
<b>Streptomicina</b>	<i>i.m.</i> sau <i>i.v.</i>	15 mg/kg o dată, 5-7 zile pe săptămână, sau 3 ori pe săptămână după conversia culturii; doza zilnică maximă 1,0g	15 mg/kg o dată, 5-7 zile pe săptămână, sau 3 ori pe săptămână după conversia culturii; doza zilnică maximă 1,0g	nu se recomandă la majoritatea bolnavilor; în cazuri selecte se administrează după hemodializă, 2-3 săptămâni	nu necesită ajustare
<b>Etionamida și proteonamida</b>	<i>per os</i>	750 mg o dată, zilnic	10-15 mg/kg o dată, zilnic	nu necesită ajustare	administrare cu precauție
<b>Acid para-amino salicilic</b>	<i>per os</i> sau <i>i.v.</i>	per os 4,0 g 3 ori pe zi; 12,0 g o dată, zilnic	100-150 mg/kg per administrare 2 ori, zilnic	nu necesită ajustare	administrare cu precauție

sensibilă a schemelor de tratament de o durată redusă cu aplicarea pretomanidului și/sau bedachilinei sau a dozelor mari de rifampicină [433–435].

### **Tratamentul tuberculozei cu germeni mono- sau polirezistenți la izoniazidă, dar sensibili la rifampicină**

Deși cu importante variații regionale, patternul care asociază rezistența față de izoniazidă cu sensibilitatea la rifampicină este considerat a fi cel mai frecvent tip de rezistență la nivel global [436]. O perioadă îndelungată tratamentului acestor cazuri de tuberculoză includea administrarea rifampicinei, pirazinamidei și etambutolului cu sau fără izoniazidă pentru o durată variabilă de la 6 la 12 luni [437]. În ultima perioadă mai multe meta-analize au confirmat utilitatea includerii în tratamentul tuberculozei rezistente la izoniazidă (TBHR) a fluorochinolonei [438, 439]. Administrarea schemelor care includ fluorochinolone se asociază cu o rată mai înaltă a succesului terapeutic (aOR 2,8; 95% CI 1,1-7,3) mortalitate mai mică (aOR 0,4; 95% CI 0,2-1,1) și reduce riscul dezvoltării rezistenței la rifampicină (aOR 0,10; 95% CI 0,01-1,2). Astfel, schema care include R, Z, E și levofloxacină (Lfx) pentru o durată de 6 luni este de elecție în tratamentul TBHR [440]. Recomandarea levofloxacină și nu a altor fluorochinolone este mai mult determinată de ”caracterul mai studiat” al acesteia în comparație cu moxifloxacină. Un element indispensabil anterior inițierii tratamentului cu REZLfx este excluderea rezistenței la rifampicină, testele rapide moleculare fiind de preferat în acest sens. De asemenea, la indicarea REZLfx este de binevenită excluderea rezistenței față de fluorochinolone și eventual Z. Tratamentul empiric cu REZLfx nu este rațional și trebuie evitat [437]. La bolnavii la care rezistența față de izoniazidă este confirmată după administrarea tratamentului cu schema standard 2HREZ/4HR pe parcursul unei durate semnificative (mai mult de 4 săptămâni) decizia despre includerea Lfx ar putea fi nerațională [440]. Aceasta în special considerând faptul că adăugarea în schema terapeutică a unui singur medicament se asociază cu riscul sporit de selecție a tulpinii rezistente față de medicamentul respectiv. În asemenea cazuri ar putea fi mai argumentată administrarea schemei inițiale (2HREZ/4HR) pentru o perioadă de până la 12 luni, eventual cu doze crescute ale rifampicinei [441]. Aceeași abordare ar putea fi adoptată în cazul polirezistenței față de izoniazidă și fluorochinolone.

## **Tratamentul tuberculozei cu germeni monorezistenți la rifampicină**

Cercetările privitor la opțiunile de tratament în tuberculoza rifampicin monorezistentă lipsesc. Considerând semnificația majoră a rifampicinei pentru vindicarea tuberculozei, cazurile rifampicin mono- sau polirezistente trebuie abordate similar cazurilor de tuberculoză cu rezistență multiplă (MDR), dar cu includerea izoniazidei în schema de tratament [440]. La fel, trebuie subliniată importanța critică a excluderii rezistenței la izoniazidă. În același timp, studiile mai vechi confirmă rata înaltă de vindecare a tuberculozei rifampicin monorezistente, după 9 luni de tratament cu izoniazidă, pirazinamidă și streptomycină. Considerând că tratamentul îndelungat cu streptomycină nu mai este agreat ar putea fi rezonabil o schemă de tratament care ar include medicamentele din grupul A de medicamente pentru tuberculoza rezistentă, plus izoniazidă pentru o durată de 9 luni. În același timp, pot fi găsite publicații unice care insistă asupra unor diferențe dintre tuberculoza rezistentă la rifampicină și tuberculoza MDR cu implicații asupra abordării terapeutice. În special este raportată o rată mai mare a mutațiilor care conferă rezistență scăzută printre cazurile de tuberculoză rifampicin mono- sau polirezistente [442].

## **Tratamentul tuberculozei cu germeni cu rezistență multiplă sau rezistență extinsă la medicamente**

Tradițional tratamentul tuberculozei MDR era caracterizat printr-o durată îndelungată (18-24 luni), număr mare de medicamente administrate, toxicitate sporită și rată modestă a succesului terapeutic (50-60%) [75, 443]. Timp îndelungat una dintre cauzele de bază a acestor neajunsuri a fost lipsa antibacterienelor cu acțiune bactericidă și sterilizatoare comparabilă cu cea a izoniazidei și rifampicinei, față de ultimele tulpinile micobacteriene MDR fiind rezistente. În prezent există mult optimism privitor la creșterea succesului terapeutic cât și reducerii duratei tratamentului în tuberculoza MDR. Acesta este generat inclusiv de identificarea și implementarea în practica clinică a medicamentelor antituberculoase noi (bedachilina, pretomanidul, delamanidul), confirmarea efectului antituberculos pentru unele antibacteriene mai vechi (linezolidul) și identificarea de combinații terapeutice noi dintre aceste medicamente. Astfel, utilizarea în tratamentul tuberculozei MDR a antibioticilor precum bedachilina a permis îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor tratamentului antituberculos atât în studiile randomizate cât și în practica clinică asigurând vindecarea,



Tabelul 9.3

# PROFILUL REZISTENȚEI GENOTIPICE FAȚĂ DE IZONIAZIDĂ ȘI RIFAMPICINĂ\*

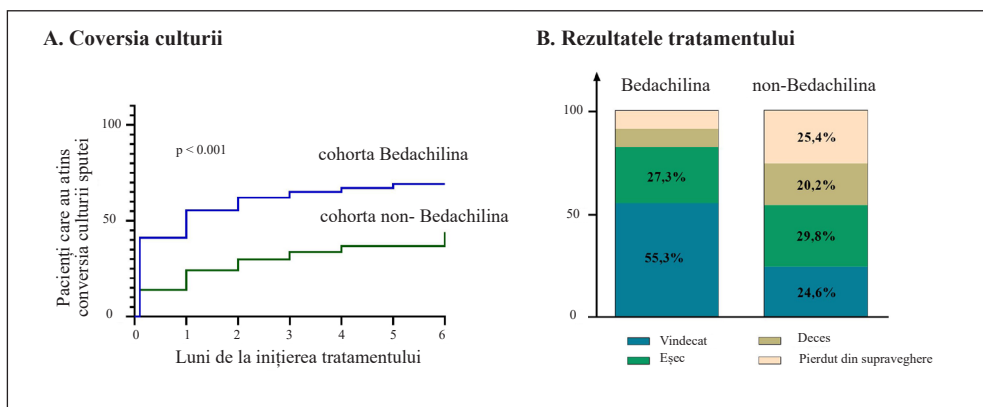
Rezultatele testelor de hibridizare liniară - LPA (Line Probe Assay)	n	%
Numărul total de teste valide	4570	-
Isoniazida sensibilă, Rifampicina sensibilă	1213	26,5
Isoniazida rezistentă, Rifampicin sensibilă	521	11,4
Isoniazida sensibilă, Rifampicin rezistentă	198	4,3
Isoniazida rezistentă, Rifampicin rezistentă (MDR)	2638	57,7
Isoniazida rezistentă în tulpinile MDR		
katG 315T fără mutații cunoscute în inhA	883	33,5
inhA 8C sau 8A sau 15T sau 16G fără mutații cunoscute în katG	20	0,7
katG 315T+ inhA 8C sau 8A sau 15T sau 16G	1440	54,6
MDR fără mutații cunoscute în katG sau inhA <sup>#</sup>	295	11,2
Rifampicin rezistentă în tulpinele MDR		
rpoB 531L	1995	75,6
rpoB 526Y	24	0,9
rpoB 526D	5	0,2
rpoB 516V	66	2,5
mutații multiple în rpoB	49	1,9
MDR fără mutații cunoscute în rpoB <sup>#</sup>	499	18,9

# - tulpinile MDR, definite în baza rezultatelor LPA, cu lipsa semnalului în probele mutante și cu lipsă a semnalului cel puțin într-o probă sălbatică.

\* - Au fost apreciate spectrul mutațiilor în tulpinilor *M. tuberculosis* MDR în Republica Moldova, 2015-2016, a fost aplicat testul Hain MTBDR plus v2.

inclusiv a bolnavilor cu rezistență extinsă și istoric de eșecuri repetate ale tratamentului antituberculos (Figura 9.1) [444–446].

Rezultatele unor studii clinice din ultima perioadă (NixTB, Zenix, TB-PRACTECAL) au determinat ca, în prezent, recomandarea de bază pentru tratamentul tuberculozei MDR să fie schema scurtă care include bedachilina, pretomanidul și linezolidul (BPaL), eventual complementate cu moxifloxacină (BPaLM) [447, 448]. Durata tratamentului în acest caz este redus la doar 6 luni. Schema este recomandată pentru toți bolnavii adulți ( $\geq 15$  ani) cu tuberculoză MDR. Neadministrarea anterioară a acestor medicamente pentru o durată mai mare de o lună este o condiție de eligibilitate a bolnavului. Pentru a decide privitor la posibilitatea includerii moxifloxacinei anterior inițierii schemelor BPaLM este binevenită testarea sensibilității față de fluorochinolone printr-o metodă moleculară rapidă. Imposibilitatea excluderii în prealabil a rezistenței și față de alte medicamente din schema de tratament impune administrarea empirică a acestora. În aceste condiții sunt rezonabile îngrijorările privitor la multiplicarea rezistenței, în cazul aplicării empirice a acestei scheme standard,



**Figura 9.1** Rezultatele tratamentului la bolnavii cu tuberculoză MDR care au primit scheme de tratament cu și fără de bedachilină administrate în condițiile programului național de control al tuberculozei în Republica Moldova.

Examinează două cohorte a câte 114 pacienți cu tuberculoză pulmonară MDR (cohorta Bedachilina și cohorta non-Bedachilina), care au inclus respectiv toți bolnavii care au inițiat tratamentul cu bedachilina ca parte a schemei terapeutice în perioada 2016-2018 în Republica Moldova și bolnavii comparabili fără de bedachilina în schema de tratament, selectați prin aplicarea scorului de propensiune în baza parametrilor epidemiologici, demografici și clinici.

# CLASIFICAREA OMS A MEDICAMENTELOR UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI MDR

	Medicamente
<b>Grupul A</b> se includ toate trei medicamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- levofloxacină sau moxifloxacină</li> <li>- bedachilina</li> <li>- linezolid</li> </ul>
<b>Grupul B</b> se include unul sau ambele medicamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- clofazimina</li> <li>- cicloserina sau tirezidona</li> </ul>
<b>Grupul C</b> sunt selectate când medicamentele din grupurile A și B nu sunt suficiente pentru a forma schema de tratament	<ul style="list-style-type: none"> <li>- etambutol</li> <li>- delamanid</li> <li>- pirazinamida</li> <li>- imepinem/cilastatină sau meropenem</li> <li>- amikacina sau streptomicina</li> <li>- etionamida sau proteonamida</li> <li>- acidul para-amino salicilic</li> </ul>

în zonele geografice unde tulpinile MDR se caracterizează prin rezistență adițională inclusiv la bedaquilină și linezolid [449, 450].

Alternativ schemelor BPaL poate fi utilizată o altă schemă standard care include pe parcursul primelor 4-6 luni Bdq, Lfx /Mfx, Eth, E, Z, Clf și H (doze mari), urmate de 5 luni de Lfx /Mfx, Clf, E, Z [443, 447]. Istoric schema a fost cunoscută ca schema "mai scurtă" sau schema Bangladesh. Aceasta inițial în loc de bedachilina conținea o aminoglicozidă injectabilă, iar fluorochinolona de elecție era gatifloxacină [451]. În baza studiilor ulterioare preparatul injectabil a fost substituit cu bedachilina, iar levo- sau moxifloxacină au înlocuit gatifloxacină. La fel, etionamida ar putea fi substituită cu linezolid administrat pentru o durată de două luni [452, 453]. Condițiile de eligibilitate includ lipsa expunerii anterioare față de medicamentele incluse în schemă precum și excluderea prealabilă a rezistenței la fluorochinolone. Similar cu schemele BPaL trebuie comentat riscul sporit de selectare a tulpinilor rezistente asociat

tratamentului empiric cu aceste scheme în zonele cu rezistențe adițională a tulpinilor MDR de *M. tuberculosis*. Tot în acest context trebuie remarcată inutilitatea includerii empirice a dozelor mari de izoniazidă în tratamentul tuberculozei rezistente, cel puțin în zona europeană a OMS. Aceasta datorită numărului minimal de tulpini de *M. tuberculosis* cu rezistență la izoniazidă determinată de mutații în gena *inhA*, asociată cu nivel redus de rezistență față de izoniazidă, care potențial ar putea fi depășită prin administrarea dozelor mari de medicament ( $\geq 15$  mg/kg) (Tabelul 9.3) [454, 455].

Pacienții neeligibili pentru schemele scurte de tratament ar trebui să urmeze un tratament individualizat, ajustat conform profilului de rezistență la medicamente. În acest caz schema trebuie să includă cel puțin 4 medicamente antituberculoase până la atingerea conversiei sputei. Includerea a cel puțin 5 medicamente antituberculoase la fel pare a fi o opțiune rezonabilă [456]. La selectarea medicamentelor care urmează a fi incluse în schema de tratament se dă prioritate preparatelor din grupul A al medicamentelor anti MDR, urmate de cele din grupul B și C (Tabelul 9.4) [443]. Astfel este de preferat includerea a celor 3 medicamente din grupul A plus unul de grupul B (pentru a avea patru medicamente în total). În cazul rezistenței față de medicamentele din grupul A schema este completată cu medicamente din grupul B, iar în caz de neeligibilitate și a acestora sunt selectate medicamentele din grupul C [457]. Durata totală a tratamentului cu o astfel de schemă constituie 18 luni. Durata îndelungată a medicației în acest caz reprezintă dezavantajul major al abordării individualizate în selectarea schemei de tratament în tuberculoza MDR, în special în lumina datelor privitor la obținerea vindecării cu schemele BPaL administrate timp de 6 luni. Durata îndelungată este condiționată de lipsa unui marker fidel care ar obiectiviza ”sterilizarea” focarului de infecție și ar exclude riscul de recidivă a bolii. Identificarea unor astfel de markeri ar permite individualizarea nu doar a spectrului de medicamente prescrise, dar și a duratei tratamentului.

## Tratamentul chirurgical

Aplicarea în a doua jumătate a secolului XX a antibioticelor antituberculoase a redus dramatic rolul chirurgiei în tratamentul tuberculozei, vindecarea prin tratament farmacologic fiind posibilă la majoritatea bolnavilor. Astfel, chirurgia a fost de regulă rezervată fie rezolvării unor complicații acute cu risc vital fie menajării sechelelor posttuberculoase avansate. Interesul față de intervențiile chirurgicale ca metodă de tratament al tuberculozei a revenit

Tabelul 9.5

## INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicații pentru tratamentul chirurgical în tuberculoză	Contraindicații pentru tratamentul tuberculos în tuberculoză
<p><b>Absolute</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoragie pulmonară masivă</li> <li>- Pneumotorax spontan tensionat</li> </ul> <p><b>Urgente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progresarea tuberculozei, pe fondal de tratament medicamentos corect</li> <li>- Hemoptizii recurente care nu pot fi oprite prin alte metode</li> </ul> <p><b>Relative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cavități pulmonare localizate la bolnavi cu expectorație persistentă a <i>M. tuberculosis</i></li> <li>- Tuberculoză MDR/XDR cu eșec al tratamentului farmacologic</li> <li>- Complicații și sechele ale tuberculozei: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pneumotorace spontan</li> <li>▪ Piopneumotorace</li> <li>▪ Empiem pleural</li> <li>▪ Fistulă bronhopleurală</li> <li>▪ Aspergilom</li> <li>▪ Fistula ganglio-bronșică</li> <li>▪ Bronholiți</li> <li>▪ Pahipleurită</li> <li>▪ Stenoze ale arborelui traheo-bronșic</li> <li>▪ Bronșectazii simptomatice, localizate</li> </ul> </li> <li>- Complicații ale intervențiilor chirurgicale anterioare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cavități bilaterale extinse</li> <li>- Funcție pulmonară redusă (VEMS sau/și DLCO postoperator prezis &lt; 60%)</li> <li>- Cord pulmonar decompensat (III-IV NYHA)</li> <li>- IMC sub 40-50% din valoarea normală</li> <li>- Comorbidități severe (diabet decompensat, insuficiență renală ciroză hepatică decompensată)</li> <li>- Tuberculoză activă de bronh</li> </ul>

odată cu amplificarea numărului de cazuri de tuberculoză MDR [458]. Meta-analizele efectuate în baza cohortelor de bolnavi selectați cu tuberculoză MDR demonstrează creșterea importantă a șanselor de vindecare la complementarea tratamentului farmacologic cu cel chirurgical (OR 2,62; 95% CI, 1,94-3,54) [459]. La interpretarea acestor date trebuie ținut cont de comparabilitatea doar parțială a bolnavilor de tuberculoză supuși tratamentului chirurgical versus cei tratați doar farmacologic, cei din urmă ar putea fi noneligibili pentru chirurgie datorită unei boli prea avansate. Tot în acest context trebuie reamintit faptul că aceste rezultate au fost generate până la introducerea în practică a noilor medicamente antituberculoase.

Obiectivele generale ale intervenției chirurgicale la bolnavii de tuberculoză sunt de a înlătura focarul de infecție, a rezolva complicațiile cu risc vital și de a crește șansele de vindecare. Cu toate că există o listă formală de indicații și contraindicații pentru tratamentul chirurgical al tuberculozei (Tabelul 9.5) decizia privitor la oportunitatea tratamentului chirurgical trebuie să fie luată individualizat în cadrul consiliilor multidisciplinare [460]. Succesul intervenției chirurgicale este foarte mult condiționat de dexteritățile echipei chirurgicale și calitatea îngrijirilor pre- și postoperatorii. Timpul optim pentru intervenție este decis din perspectiva evoluției clinice a bolii. În varianta ideală, intervenția chirurgicală ar trebui efectuată după obținerea conversiei microbiologice a sputei, însă, în condițiile când aceasta nu este posibil și în lipsa indicațiilor vitale, o perioadă premergătoare de circa 3 luni de tratament antibacterian este recomandată. Intervențiile cele mai frecvente sunt rezecțiile anatomice și pulmonectomiile. Toracoplastia poate fi o opțiune când rezecția pulmonară este contraindicată. Chirurgia minim invazivă, inclusiv cea robotic asistată, poate ameliora semnificativ evoluția postoperatorie a pacienților [461].

## **Tratamentul tuberculozei la bolnavii cu comorbidități**

### **Infecția HIV**

Schemele de tratament la bolnavii de tuberculoză care trăiesc cu HIV sunt similare celor utilizate la persoanele fără HIV [420, 443, 456]. Excepție sunt pacienții care nu primesc TARV (tratament antiretroviral), în cazul lor fiind rezonabilă extinderea duratei tratamentului. Provocarea majoră a co-tratamentului celor două infecții este dată de interacțiunile dintre medicamentele utilizate, care pot determina creșterea toxicității sau reducerea eficacității

**INTERACȚIUNILE DINTRE MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE ȘI MEDICAȚIA  
ANTIRETROVIRALĂ**

**Tabelul 9.6**

	Rifampicina	Rifabutina	Rifapentina	Aminoglicozide	Etionamida sau PAS	Linezolid	Bedachilina
<b>NNRTIs</b> <b>Nevirapina</b> <b>Efavirenz</b>	interacțiuni semnificative, nu se pot administra concomitent	interacțiuni posibile, ar putea necesita corecția dozelor	-	-	poate crește hepatotoxicitatea	-	-
	interacțiuni posibile, ar putea necesita corecția dozelor	interacțiuni posibile, necesită corecția dozelor	interacțiuni posibile, dar modificarea dozelor de regulă nu este necesară	-	-	-	reduce concentrația bedachilinei
<b>NRTIs</b>	nu sunt interacțiuni importante, excepție tenofovirul	nu sunt interacțiuni importante, excepție tenofovirul	nu sunt interacțiuni importante, excepție tenofovirul	utilizarea concomitentă cu tenofovir poate crește nefrotoxicitatea	-	utilizarea concomitentă cu zidovudină crește riscul mielosupresiei	-
	interacțiuni semnificative, nu se pot administra concomitent	interacțiuni posibile, necesită reducerea dozei de rifabutină	interacțiuni semnificative, nu se pot administra concomitent	-	-	-	-
<b>ICCR5</b>	interacțiuni posibile, necesită corecția dozelor	nu sunt interacțiuni importante	interacțiuni posibile, ar putea necesita corecția dozelor	-	-	-	-

NNRTIs - inhibitorii nonnucleozidici ai reverstranscriptazei, NTRIs - inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei, Pls - inhibitorii de protează, CCR5 – inhibitorii receptorilor C-C tip 5.

terapeutice (Tabelul 9.6). Eficacitatea medicației în aceste cazuri poate scădea din motivul reducerii concentrației serice a medicamentelor, dar eventual și din malabsorbție. Din această perspectivă la bolnavii cu coinfecție tuberculoză/HIV este indicată monitorizarea concentrației serice a medicamentelor (MCM).

Bolnavii aflați pe TARV la momentul diagnosticării tuberculozei trebuie să continue tratamentul antiretroviral care necesită a fi revizuit din perspectiva interacțiunilor medicamentoase. La bolnavii HIV, care nu administrează TARV în momentul diagnosticării tuberculozei, medicația antiretrovirală trebuie inițiată nu mai târziu de 8 săptămâni de la începerea tratamentului antituberculos, iar la cei cu  $CD_4^+ < 50 \text{ c/mm}^3$  chiar în primele 2 săptămâni. Inițierea precoce se asociază cu reducerea mortalității la acești bolnavi [462].

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) poate complica evoluția coinfecției tuberculoză/HIV [463]. Aceasta presupune o reacție hiperinflamatorie împotriva infecțiilor oportuniste (tuberculoza în cazul nostru) secundară recuperării imunologice determinate de TARV, dezvoltată după câteva săptămâni de tratament antiretroviral. Clinic aceasta se exprimă prin agravarea semnelor clinico-biologice și imagistice la bolnavii cu tuberculoză cunoscută sau prin demascarea simptomelor bolii la cei cu boală subclinică [464]. Diagnosticul de IRIS la bolnavii de tuberculoză impune excluderea altor infecții oportuniste și a rezistenței față de medicamentele antituberculoase utilizate. Tratamentul IRIS include medicație antiinflamatorie, inclusiv corticosteroizi în cazurile grave [465].

## **Diabetul zaharat**

De regulă componența și durata schemelor de tratament antituberculos la bolnavii cu diabet zaharat sunt similare cu cele la bolnavii fără de această comorbiditate [420, 443, 456]. În același timp, la unii bolnavi cu diabet s-ar putea înregistra reducerea nivelului seric al medicamentelor antituberculoase, motiv din care MCM ar fi recomandată și în această categorie de pacienți [466]. Considerând inaccesibilitatea MCM în majoritatea centrelor medicale uneori este recomandată extinderea empirică a duratei tratamentului antituberculos la bolnavii cu diabet [467].

Controlul glicemic optimal se asociază cu o conversie microbiologică mai rapidă și rezultate mai bune ale tratamentului tuberculozei [468]. În acest scop sunt de preferat insulina și metformina care sunt absolvite de interacțiuni semnificative cu medicația antituberculoasă și în special cu rifampicina [469].



La fel, există și opinii în favoarea trecerii tuturor bolnavilor cu diabet zaharat pe insulină, cel puțin pe parcursul primelor două săptămâni de tratament antituberculos. Aceasta datorită faptului că rifmapičina ar putea spori efectul hipoglicemiant al metforminei [470]. În același timp, a fost descrisă asocierea dintre utilizarea metforminei și reducerea mortalității la bolnavii de tuberculoză, astfel că, aceasta ar putea fi aplicată în calitate de tratament adjuvant [471]. De menționat că rifampicina reduce nivelul seric al derivaților de sulfoniluree, iar efectul asupra agonștilor receptorilor GLP-1 și a inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 sunt studiate doar parțial.

## **Hepatopatiile cronice**

La capitolul tratamentului tuberculozei la bolnavii cu hepatopatii cronice complicate cu insuficiența funcției hepatice trebuie menționată lipsa unei abordări unificate. Aceasta datorită lipsei datelor inechivoce privitor la asocierea dintre gradul afectării hepatice și riscul efectului hepatotoxic al medicației antituberculoase [472]. Astfel, deși conceptul general al tratamentului antituberculos la pacienții cu hepatopatii cronice presupune că o dată cu progresarea disfuncției hepatice ar trebui redus numărul de medicamente hepatotoxice, abordarea individuală bazată pe monitorizarea clinică și de laborator rămâne a fi recomandarea cheie [473].

Într-o formulare din cele mai generale schema de tratament în tuberculoza sensibilă la bolnavii cu insuficiență hepatică în stadiul Child-Pugh A nu trebuie să conțină mai mult de două antituberculoase hepatotoxice (H, R), la cei în stadiul Child-Pugh B este recomandată includerea a nu mai mult de un medicament hepatotoxic (de preferat rifampicina) și la cei cu Child-Pugh C se va evita utilizarea medicamentelor antituberculoase cu efect hepatotoxic [420, 473]. Cu toate acestea, unele recomandări admit administrarea rifampicinei și la bolnavii din categoria Child-Pugh C. Excluderea din tratamentul antituberculos a pirazinamidei și rifampicinei impune prelungirea empirică a duratei tratamentului până la 9 și 18 luni respectiv. Medicamente hepatic "inofensive" sunt considerate etambutolul, fluorochinolonele, aminoglicozidele, cicloserina, linozeolidul, delamanidul, parțial bedachilina. Din combinații ale acestora este construită schema de tratament în cazul tratamentului bolnavilor cu afectare a funcției hepatice și tuberculoză MDR.

Revoluționarea în ultima perioadă a tratamentului antiviral pentru hepatita virală C, prin introducerea antiviralelor cu acțiune directă (DAAs), a ridicat

întrebarea privitor la posibilitatea administrării concomitente a tratamentului antituberculos și cel pentru hepatită. Datele cunoscute la ora actuală derivă din cohorte observaționale și sugerează securitatea și eficacitatea coadministrării a celor două terapii [474, 475].

### **Boală cronică renală**

Per general tratamentul tuberculozei la bolnavii cu boală cronică renală (BCR) este caracterizat printr-o rată mai mare a reacțiilor adverse la medicamente și mortalitate mai înaltă [476]. Schema de tratament în tuberculoza sensibilă la acești bolnavi este cea standard 2HREZ/4HR. În același timp, dozele de E și Z necesită ajustare la bolnavii cu *clearance*-ul creatininei sub 30 ml/min. La pacienții pe hemodializă E și Z se vor administra de 3 ori pe săptămână (nu zilnic), după ședințele de hemodializă. Excepție sunt pacienții pe hemodializă peritoneală, la care medicamentele se administrează zilnic, iar E este substituit cu o fluorchinolonă (*clearance* redus) [477]. Dintre medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei MDR necesită ajustarea dozei aminoglicozidele, levofloxacină, cicloserina, carbapenemii. În același timp moxifloxacină, etionamidă, PAS, bedachilina și clofazimina pot fi administrate fără de precauții speciale [420]. Aplicarea delamanidului și pretomanidului la bolnavii cu BCR și tuberculoză nu a fost pe deplin studiată.

### **Transplantul de organe**

Tratamentul tuberculozei la pacienții cu transplant de organe solide este complicată de interacțiunile farmacologice și toxicitatea mai frecventă a medicamentelor antituberculoase, de rînd cu incertitudinile privind durata optimală a tratamentului [478].

În tuberculoza sensibilă de regulă este prescrisă schema de tratament standard. Cu toate acestea utilizarea rifampicinei duce la reducerea concentrației plasmatice a tacrolimusului, sirolimosului și ciclosporinei la fel și a micofenolatului și corticosteroizilor utilizați în tratamentul imunosupresiv post transplant [421]. Astfel, ar putea fi necesară creșterea de 2-5 ori a dozelor medicamentelor imunosupresive. Rifabutina reduce mai puțin sever concentrația imunosupresantelor și ar putea substitui rifampicina în schema de tratament. Există date privitor la aplicarea schemei standard fără de includerea rifampicinei, dar cu o prelungire a duratei de tratament până la 18 luni [479]. În lipsa

studiilor randomizate eficacitatea acestei medicații este chestionabilă. La fel, unii experți optează pentru extinderea inclusiv a duratei schemei standard până la 7 - 10 luni.

De menționat că la bolnavii de tuberculoză cu transplant de organe solide există posibilitatea unei reacții paradoxale, secundar inițierii tratamentului antituberculos, similară IRIS descris la bolnavii HIV [480]. Acesta a fost observat în până la 14% dintre bolnavii cu transplant tratați pentru tuberculoză [481]. Cu toate acestea, nu au fost descrise asocieri semnificative a pentru această reacții cu gradul de reducere a imunosupresiei sau numărul dozelor de medicamente imunosupresive administrate.

### **Tratamentul tuberculozei la gravide**

Fără tratament tuberculoza în graviditate crește riscul mortalității materne și fetale, a greutății reduse a nou născutului, nașterii premature și transmiterii infecției tuberculoase la copil [482]. În același timp, unele preparate antituberculoase ar putea avea efect toxic sau teratogen asupra fătului. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, riscurile asociate tratamentului antituberculos sunt mai mici decât beneficiile oferite de tratament atât mamei cât și nou născutului [483]. Tratamentul standard pentru tuberculoza sensibilă (2HREZ/4HR) este considerat inofensiv și trebuie inițiat la toate gravidele bolnave de tuberculoză cu sensibilitate dovedită [420].

Tratamentul gravidelor cu tuberculoză MDR reprezintă o adevărată provocare astfel că schemele terapeutice trebuie decise în consilii de experți considerând beneficiile și riscurile asociate. Majoritatea medicamentelor utilizate în tuberculoza MDR aparțin clasei de siguranță C (izoniazida, rifampicina, pirazinamida, fluorochinolonele, etionamida, cicloserina, clofazimina) sau D (amikacina) [483]. Mai multe grupuri de experți sunt de părerea că atunci când este posibil medicația anti-MDR trebuie să fie evitată în primul trimestru de graviditate [484]. Considerând nivelul extrem de redus de secreție a medicamentelor antituberculoase în laptele matern, tuberculoza nu este considerată o contraindicație pentru oprirea alăptării [420].

### **Renunțarea la fumat**

Fumatul are un efect negativ dovedit asupra rezultatelor tratamentului atât în tuberculoza sensibilă cât și în cea MDR. În special este vorba despre

reducerea ratei și întârzierea conversiei sputei precum și dublarea riscului de deces [485]. În același timp, studiile privitor la impactul renunțării la fumat în mare parte lipsesc, deși publicațiile existente sugerează potențialul efect pozitiv al renunțării la fumat la bolnavii de tuberculoză [486, 487]. La fel, rămân incerte intervențiile optime de renunțare la fumat la bolnavii de tuberculoză. Cu toate acestea renunțarea la fumat trebuie activ încurajată la bolnavii de tuberculoză [488].

## **Reabilitarea pulmonară**

Pacienții vindecați de tuberculoză pulmonară atât sensibilă dar în special cea MDR pot rămâne cu importante sechele pulmonare date de fibroză, bronșectazii și calcinate care pot afecta semnificativ funcția pulmonară, cauzând dizabilitate și reducerea calității vieții [489]. Acești bolnavi ar putea beneficia de includerea în programele de reabilitare pulmonară [490]. Astfel de programe includ exerciții fizice generale, gimnastică respiratorie, suport psihologic, terapie comportamentală orientată spre modificarea unor obiceiuri nocive. Mai mult ca atât, existența disfuncției pulmonare la mulți pacienți cu tuberculoză deja la momentul diagnosticării bolii sugerează introducerea intervențiilor de reabilitare cât de curând posibil pe parcursul tratamentului tuberculozei [491]. În același timp, nu există studii randomizate care ar obiectiviza și cuantifica impactul intervențiilor de reabilitare asupra foștilor bolnavi de tuberculoză sau a rezultatelor tratamentului, datele existente la moment fiind în mare parte obținute din cohorte observaționale [492]. Astfel, puținele recomandări existente la ora actuală sunt bazate pe opinii ale experților și transpunerea rezultatelor din studiile obținute pe bolnavi cu alte patologii [493].

## **Tratamentul paliativ**

Din nefericire în cazul unor bolnavi de tuberculoză cu rezistență multiplă și extinsă ar putea fi înregistrat eșecul tuturor mijloacelor terapeutice existente. Astfel, măsurile de suport paliativ ar trebui să fie prevăzute de oricare dintre programele de control al tuberculozei [494]. Aceste îngrijiri ar putea fi oferite la domiciliu sau în cadrul unei instituții medicale de tip ospiciu. În oricare dintre aceste două opțiuni este obligatorie asigurarea măsurilor de control al infecției. Abordarea multidisciplinară pentru controlul simptomelor și reducerea suferinței este esențială [458].

## **Consiliile medicale**

Managementul clinic al bolnavilor de tuberculoză cu toate componentele sale precum selectarea sau modificarea schemei de tratament, deciderea duratei tratamentului sau a necesității intervenției chirurgicale implică decizii complexe în special în cazul bolnavilor cu tuberculoză MDR. Din acest motiv frecvent se insistă asupra faptului ca deciziile privitor la toate componente actului medical în cazurile de tuberculoză MDR să fie luate în cadrul unui consiliu compus din medici pneumologi cu experiență în tratamentul tuberculozei MDR, dar și imagistici, microbiologici, chirurghi [414]. De regulă în țările cu incidență înaltă a tuberculozei astfel de consilii în mod obligator examinează fiecare caz de tuberculoză MDR în momentele de referință pentru managementului clinic al bolnavului. Frecvent astfel de consilii sunt create și în țările cu incidență redusă a tuberculozei, dar consultarea lor ar putea fi nu tocmai obligatorie. La fel, există practica consiliilor internaționale pentru cazurile deosebit de complexe sau pentru situațiile de lipsă a unui atare consiliu la nivel local.

## **Modele de organizare a tratamentului antituberculos**

Convențional pot fi descrise trei modele de organizare a tratamentului bolnavilor de tuberculoză: spitalicesc, ambulatoriu pe baza unei instituții medicale și comunitar [495]. În cazul celui dintâi bolnavii de tuberculoză inițiază tratamentul în spital unde sunt plasați până la obținerea conversiei microbiologice (prin microscopie sau cultură) sau cel puțin până la definirea schemei de tratament, după ce își continuă tratamentul în ambulatoriu. Avantajele principale ale acestui model sunt izolarea bolnavului și prevenirea transmiterii infecției în comunitate precum și posibilitatea supravegherii îndeaproape a bolnavului pe parcursul celei mai critice faze a tratamentului. În cazul modelului de ambulatoriu sau cel comunitar se presupune că indiferent de profilul de rezistență sau statutul microbiologic al bolnavului întreaga cură de medicație, chiar din prima zi a tratamentului, este oferită în ambulatoriu fie în cadrul unei instituții medicale nonspitalicești sau după caz chiar la domiciliul bolnavului de către persoane din comunitate instruite în acest scop. Adoptarea modelelor ambulatorii (instituționalizat sau comunitar) este favorizată de către OMS, care le recomandă pentru implementare de către programele naționale de control al tuberculozei atât la bolnavii cu tuberculoză sensibilă cât și cea MDR [443]. Această recomandare este argumentată de câteva metaanalize care au

demonstrat noninferioritatea rezultatelor tratamentului în ambulatoriu versus cel spitalicesc, îngrijirile în ambulatoriu fiind asociate cu costuri semnificativ mai reduse [496, 497].

Implementarea unui sau altui model de tratament este absolut dependentă de realitățile specifice a fiecărui sistem de sănătate printre care disponibilitatea infrastructurii spitalicești, condițiile de control infecțios, accesul la resursele financiare necesare pentru a acoperi cheltuielile crescute asociate modelului spitalicesc, rata cazurilor severe, disponibilitatea personalului medical, mecanismele de asigurare a aderenței la tratament în ambulatoriu, etc. Un exemplu interesant în acest sens sunt țările din Europa de Est și Asia Centrală, care istoric sunt obișnuite cu spitalizări îndelungate și dispun de o infrastructură care permite spitalizarea unui număr mare de bolnavi, dar în care măsurile de control al infecției sunt frecvent deficiente [498]. Provocările economice prin care trec aceste state pe parcursul ultimelor decenii limitează semnificativ posibilitățile de redresare a acestor deficiențe, fapt care motivează adoptarea tot mai frecventă a modelului ambulatoriu de tratament al tuberculozei [499]. Astfel, că în aceste țări precum și în multe altele asistăm la coexistența în coraport diferit a modelului spitalicesc și a celui de ambulatoriu.

## **Concluzii**

Tratamentul tuberculozei este un domeniu complex în care pe de o parte există progrese importante ce păreau imposibile acum câțiva ani (identificarea de noi medicamente, aplicarea de scheme scurte de tratament), iar pe de altă parte, în care continuă să existe provocări importante precum individualizarea schemei și duratei tratamentului, co-managementul tuberculozei și a comorbidităților, rolul tratamentului chirurgical, toate așteptându-și rezolvarea.

## *Capitolul 10*

# MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI

Considerând durata îndelungată și într-un anumit sens complexitatea terapiei antituberculoase, monitorizarea pe parcursul întregului tratament a eficacității medicației de rând cu observarea aderenței pacientului și identificării eventualelor reacții adverse sunt elemente indispensabile managementului clinic al bolnavilor de tuberculoză. Monitorizarea tratamentului antituberculos se efectuează în baza mai multor parametri microbiologici, clinici, biologici și eventual farmacologici.

## Monitorizarea microbiologică

Monitorizarea microbiologică include examinarea sistematică prin microscopie (colorație Ziehl-Neelsen sau fluorescență ) și/sau cultură la *M. tuberculosis*. Rezultatele acestor teste sunt utilizate în calitate de marker primar, deși surogat, al eficacității tratamentului antituberculos, iar înregistrarea conversiei microbiologice este criteriul de referință pentru decizia privitor la vindecarea bolnavului [500]. Conversia microbiologică definește situația în care la un bolnav cu tuberculoză confirmată bacteriologic au fost obținute consecutiv două culturi negative (sau microscopii - conversie microscopică) la un interval de cel puțin 7 zile dintre cele două examinări [501]. De regulă vindecarea este asumată la atingerea conversiei în tuberculoza sensibilă nu mai târziu de luna a 2-3, iar în cea MDR nu mai târziu de luna a 6-8 de la inițierea tratamentului. Atingerea conversiei nu semnifică și finalizarea tratamentului, acesta este prelungit pentru o durată de timp standard, stabilită în mod empiric, diferită în tuberculoza sensibilă și cea MDR. Prolungirea empirică a tratamentului este motivată de imposibilitatea concluzionării despre sterilizarea focarului de infecție doar în baza dispariției micobacteriilor din speciemenle biologice analizate, iar biomarkeri alternativi, mai sensibili, la ora actuală nu există.

Frecvența examinărilor microbiologice este în mare parte condiționată de capacitățile de testare a instituției medicale sau, în cazul țărilor cu incidență crescută a tuberculozei, de cele ale programului național de combatere a tuberculozei. În cazul tuberculozei sensibile o examinare prin microscopie (sau cultură) la 2 luni urmată de alte două la 5 și 6 luni de la inițierea tratamentului constituie minimul recomandat. Rezultatul pozitiv al testărilor microbiologice la oricare dintre aceste termene trebuie să ridice suspiciuni privitor la rezistența microbiană, neaderența bolnavului sau concentrațiile serice suboptimale ale medicamentelor administrate. În cazul tuberculozei rezistente la medicamente, în special în cazurile MDR, frecvența examinărilor microbiologice este cel puțin lunară, fiind considerate în special rezultatele culturii [414, 443]. În centrele cu resurse suficiente examinările microbiologice de monitorizare până la atingerea conversiei culturii frecvent sunt efectuate săptămânal [456]. În acest caz drept marker complementar al eficacității tratamentului poate fi utilizat timpul de pozitivare a culturii, creșterea acestuia reflectă reducerea încărcăturii micobacteriene și respectiv eficacitatea terapiei.

Examinările microbiologice de după încheierea tratamentului sunt orientate spre depistarea precoce a cazurilor de recidivă a bolii. Un consens în ceea ce



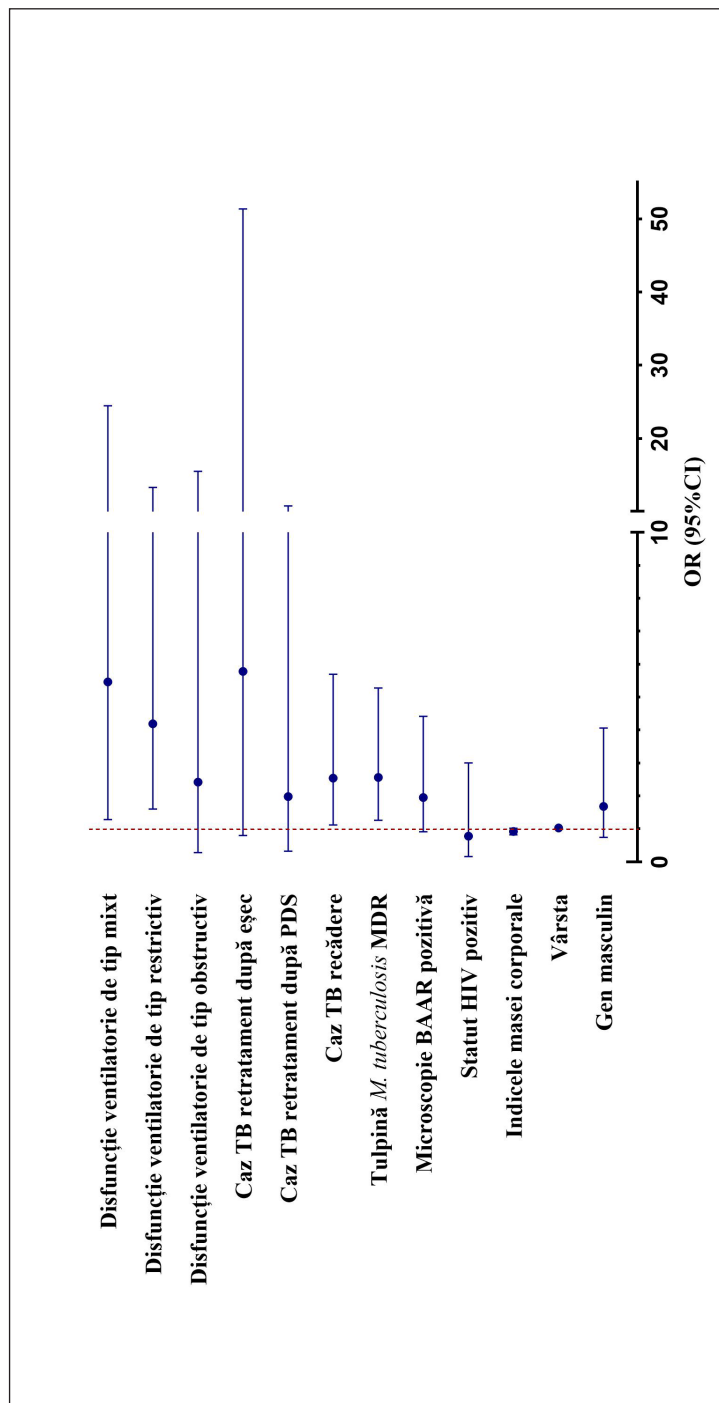
privește durata optimală și frecvența examinărilor nu există. Un număr minimal de examinări ar include microscopia și cultura la termenul de 6 și 12 luni de la încheierea tratamentului, dar și acestea ar putea fi greu de asigurat în multe dintre regiunile cu resurse limitate și incidență înaltă a tuberculozei [502].

Teste moleculare bazate pe identificarea ADN-ului micobacterian nu sunt recomandate pentru monitorizarea tratamentului, datorită posibilității persistenței timp îndelungat, chiar după vindecare, a ADN-ului din micobacteriile moarte [503].

### **Monitorizarea clinico-biologică și supravegherea efectelor adverse**

Independent de forma clinică și patternul de rezistență a micobacteriei spectrul examinărilor clinico-biologice aplicate pentru monitorizarea tratamentului antituberculos ar trebui să includă aprecierea simptomelor, parametrilor vitali, masei corporale, precum și a altor date ale examenului fizic, radiologic și de laborator. Dereglă, parametrii examenului fizic și a celui imagistic, deși într-o măsură mai mică decât testele microbiologice, sunt utilizați pentru aprecierea eficacității tratamentului. În același timp, testele de laborator, de obicei, sunt efectuate pentru documentarea posibilelor reacții adverse asociate tratamentului antituberculos. Frecvența examinărilor și lista desfășurată de teste efectuate este condiționată de severitatea bolii, devierile inițiale, simptomele apărute pe parcursul tratamentului, dar și de disponibilitatea resurselor în sistemul medical. De regulă o vigilență sporită este necesară în cazul bolnavilor cu factori de risc sporit de evoluție nefavorabilă a bolii precum vârstnicii, cazurile de tuberculoză rezistentă, copii sub 5 ani, persoanele care trăiesc cu HIV, precum și cele cu alte boli cronice (cardiace, hepatice, renale, diabet zaharat sau malnutriție), leziuni cavitare importante sau funcție pulmonară afectată [71]. În cazul celei din urmă a fost demonstrat impactul semnificativ asupra evoluției bolii similar cu cel pe care îl are patternul de rezistență multiplă la medicamente (Figura 10.1) [504].

În cazurile tipice de tuberculoză la adulții care nu au comorbidități severe și tolerează bine tratamentul frecvența vizitelor de monitorizare la medic și a examinărilor paraclinice (imagistice și de laborator) de regulă este adaptată la frecvența testelor de supraveghere microbiologică descrise mai sus. Examinările imagistice de monitorizare la bolnavii cu tuberculoză pulmonară de regulă includ radiografia toracică. Examinări imagistice prin CT sau RMN sunt indicate pacienților cu afectări extrapulmonare sau la cei cu boală pulmonară



**Figura 10.1 Asocieria funcției pulmonare cu rezultatele negative (eșec sau deces) ale tratamentului antituberculos.**

Rezultatele regresiei logistice multiple derivate în baza unei cohorte de 264 bolnavi cu tuberculoză pulmonară confirmată prin cultură, rata rezultatelor negative ale tratamentului fiind de 22% (58/264).

OR - raportul șanselor, 95%CI - intervalul de încredere de 95%, MDR - multi drog rezistentă, BAAR – bacil acido - alcool rezistent, PDS - pierdut din supraveghere.

severă sau evoluție nefavorabilă. Ultrasonografia toracică este de preferat pentru monitorizarea imagistică a epanșamentelor pleurale sau cardiace (vezi *Capitolul 7*). Spectrul testelor de laborator poate include, hemograma, teste serologice de apreciere a funcției renale și hepatice precum și glicemia sau ionograma. Mai frecvent, examinările biochimice amintite sunt efectuate doar la pacienții simptomatici sau la cei cu devieri la momentul inițierii tratamentului. Când schema de tratament include medicamente care pot determina efecte adverse specifice, monitorizarea paraclinică ar putea include examenul ECG, electromiografia, audiograma, sau examenul oftalmoscopic [505]. De regulă efectuarea acestor examinări are loc doar la momentul suspectării clinice a efectului advers respectiv, aceasta datorită accesibilității limitate în multe dintre regiunile cu incidență înaltă a tuberculozei.

Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamente impune o vigilență sporită din partea tuturor persoanelor implicate în îngrijirile oferite bolnavilor de tuberculoză. Deosebit de frecvent reacțiile adverse sunt asociate tratamentului tuberculozei MDR (Tabelul 10.1). Reacțiile adverse trebuie căutate activ de lucrătorii medicali atât în timpul vizitelor de monitorizare cât și în timpul oferirii zilnice a medicamentelor. La fel, pacientul trebuie instruit în a urmări și a informa lucrătorii medicali despre oricare reacție potențial apărută secundar administrării medicamentelor [506].

### **Monitorizarea aderenței la tratament**

Durata lungă a tratamentului antituberculos inevitabil sporește riscul de întrerupere a medicației. Există o acceptare largă a faptului că una dintre cele mai efective intervenții pentru asigurarea aderenței la tratamentul antituberculos este administrarea acestuia sub observare directă (*Directly Observed Treatment - DOT*) din partea unei persoane instruite în acest scop. Aceasta din urmă poate fi un lucrător medical sau un membru din comunitate sau familie, care oferă zilnic bolnavului de tuberculoză medicamentele necesare și se asigură despre ingerarea lor de către pacient [507]. DOT poate fi oferit în cadrul instituțiilor medicale de ambulatoriu, atunci bolnavul se deplasează zilnic la instituția medicală. Alternativ DOT este oferit la domiciliul bolnavului, situație în care persoana responsabilă de DOT merge zilnic la domiciliul pacientului. Se pare că în ultimul caz intervenția este mai bine acceptată de către bolnavi. Pe lângă aplicarea DOT a fost demonstrat rolul și altor intervenții în menținerea aderenței la tratamentul antituberculos printre acestea: reamintirea despre necesitatea

**Tabelul 10.1**  
**CELE MAI FRECVENTE REACȚII ADVERSE ASOCIATE**  
**MEDICAMENTELOR ANTITUBERCULOASE**

Medicament	Reacții adverse	Frecvență	Implicații
<b>Isoniazida</b>	Nausee, vomă, hepatotoxicitate, neuropatie periferică, depresie, psihoză, convulsii.	4%	Pentru prevenirea complicațiilor neurologice administrarea piridoxinei este recomandată la toți bolnavii.
<b>Rifampicina</b>	Nausee, vomă, hepatotoxicitate.	3%	Supravegherea funcției hepatice.
<b>Pirazinamida</b>	Fototoxicitate, hepatotoxicitate, artralgii, mialgii.	8,8% (5,6-13,2)	Supravegherea funcției hepatice, în caz de hepatotoxicitate reexpunerea nu este recomandată.
<b>Etambutol</b>	Neurita nervului optic, neuropatie periferică, nausee, vomă.	4,0% (2,4-6,8)	Monitorizarea acuității vizuale, dereglarea vederii se instalează rapid, poate debuta prin cecitate pentru roșu-verde.
<b>Bedachilina</b>	Prelungirea intervalului QT, nausee, vomă, artralgie, mialgie.	2,5% (0,7-7,6)	Monitorizarea ECG cu o vigoare sporită este necesară în caz de coadministrare cu alte medicamente ce prelungesc intervalul QT.
<b>Levofloxacina</b>	Flatulență distensie abdominală, diaree, artralgii, mialgii, tendinită, risc sporit de rupturi ale tendonului ahilian, prelungirea QT, depresie, psihoză, ideai suicidale, convulsii, neuropatie periferică, fototoxicitate, ototoxicitate, gust metalic.	4,1% (1,9-8,8)	Efectele adverse cu implicarea mușchilor, tendoanelor, articulațiilor și sistemului nervos sunt ireversibile, fapt care impune monitorizarea vigoare a apariției acestora.

<b>Moxifloxacină</b>	Flatulență distensie abdominală, diaree, artralгии, mialгии, tendinită, risc sporit de rupturi ale tendonului ahilian, prelungirea QT, depresie, psihoză, ideaii suicidale, convulsii, neuropatie periferică, fototoxicitate, ototoxicitate, gust metalic.	2,9% (1,4-5,6)	Efectele adverse cu implicarea mușchilor, tendoanelor, articulațiilor și sistemului nervos sunt ireversibile, fapt care impune monitorizarea vigilență a apariției acestora; monitorizarea ECG este recomandată în coadministrarea cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT.
<b>Linezolid</b>	Mielosupresie, leucopenie, trombocitopenie, anemie, acidoză lactică, neuropatie periferică, neurită optică, ototoxicitate, alopecie.	17,2% (10,1-27,0)	Monitorizarea vigilență a hemogramei și manifestărilor neuropatiei periferice. Administrarea piridoxinei este recomandată la toți pacienții.
<b>Pretomanid</b>	Mielosupresie, neuropatie periferică, posibila infertilitate masculină.	-	Monitorizarea vigilență a hemogramei și manifestărilor polineuropatiei.
<b>Clofazemina</b>	Pigmentarea pielii, fototoxicitate, nausee, vomă, hepatotoxicitate, prelungirea intervalului QT.	3,6% (1,3-8,6)	Monitorizarea ECG; în caz de pigmentare poate fi redusă doza sau oprită administrarea.
<b>Cicloserina sau Terozidona</b>	Depresie, psihoză, ideaii suicidale, convulsii, neuropatie periferică, ototoxicitate.	7,8% (5,8-10,9)	Monitorizarea statusului mental
<b>Delamanid</b>	Prelungirea intervalului QT, nausee, vomă.	-	Monitorizarea vigilență a ECG în caz de coadministrare cu alte medicamente ce prelungesc intervalul QT.
<b>Imipenem / cilastatină</b>	Erupții tegumentare, nausee, vomă, convulsii.	-	Trebuie administrat în asociere cu acidul clavulanic disponibil în combinații cu cilastatină.

<b>Meropenem</b>	Erupții tegumentare, nausee, vomă, convulsii.	-	Trebuie administrat în asociere cu acidul clavulanic 2-3 ori pe zi, disponibil în asociere cu amoxicilină.
<b>Amikacina</b>	Neuropatie periferică, ototoxicitate, nefrotoxicitate.	10,3% (6,6-17,0)	Monitorizare vigilentă a audiogramelor, funcției renale și electroliților.
<b>Streptomicina</b>	Neuropatie periferică, ototoxicitate, nefrotoxicitate.	4,5% (2,3-8,8)	Monitorizare vigilentă a audiogramelor și funcției renale.
<b>Etionamida și proteonamida</b>	Depresie, idiaii suicidale, neuropatie periferică, nausee, vomă, flatulență, distenție abdominală, diaree, hepatotoxicitate, artralgii, mialgii, năusee optice, ototoxicitate, hipotiroidie, alopecie, gust metalic, ginecomastie.	9,5% (6,5-14,5)	Monitorizarea funcției renale și tiroidiene, frecvent nu sunt în toleranță în asociere cu acidul para-amino salicilic.
<b>Acid para-amino salicilic</b>	Nausee, vomă, flatulență, distenție abdominală, diaree, hepatotoxicitate, hipotiroidism.	14,3% (10,1-20,7)	Asocierea cu etionamida sau proteonamida crește riscul reacțiilor adverse.

administrării medicației prin mesaje SMS, utilizarea cutiilor de medicamente cu memento-uri, oferirea de stimulente financiare și consilierea continuă a bolnavilor. Intervențiile necesită selectare individuală pentru a asigura eficacitatea maximală [508]. O tendință din ultima perioadă este de a substitui DOT clasic prin observarea videoasistată a administrării medicamentelor (VOT). Eficacitatea acestei metode pare a fi similară cu DOT, fiind depășită inconveniența deplasării zilnice la instituția medicală sau la domiciliul bolnavului [509].

### **Monitorizarea nivelului seric al medicamentelor**

Conceptul monitorizării nivelului seric al medicamentelor (MSM) la bolnavii de tuberculoză pornește de la premisa că expunerea micobacteriilor la concentrații suboptimale de medicament determină dezvoltarea rezistenței și duce la eșecul terapiei.

Eficacitatea *in vivo* a medicamentului corelează cu atingerea valorilor critice în sângele bolnavului a unor indicatori farmacocinetici precum  $AUC_{0-24}/MIC$ ,  $C_{max}/MIC$  și  $T/MIC$ . Măsurarea acestor indicatori în cadrul studiilor de MSM permite obiectivizarea expunerii la medicament, corelarea cu datele sensibilității fenotipice și genotipice, urmată de eventuale ajustări ale dozelor de medicament administrat [510].

Indicațiile generale pentru MSM în tuberculoză ar include bolnavii cu comorbidități sau comedicație care pot altera farmacocinetica medicamentelor antituberculoase. De regulă, aceasta este cazul bolnavilor de tuberculoză cu malabsorbție gravă, diabet zaharat, HIV sau insuficiență renală. La fel, MSM este indicată în cazurile de lipsă a eficacității terapeutice în condițiile unei aderențe bune la tratament. Unii autori subliniază importanța MSM în tratamentul tuberculozei MDR în cazul utilizării linezolidului, fluorochinolonei, aminoglicozidelor sau cicloserinei [456].

Din punct de vedere al implementării practice, efectuarea MSM necesită tehnologii de laborator precum HPLC-UV (*high-performance liquid chromatography-UV detection*) și LC-MS/MS (*liquid chromatography-tandem mass spectrometry*). Din păcate acestea sunt accesibile, chiar și în țările cu venituri înalte, doar într-un număr limitat de centre clinice sau de cercetare [511]. La fel, MSM necesită colectarea și testarea a multiple probe de sânge, fapt care determină un grad adițional de laboriozitate. Implementarea metodelor bazate pe colectarea doar a 2-3 probe post expunere la medicament are potențialul de a simplifica aplicarea practică a MSM. La ora actuală aceste metode sunt

Tabelul 10.2

**DEFINIȚIILE REZULTATELOR TRATAMENTULUI  
TUBERCULOZEI DUPĂ OMS (2021)**

<b>Rezultatul tratamentului</b>	<b>Definiție</b>
<b>Eșec</b>	Bolnavul al cărui regim de tratament a trebuit să fie încheiat sau modificat <sup>a</sup> într-un alt regim sau strategie de tratament.
<b>Vindecăt</b>	Bolnavul de tuberculoză pulmonară, confirmată bacteriologic la inițierea tratamentului, care a finalizat tratamentul în conformitate cu recomandările ghidului național cu confirmarea răspunsului bacteriologic <sup>b</sup> și lipsa criteriilor pentru eșec.
<b>Tratament complet</b>	Bolnavul care a finalizat tratamentul conform prevederilor protocolului național și care nu întrunește criteriile de vindecăt sau eșec
<b>Deces</b>	Bolnavul care a decedat <sup>c</sup> până la începutul sau pe parcursul tratamentului.
<b>Pierdut din supraveghere</b>	Bolnavul care nu a început tratamentul sau tratamentul căruia a fost întrerupt pentru 2 luni consecutive sau mai mult.
<b>Ne evaluat</b>	Bolnavul căruia nu i s-a atribuit rezultatul tratamentului. <sup>d</sup>
<b>Tratament de succes</b>	Categoria însumează bolnavii vindecați și cei cu tratament încheiat.
<b>Categorie opțională: Tratament de succes susținut</b>	O persoană evaluată la 6 luni (pentru tuberculoza sensibilă și tuberculoza rezistentă) și la 12 luni (doar pentru tuberculoza rezistentă) după tratament de succes, care este vie și nu are tuberculoză.

**a:** cauzele de modificare includ:

- lipsa răspunsului clinic și/sau bacteriologic (vezi punctul b);
- reacții adverse la medicamente (care au dus la schimbarea întregului regim de tratament în cazul regimurilor standardizate, sau cel puțin a 2 medicamente în cazul regimurilor individualizate);
- demonstrarea rezistenței față de medicamentele din regimul de tratament.



standardizate doar pentru medicamentele antituberculoase de linia întâi și unele medicamente pentru tratamentul MDR (linezolidul, flurochinolonele) [512]. De rând cu utilizarea unui număr redus de specimene, aplicarea tehnicilor de analiză a probelor de sânge uscat (*dry blood spots*), care facilitează transportarea către laboratoare dotate cu HPLC, ar putea permite în viitor implementarea MSM inclusiv în centrele medicale cu resurse limitate [513].

## Evaluarea rezultatelor tratamentului

La ora actuală datorită eforturilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în majoritatea țărilor lumii rezultatele tratamentului tuberculozei sunt apreciate în baza aceluiași set standardizat de definiții. Acestea permit o evaluare unificată a rezultatelor tratamentului la nivel local și compararea lor cu cele din alte regiuni. Ultima versiune a acestor definiții a fost publicată de către OMS în 2021 [514]. Ele definesc șapte categorii de bază și una opțională ale rezultatelor terapiei antituberculoase și sunt aplicabile atât în tuberculoza sensibilă cât și cea rezistentă.

Categoriile de bază includ noțiunile de: eșec, vindecat, tratament complet (încheiat), decedat, pierdut din supraveghere, neevaluat și tratament de succes (Tabelul 10.2). Ultima dintre categoriile enumerate este una cumulativă însumând cazurile vindecate și cele de tratament complet. Pentru definirea acestor categorii sunt considerate statutul microbiologic al pacientului la finalizarea/oprirea tratamentului și gradul de aderență al acestuia la terapie. Categoriile de bază sunt recomandate pentru evaluarea curentă a rezultatelor tratamentului în

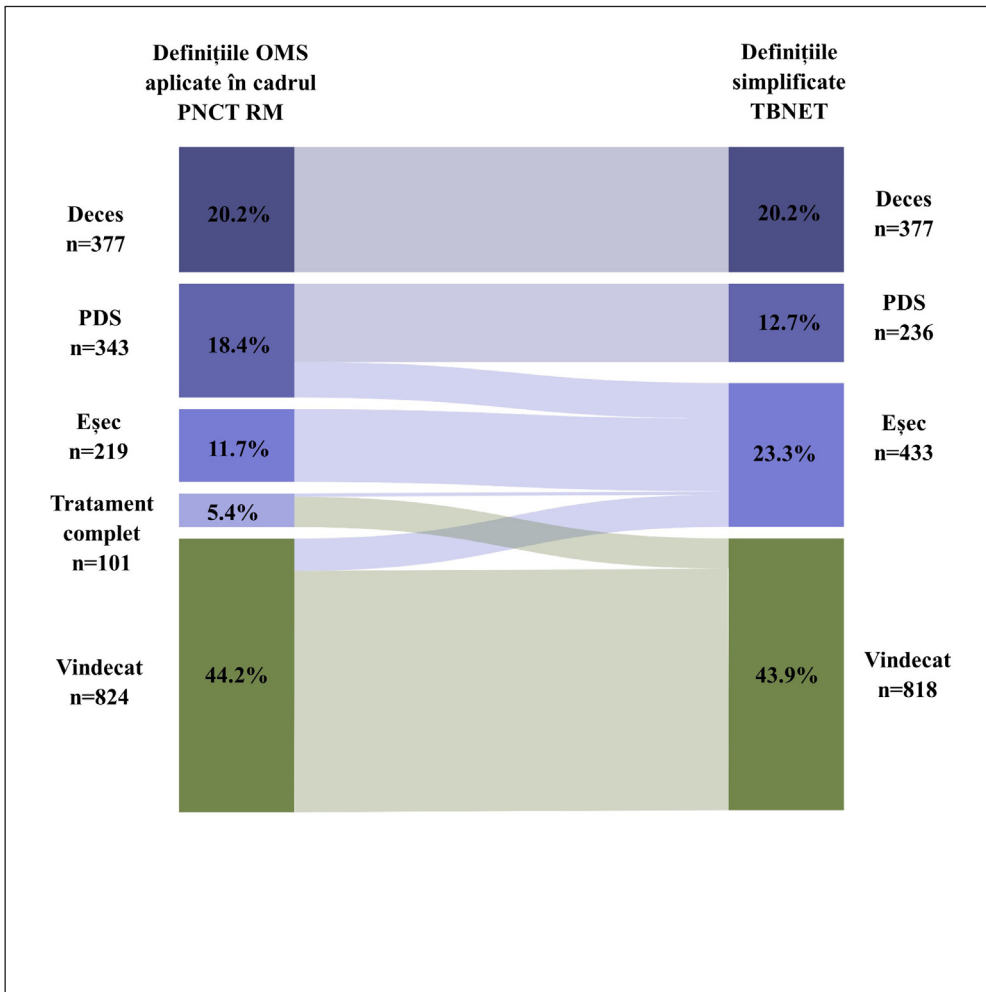
---

**b:** răspunsul bacteriologic se referă la conversia bacteriologică fără reversie,

- conversia bacteriologică definește situația în care un bolnav cu tuberculoză confirmată bacteriologic are rezultat negativ la cel puțin două culturi consecutive (pentru tuberculoza sensibilă și tuberculoza rezistentă) sau două microscopii (doar pentru tuberculoza sensibilă) consecutive, colectate separat la un interval de cel puțin 7 zile;
- reversia bacteriologică descrie situația în care se obțin cel puțin două culturi consecutive (pentru tuberculoza sensibilă și tuberculoza rezistentă) sau două microscopii consecutive (pentru tuberculoza sensibilă) colectate separat la un interval de cel puțin 7 zile, sunt pozitive, după atingerea conversiei bacteriologice sau la un bolnav fără de confirmare bacteriologică a tuberculozei.

**c:** indiferent de cauza decesului.

**d:** aici se includ cazurile de transfer într-o altă unitate de tratament și cele în care rezultatul tratamentului nu este cunoscut, în același timp, nu se includ cazurile pierdute din supraveghere.



**Figura 10.2 Rezultatele tratamentului antituberculos**

Prezentate rezultatele tratamentului la 1864 de pacienți cu tuberculoză MDR confirmată prin cultură, care au inițiat tratamentul tuberculos în cadrul programului național de control al tuberculozei în Republica Moldova pe parcursul anului 2013-2014, acestea au fost evaluate în baza definițiilor OMS (2014) aplicate în cadrul programului național de control al tuberculozei (PNCT) în Republica Moldova și setul de definiții propuse de TBNET, ultimul implicând evaluarea pacientului la un an de la finalizarea tratamentului. Aplicarea definițiilor TBNET a permis o evaluare mai obiectivă în special prin recalificarea cazurilor pierdute din supraveghere (PDS).

cadrul programelor de control al tuberculozei și de fapt au drept scop evaluarea eficacității programului și a intervențiilor efectuate în cadrul acestuia, chiar cu riscul de a subaprecia unele aspecte clinice ale bolii [515].

Categoria opțională de evaluare a rezultatelor tratamentului oferă o definire alternativă a cazului vindecat. Pentru aceasta este evaluat statutul bolnavului nu doar la finalizarea tratamentului, dar și pe parcursul unui an după încheierea terapiei. În special este exclusă lipsa recăderii bolii sau a decesului posttratament. În recomandările curente ale OMS, categoria opțională este recomandată de a fi aplicată doar în studiile operaționale și nu în evaluarea curentă. În același timp, anume lipsa recăderii bolii este utilizată drept criteriu de eficacitate în studiile medicamentelor și a schemelor terapeutice noi. La fel, TBNET (*Rețeaua europeană de promovare a cercetării în domeniul tuberculozei*), în baza evaluării unei cohorte clinice multinaționale de bolnavi de tuberculoză, a argumentat utilitatea aplicării supravegherii postterapie și pentru practica clinică [516]. Aceasta deoarece din perspectivă clinică lipsa recăderii în perioada postterapie oferă un argument suplimentar privitor la sterilizarea focarului de infecție, fapt despre care pe parcursul tratamentului se conchide doar indirect în bază lipsei micobacteriilor în speciamentele supuse examinărilor microbiologice. Astfel, că o recădere în perioada imediat următoare încheierii tratamentului de fapt obiectivizează infecția ”restantă” și previne concluzia greșită privitor la vindecare. Desigur că nu ar trebui exclusă nici posibilitatea reinfectării după încheierea tratamentului, dar date privitor la frecvența acestui fenomen în primul an de după finalizarea tratamentului nu sunt, deși mai curând că în majoritatea cazurilor este vorba despre reactivare și nu reinfecție [517]. Unul dintre argumentele de bază împotriva adoptării în calitate de criteriu de vindecare a rezultatelor supravegherii postterapeutice este lipsa capacităților logistice de a asigura o astfel de supraveghere în multe dintre țările cu incidență înaltă a tuberculozei. Cu toate acestea, în perioada premergătoare publicării actualelor definiții ale OMS au fost efectuate mai multe studii, care pe de o parte au demonstrat raționalitatea supravegherii postterapeutice pentru practica clinică, evidențiind modificări importante în structura rezultatelor terapeutice (Figura 10.2), iar pe de altă parte au evidențiat fezabilitatea acestei abordări inclusiv în țările cu incidență înaltă a tuberculozei [482, 518–520]. La modul practic supravegherea postterapie ar putea fi efectuată prin diferite soluții tehnice adaptate la contextul local cum ar fi: telefonarea directă a pacientului, obținerea informațiilor de la persoane de contact din comunitățile respective, utilizarea registrelor naționale de declarare a cazurilor de tuberculoză [521].

## **Biomarkeri micobacterieni alternativi aplicabili în monitorizarea tratamentului antituberculos**

Dezavantajele metodelor de monitorizare a tratamentului bazate pe identificarea agentului microbial (timpul îndelungat al culturii, persistența fragmentelor ADN din micobacteriile moarte) impune identificarea de noi biomarkeri micobacterieni și tehnologii, care ar putea fi aplicate mai eficient în monitorizarea eficacității terapeutice. Printre acestea este și TB-MBLA (*TB molecular bacterial load assay*), test care detectează și cuantifică doar micobacteriile viabile din speciemenele biologice prin RT-qPCR (*Reverse Transcriptase quantitative PCR*) a subunităților ribozomale 16S a ARN ribozomal (16S ARNr) [522]. Biomarkerul lipsește în micobacteriile moarte și permite identificarea unei încărcături micobacteriene minimale (10-100 de microorganisme pe ml de specimen). Reducerea cantității de 16S ARNr respectiv reflectă diminuarea numărului micobacteriilor viabile și obiectivizează eficacitatea tratamentului. O altă tehnică, de curând descrisă, se bazează pe aprecierea ratei de sinteză a ARNr micobacterian exprimată prin raportul dintre precursorii ARNr (ETS1 sau ITS1) și ARNr matur (16S23S), o rata mai mare de sinteză reflectă o încărcătură bacteriană mai înaltă [523]. În același context, se înscrie tehnica prelucrării cu propidium monoazid (PMA) sau etidium monoazid (EMA) a speciemenelor examinate prin PCR sau RT-PCR [524, 525]. EMA și PMA sunt coloranți, care pot penetra prin membrana micobacteriană și modifica ADN-ul micobacteriilor moarte, prevenind amplificarea acestuia. Astfel, este asigurată detectarea doar a micobacteriilor viabile fapt care permite aplicarea pentru monitorizarea terapeutică inclusiv a tehnicilor curente de tip Xpert MTB/Rif. La fel, trebuie menționată eventuala posibilitate de a monitoriza dinamica răspunsului terapeutic prin aprecierea cantității de proteină MPT64 produsă doar de micobacteriile vii la încălzirea probei examinate până la temperatura de 46°C [526].

## **Biomarkeri alternativi ai organismului uman aplicabili în monitorizarea tratamentului antituberculos**

Sensibilitatea biomarkerilor micobacterieni și a celor clinico-imagistici utilizați pentru monitorizarea eficacității tratamentului antituberculos la ora actuală, nu permite individualizarea duratei tratamentului antituberculos, aceasta

fiind una standard și determinată în mod empiric. Considerarea răspunsului biologic individual al organismului uman ar putea permite individualizarea duratei tratamentului și spori acuratețea concluziilor privitor la vindecare. În acest context există numeroase tentative de identificare a unor biomarkeri umani care ar permite aprecierea răspunsului terapeutic. Cercetările curente în special sunt focusate pe determinarea dinamicii răspunsului imun al organismului uman din perspectiva profilului transcriptomic sau metabolomic precum și al dinamicii unor citokine. La fel, sunt încercări de a corela răspunsul terapeutic cu parametrii imagistici și funcționali ai aparatului respirator, dar și cu unele semne clinice apreciate atât independent cât și în cadrul unor scoruri mai complexe [465].

Aprecierea profilului modificărilor transcriptomice în sângele periferic asociate cu statutul de vindecare pare a fi deosebit de promițătoare. Aplicarea diverselor seturi de semnale transcriptomice, denumite și semnături transcriptomice, (RISK6, TB-22, etc) permite evidențierea răspunsului terapeutic atât la etapele inițiale cât și la încheierea tratamentului [527–531]. Majoritatea semnăturile transcriptomice descrise includ gene implicate în calea de semnalizare a interferonului de tip I. Rezultatele publicate au fost validate pe pacienți din diverse regiuni geografice inclusiv HIV pozitivi. Cu toate acestea studiile clinice randomizate care ar demonstra eficacitatea tratamentului ghidat de aplicarea acestor semnături încă urmează a fi efectuate pentru a le putea recomanda utilizarea în practica curentă.

Markerii răspunsului imun celular ar putea fi și ei aplicați în monitorizarea eficacității terapeutice. Astfel a fost observată declinul pe parcursul tratamentului antituberculos a nivelului limfocitelor T, care exprimă CD<sub>38</sub>, HLA-DR și Ki-67 [532, 533]. Similar semnăturilor transcriptomice, anterior implimentării practice este necesară validarea clinică precum și identificarea unor tehnologii de fenotipare celulară aplicabile inclusiv la nivelul primar de acordare a asistenței medicale.

Tentativele de identificare a unor biomarkeri citokinici detectabili în sângele periferic în scopul monitorizării eficacității terapiei nu s-au soldat la ora actuală cu rezultate aplicabile în practica clinică. Astfel, chiar dacă au fost descrise diferențe la persoanele sănătoase și bolnavii de tuberculoză a nivelurilor serice a astfel de citokine precum IL-4, IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IP-10, sensibilitatea și specificitatea în cazul aplicării în scopul monitorizării tratamentului sunt suboptimale [534].

În contextul potențialilor biomarkeri de monitorizare a tratamentului trebuie amintite unele proteine serice pentru care există date ce demonstrează corelarea dintre nivelurile serice și rezultatele terapiei. În cazul proteinei C reactive a fost sugerată asocierea inversă dintre riscul de spitalizare și deces cu reducerea, la termenul de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, a concentrației serice a acestui biomarker sub 55% comparativ cu nivelul inițial [535]. Date similare au fost publicate pentru apolipoproteine și unele fracții ale complementului [536, 537]. La fel, există rapoarte privitor la capacitatea de discriminare dintre vindicare și riscul de recurență a unor semnături proteomice (TNF- $\beta$ , sIL-6R, IL-12p40 și IP-10) [538].

Abordările metabolomice, în contextul monitorizării terapeutice, sunt la etapa studiilor de evaluare a dinamicii modificărilor metaboliților pe parcursul tratamentului. Unele date existente sugerează potențialul rol al metaboliților triptofanului [539].

## Concluzii

Parametrii tradiționali utilizați în monitorizarea și evaluarea eficacității tratamentului antituberculos nu permit individualizarea duratei tratamentului și nu posedă acuratețea necesară pentru a stabili cu certitudine vindecarea. În același timp cercetările din ultima perioadă au oferit o listă largă de potențiali biomarkeri cu o specificitate crescută, care după o eventuală validare clinică ar putea revoluționa abordările curente în evaluarea terapiei antituberculoase.

*Capitolul 11*  
MĂSURILE DE PREVENȚIE  
A TUBERCULOZEI

Reducerea infectării și stoparea progresării infecției tuberculoase latente în boală activă sunt obiectivele de bază țintite prin măsurile de prevenire în tuberculoză. Intervențiile aplicate în acest scop includ tratamentul preventiv al infecției tuberculoase latente, implementarea măsurilor de control al infecției și vaccinarea.

## Tratamentul infecției tuberculoase latente

Tratamentului infecției tuberculoase latente (ITBL) urmărește reducerea morbidității prin tuberculoză prin prevenirea transformării ITLB în boală activă [185]. După cum a fost descris în capitolele anterioare probabilitatea ca o persoană cu ITBL să dezvolte tuberculoză este de 5-10% pe parcursul întregii vieți, riscul fiind maximal în primii 2 ani de la infectare [24]. În același timp, valoarea predictivă pozitivă a testelor de diagnostic al ITBL (IGRA, TCT) în aprecierea riscului de dezvoltare a bolii tuberculoase este una modestă. Astfel, indicațiile pentru tratamentul ITBL țin cont nu atât de rezultatul testelor pentru ITBL, cât de apartenență la unul dintre grupurile de risc sporit de îmbolnăvire. [540]. *Grosso modo* grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire includ persoanele cu infecție recentă, cele cu imunosupresie sau alte comorbidități relevante (vezi *Capitolul 6, tabelul 6.1*). Componenta exactă a grupurilor de risc sporit de îmbolnăvire poate varia în diverse regiuni geografice. [293].

Tratamentul profilactic al ITBL este unul înalt efectiv, în grupurile de risc sporit de îmbolnăvire poate reduce incidența tuberculozei cu 54-98%. Gradul de eficacitate depinde în mare parte de completitudinea administrării medicației [541, 542]. Focusarea tratamentului de prevenție doar în grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire echilibrează raportul risc beneficiu al intervenției terapeutice reducând costurile și probabilitatea efectelor adverse. Potențialul impact benefic al tratamentului ITBL la nivel populațional este redus de rata scăzută de implementare atât în țările cu incidență înaltă cât și scăzută a tuberculozei [543, 544]. În același timp, este chestionabil faptul dacă țințirea doar a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire poate contribui la eliminarea tuberculozei la nivel populațional. Astfel modelările matematice sugerează că chiar în cazul unei implementări perfecte a tratamentului de prevenție, în abordarea curentă, acesta poate avea doar un impact modest asupra eliminării tuberculozei la nivel populațional [545]. Prin urmare se impune necesitatea de a identifica noi biomarkeri, care ar permite de a identifica bolnavii cu ITBL cu risc crescut de evoluție spre boală activă și de a ghida tratamentul de prevenție. Din păcate datele existente la moment în acest sens nu oferă rezultatele dorite [531].

Anterior inițierii tratamentului preventiv se impune excluderea bolii active - clinic, imagistic și microbiologic.



*Tabelul 11.1*

**OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI  
TUBERCULOASE LATENTE**

	Medicamentul	Durata tratamentului	Frecvența administrării	Avantaje	Dezavantaje	Aplicare
<b>6H</b>	Izoniazida	6 luni	zilnic	Eficacitate confirmată în timp, lipsa interacțiunilor cu TARV	Hepatotoxicitate, durată îndelungată	Recomandat de către OMS
<b>9H</b>	Izoniazida	9 luni	zilnic	Eficacitate confirmată în timp, lipsa interacțiunilor cu TARV	Hepatotoxicitate, durată îndelungată	Recomandat de către OMS
<b>3RH</b>	Izoniazida, Rifampicina	3 luni	zilnic	Eficacitate și siguranță demonstrate, durată redusă	Interacțiunea cu TARV	Recomandat de către OMS
<b>3HP</b>	Izoniazida, Rifapentina	3 luni	săptămânal	Eficacitate și siguranță demonstrate, durată redusă	Disponibilitatea limitată a rifapentinei	Recomandat de către OMS
<b>4R</b>	Rifampicina	4 luni	zilnic	Eficacitate și siguranță demonstrate, hepatotoxicitate și durată reduce	Interacțiunea cu TARV	Opțiune alternativă
<b>1HP</b>	Izoniazida, Rifapentina	1 lună	zilnic	Eficacitate și siguranță demonstrate, durată redusă	Disponibilitatea limitată a rifapentinei	Opțiune alternativă

TARV - tratament antiretroviral, OMS - Organizația Mondială a Sănătății

## *Opțiuni terapeutice*

Pe parcursul a circa cinci decenii schema de tratament preventiv în ITBL a inclus monoterapia cu izoniazidă pentru o durată de 6-9 luni [541]. Avantajele de bază ale acesteia erau eficacitatea demonstrată, costurile mici și rata redusă a reacțiilor adverse (cca 0,4 -1,0%) [546]. În același timp, aderența redusă secundar duratei îndelungate de tratament a constituit un dezavantaj major, care a determinat identificarea de alternative, la fel de eficiente, dar cu o durată mai scurtă. De curând au fost propuse câteva scheme terapeutice mai scurte, care conțin rifapentină sau rifampicină. În cazul aplicării rifapentinei tratamentul poate fi redus la 3 sau chiar 1 lună, iar la utilizarea rifampicinei terapia durează 4 luni (Tabelul 11.1). În cazul ambelor scheme cu utilizarea rifamicinelor a fost raportată o eficacitate similară celei schemelor cu izoniazidă, dar cu o aderență semnificativ mai înaltă [547]. În același timp, accesibilitatea rifapentinei rămâne o problemă la ora actuală [548].

Pe lângă reducerea duratei terapiei o provocare majoră la capitolul tratamentului preventiv sunt persoanele care au contactat cu bolnavii de tuberculoză MDR (rezistentă la rifampicină și izoniazidă). Datele care derivă din studii observaționale descriu potențiale scheme cu compoziție diferită și eficacitate care variază între 9-99% [549]. Studiile randomizate aflate la moment în desfășurare investighează eficacitatea levofloxacinei sau delamanidului administrate pentru o durată de 6 luni [547].

## **Vaccinarea**

Considerând patogenia infecției tuberculoase ar putea fi descrise trei tipuri de vaccinuri antituberculoase: vaccinuri de prevenire a infectării cu *M. tuberculosis* (VPI), vaccinuri de prevenire a evoluției infecției tuberculoase latente în boală activă (VPB), vaccinuri terapeutice, care ar eficientiza tratamentul prin reducerea duratei terapiei și/sau prevenirea recăderii bolii (VT). Fiecare dintre aceste trei tipuri de vaccinuri este orientat spre diferite grupuri populaționale, VPI - nou născuții și copiii de vârstă mică, VPB - adolescenții și adulții, VT - bolnavii de tuberculoză aflați în tratament [550]. La fel, vaccinurile antituberculoase pot fi clasificate din perspectiva tehnologiei de producere: vaccinuri care conțin microorganismse vii atenuate, vaccinuri care conțin microorganisme inactivate, vaccinuri care conțin subunități micobacteriene

administrare fie sub formă de proteine combinate cu adjuvanți fie sub formă de acizi nucleici [417].

### *Vaccinul BCG*

În prezent există un singur vaccin aprobat pentru prevenirea tuberculozei, vaccinul BCG (bacille Calmette-Guérin). Acesta este un vaccin viu atenuat pe bază de tulpini de *Mycobacterium bovis* elaborat și implementat la începutul secolului XX. În prezent la nivel global BCG este unul dintre cele mai frecvent utilizate vaccinuri, fiind aplicat pentru imunizarea în masă a nou născuților în majoritatea țărilor cu incidență înaltă a tuberculozei. În țările cu incidență joasă a tuberculozei vaccinarea în masă cu BCG de regulă nu este efectuată, vaccinul BCG fiind administrat selectiv în anumite grupuri țintă cu risc sporit de îmbolnăvire [551]. Inițial BCG a fost propus pentru aplicare *per os*, iar în prezent se administrează parenteral, intradermic în treimea superioară a brațului. BCG este un vaccin sigur cu un număr redus de reacții adverse printre acestea BCG-itele, dar și infecții BCG diseminate [552]. Cu toate acestea, vaccinarea BCG a nou născuților nu previne infectarea cu *M. tuberculosis*, dar are o eficacitate moderată în prevenirea formelor severe de tuberculoză extrapulmonară la copii și o eficacitate variabilă de prevenire a tuberculozei la adolescenți [553]. Eficacitatea vaccinului BCG are evidente variații geografice, fiind mai puțin efectiv odată cu apropierea de latitudinile ecuatoriale [554]. Cauzele acestui fenomen nu sunt înțelese, eventual ar putea fi vorba despre gradul diferit de expunere, anterior vaccinării BCG, la micobacteriile nontuberculoase sau imunogenitatea diferită a diferitor tulpini BCG utilizate în diferite zone geografice [555]. Astfel, identificarea unui vaccin antituberculos mai efektiv decât BCG este un deziderat major al cercetărilor în domeniu. Mai mult, anume pe identificarea în viitorul apropiat a unui astfel de vaccin este bazată speranța de a reduce până la minim incidența tuberculozei în cadrul strategiei EndTB a OMS [556].

### *Potențiale vaccinuri noi*

În prezent, în diverse stadii de testare clinică și preclinică se află 28 de vaccinuri cu potențial de prevenire a tuberculozei (Tabelul 11.2), însă pentru moment perspectiva identificării unei alternative calitativ diferite pentru BCG este incertă. Dificultățile de bază în cercetările de identificare a noi vaccinuri antituberculoase sunt date de mai mulți factori precum lipsa unor markeri

Tabelul 11.2

## VACCINURI ANTITUBERCULOASE AFLATE ÎN PROCES DE STUDIERE

(adaptat după Tuberculosis vaccine initiative <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/>)

	Studii de faza 1	Studii de faza 2A	Studii de faza 2B	Studii de faza 3
Prevenirea născută infec- tării		<b>MTBVAC</b> Biofabri, UNI- ZAR, TBVI		<b>VPM1002</b> SII max Planck, VPM, TBVI
Prevenirea evoluției infecției tuberculoase latente în boală activă	<b>Ad5 Ag85A</b> McMaster, Can- Sino	<b>MTBVAC</b> Biofabri, UNI- ZAR, TBVI, IAVI	<b>M72 + ASO1</b> GSK, GMRI	<b>VPM1002</b> SII, Max Planck, VPM
	<b>ChadOx1.85A</b> <b>MVA 85A Aero-</b> <b>sol / IM</b> OXFORD, TBVI	<b>ID93/GLA-SE</b> <b>(QTP101)</b> Quratis	<b>DAR-901</b> Dartmouth Uni- versity, Aeras	<b>MIP</b> Cadila Pharma
	<b>AEC/BC02</b> Anhui Zhifei Longcom		<b>H56:IC31</b> SSI, Valneva, Aeras	<b>GamTBVac</b> MoH Russia
	<b>TB/Flu01L</b> RIBSP		<b>BCG Revacci-</b> <b>nation</b> Gates MRI	
Vaccinuri terapeutice	<b>ID93/GLA-SE</b> ACTG, HVTN	<b>RUTI</b> Archivel Pharma	<b>RUTI</b> Archivel Pharma	<b>VPM1002</b> SII, Max Planck, VPM
	<b>H56:IC31</b> SSI, Valneva			
	<b>TB/Flu01L</b> RIBSP			

bacterii inactivate
  subunități/vectori virali
  bacterii vii atenuate
  subunități proteice

biologici siguri care ar reflecta inducerea unui răspuns imun potent, lipsa modelelor animale potrivite pentru studierea tuberculozei de rând cu investițiile insuficiente în acest domeniu [557].

Rezultatele studiilor clinice publicate în ultima perioadă au oferit atât speranțe cât și dezamăgiri. Astfel, rezultatele vaccinării cu M72/AS01<sub>E</sub> a adulților cu infecție tuberculoasă latentă au pus în evidență o eficacitate care se apropie de cea înaintată față de vaccinurile antituberculoase de către OMS (50%) [558]. În același timp, datele privitor la vaccinurile DAR-901 și H4:IC31 aplicate pentru prevenirea infectării nu au demonstrat eficacitatea acestora [559, 560]. În același context trebuie remarcată reapariția interesului față de revaccinarea cu BCG cu scop de prevenire a îmbolnăvirii, deși datele sunt contradictorii, o serie de studii au raportat eficacitatea revaccinării la adulții din grupurile de risc sporit (altele decât imunocompromiși) [560, 561]. Dintre rezultatele studiilor preclinice entuziasmează rezultatele utilizării pe modele animale a unui vaccin pe bază de proteină recombinată transportată de către vectori virali - CMV/TB [562].

### **Măsurile de control al infecției tuberculoase**

Pe lângă acțiunile orientate spre sterilizarea surselor de infecție măsurile de prevenire a tuberculozei includ și activități orientate spre întreruperea căilor de transmitere a infecției. Tradițional totalitatea acestor intervenții sunt întrunite în cadrul conceptului de control al infecției. Măsurile de control al infecției tuberculoase sunt divizate în trei categorii esențiale: măsuri administrative, măsuri de mediu și măsuri de protecție personală [563].

#### *Măsurile administrative*

După cum reiese și din denumire, măsurile administrative includ totalitatea politicilor și reglementărilor atât la nivel instituțional, cât și național sau regional, orientate spre reducerea riscului de expunere la infecție sau îmbolnăvire. Elementele cheie în acest sens sunt trierea persoanelor cu simptome și semne de tuberculoză printre persoanele examinate în instituțiile medicale sau alte locuri cu risc sporit de transmitere a infecției; izolarea bolnavilor de tuberculoză contagioși sau potențial contagioși; inițierea promptă a tratamentului antituberculos corect; aplicarea măsurilor de igienă respiratorie [564].

### *Măsurile de mediu*

Acestea presupun utilizarea factorilor naturali sau a echipamentelor cu potențial de a reduce concentrația de aerosoli care conțin micobacterii în spațiile unde este posibilă transmiterea infecției tuberculoase. În acest sens întâi de toate este vorba despre ventilația eficientă și aplicarea lămpilor germicide cu ultraviolet. La selectarea diverselor metode de ventilație (naturală, mecanică, mixtă) trebuie să fie luate în considerație condițiile climaterice ale zonei geografice, particularitățile arhitectonice ale încăperilor precum și capacitățile de mentenanță și deservire pe termen lung. Aplicarea corectă a ventilației poate reduce cu până la 11,5% riscul de ITBL. La fel, de efectivă, dacă nu chiar și mai mult, pare a fi aplicarea lămpilor germicide, care în cazul utilizării corecte pot reduce cu până la 15% riscul de dezvoltare a ITBL [563, 565].

### *Măsurile de protecție personală*

Măsurile de protecție personală urmăresc reducerea expunerii personalului care activează în spații cu aer potențial contaminat cu micobacterii. În acest scop măștile chirurgicale sunt destinate pacienților, iar respiratoarele de tipul celor N95/FFP2 personalului și eventualilor vizitatori. Aplicarea și purtarea corectă a acestora este esențială pentru a le asigura eficacitatea. Aplicarea măsurilor de protecție personală poate reduce riscul de ITBL cu până la 15% [563, 565].

### **Concluzii**

Implementarea măsurilor de prevenție a tuberculozei este indispensabilă reducerii morbidității și mortalității prin tuberculoză. În acest sens atât elaborarea unui vaccin înalt efectiv cât și identificarea de biomarkeri de depistarea a persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire sunt cruciale pentru eficacitatea intervențiilor de prevenție la nivel populațional. În același timp necesitatea și eficacitatea măsurilor de control al infecției nu trebuie desconsiderate.







## BIBLIOGRAFIE

1. Oancea C, Fira-Mlădinescu O, Tudorache V, Victor E", Timișoara B". Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenți. 2021. 164–174 p.
2. Who revised definitions and reporting framework for tuberculosis. Vol. 18, Eurosurveillance. 2013.
3. Sharma SK, Mohan A. Miliary Tuberculosis. Schlossberg D, editor. Microbiol Spectr. 2017 Mar 10;5(2).
4. Mert A, Ozaras R. A terminological controversy: Do disseminated and miliary tuberculosis mean the same? Respiration. 2005;72(1):113.
5. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis . Wold Health Organization. 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. World Health Organization. Division of Communicable Diseases, Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world / the WHO/ IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2, Prevalence and trends. Geneva. 2000;(document no. WHO/TB/97.229 WHO/CDS/TB/2000.278.).
7. Gordon S V., Parish T. Microbe profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe. Microbiol (United Kingdom). 2018 Apr 1;164(4):437–9.
8. Koch A, Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis. Trends Microbiol. 2018 Jun 1;26(6):555–6.
9. Gagneux S. Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. Nat Rev Microbiol 2018 164. 2018 Feb 19;16(4):202–13.
10. Brites D, Gagneux S. The Nature and Evolution of Genomic Diversity in the Mycobacterium tuberculosis Complex. Adv Exp Med Biol. 2017;1019:1–26.
11. Vincent AT, Nyongesa S, Morneau I, Reed MB, Tocheva EI, Veyrier FJ. The mycobacterial cell envelope: A relict from the past or the result of recent evolution? Front Microbiol. 2018 Oct 9;9(OCT):2341.
12. Chiaradia L, Lefebvre C, Parra J, Marcoux J, Burlet-Schiltz O, Etienne G, et al. Dissecting the mycobacterial cell envelope and defining the composition of the native mycomembrane. Sci Reports 2017 71. 2017

Oct 9;7(1):1–12.

13. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The Mycobacterial Cell Wall—Peptidoglycan and Arabinogalactan. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug 1;5(8):1–16.
14. Stinson KW, Eisenach K, Kayes S, Matsumoto M, Siddiqi S, Nakashima S, et al. *Mycobacteriology Laboratory Manual*. Global Laboratory Initiative, editor. 2014. 147 p.
15. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nat* 1998 3936685. 1998 Jun 11;393(6685):537–44.
16. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nat* 1998 3936685. 1998 Jun 11;393(6685):537–44.
17. Chiner-Oms, Sánchez-Busó L, Corander J, Gagneux S, Harris SR, Young D, et al. Genomic determinants of speciation and spread of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Sci Adv*. 2019 Jun 12;5(6).
18. Ngabonziza JCS, Loiseau C, Marceau M, Jouet A, Menardo F, Tzfidia O, et al. A sister lineage of the *Mycobacterium tuberculosis* complex discovered in the African Great Lakes region. *Nat Commun* 2020 111. 2020 Jun 9;11(1):1–11.
19. Ford CB, Shah RR, Maeda MK, Gagneux S, Murray MB, Cohen T, et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. *Nat Genet*. 2013 Jul;45(7):784–90.
20. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet* 2015 473. 2015 Jan 19;47(3):242–9.
21. Correa-Macedo W, Cambri G, Schurr E. The Interplay of Human and *Mycobacterium Tuberculosis* Genomic Variability. *Front Genet*. 2019 Sep 18;10:865.
22. Barreira-Silva P, Torrado E, Nebenzahl-Guimaraes H, Kallenius G, Correia-Neves M. Aetiopathogenesis, immunology and microbiology. *ERS Monogr*. 2018;2018(9781849841009):62–82.
23. Chitnis AS, Jaganath D, Gish RG, Wong RJ. Diagnosis and Treatment of

- Latent Tuberculosis Infection. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(11):2155–8.
24. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*. 2018;362.
  25. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2019 Aug 27;7:350.
  26. Norris BA, Ernst JD. Mononuclear cell dynamics in *M. tuberculosis* infection provide opportunities for therapeutic intervention. *PLOS Pathog*. 2018 Oct 1;14(10):e1007154.
  27. Chackerian AA, Alt JM, Perera T V., Dascher CC, Behar SM. Dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* is influenced by host factors and precedes the initiation of T-cell immunity. *Infect Immun*. 2002;70(8):4501–9.
  28. Kashino SS, Vallerskog T, Martens G, Troudt J, Keyser A, Taylor J, et al. Initiation of acquired immunity in the lungs of mice lacking lymph nodes after infection with aerosolized *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Pathol*. 2010 Jan;176(1):198–204.
  29. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J Exp Med*. 2008 Jan 21;205(1):105–15.
  30. Pearl JE, Saunders B, Ehlers S, Orme IM, Cooper AM. Inflammation and lymphocyte activation during mycobacterial infection in the interferon- $\gamma$ -deficient mouse. *Cell Immunol*. 2001 Jul 10;211(1):43–50.
  31. Kaufmann SHE. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2(Suppl 2).
  32. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010 Nov 1;36(5):1185–206.
  33. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the Manifestations of Tuberculosis to CD4 Cell Counts in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1292–7.
  34. Khader SA, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*.

2008 Feb;41(2):79–83.

35. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010 Dec;21(6):455–62.
36. Kumar NP, Sridhar R, Hanna LE, Banurekha V V., Nutman TB, Babu S. Decreased frequencies of circulating CD4<sup>+</sup> T follicular helper cells associated with diminished plasma IL-21 in active pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2014 Oct 24;9(10).
37. Paidipally P, Tripathi D, Abhinav V, Radhakrishnan RK, Dhiman R, Venkatasubramanian S, et al. Interleukin-21 Regulates Natural Killer Cell Responses during Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Infect Dis.* 2018 Mar 28;217(8):1323–33.
38. Brighenti S, Ordway DJ. Regulation of Immunity to Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016 Dec 23;4(6).
39. Guyot-Revol V, Innes JA, Hackforth S, Hinks T, Lalvani A. Regulatory T cells are expanded in blood and disease sites in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 1;173(7):803–10.
40. Abebe F. Synergy between Th1 and Th2 responses during Mycobacterium tuberculosis infection: A review of current understanding. *Int Rev Immunol.* 2019 Jul 4;38(4):172–9.
41. Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell.* 2016 Oct 6;167(2):433–443.e14.
42. Lin PL, Flynn JAL. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol* 2015 373. 2015 Apr 28;37(3):239–49.
43. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 15;177(10):1164–70.
44. Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK, Crampin AC, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. *Lancet (London, England).* 2002 Apr 20;359(9315):1393–401.
45. Clemens DL, Horwitz MA. Characterization of the Mycobacterium

- tuberculosis phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited. *J Exp Med*. 1995 Jan 1;181(1):257–70.
46. Simeone R, Bottai D, Frigui W, Majlessi L, Brosch R. ESX/type VII secretion systems of mycobacteria: Insights into evolution, pathogenicity and protection. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Jun 1;95 Suppl 1(S1):S150–4.
  47. Briken V, Miller JL. Living on the edge: Inhibition of Host Cell Apoptosis by *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiol*. 2008 Aug;3(4):415.
  48. Agarwal P, Gordon S, Martinez FO. Foam Cell Macrophages in Tuberculosis. *Front Immunol*. 2021 Dec 15;12:5395.
  49. Honaker RW, Leistikow RL, Bartek IL, Voskui MI. Unique roles of DosT and DosS in DosR regulon induction and *Mycobacterium tuberculosis* dormancy. *Infect Immun*. 2009 Aug;77(8):3258–63.
  50. Rosser A, Stover C, Pareek M, Mukamolova G V. Resuscitation-promoting factors are important determinants of the pathophysiology in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Crit Rev Microbiol*. 2017 Sep 3;43(5):621–30.
  51. Bordes P, Genevaux P. Control of Toxin-Antitoxin Systems by Proteases in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Front Mol Biosci*. 2021 May 17;8:458.
  52. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol*. 2014 Dec 1;26(6):454–70.
  53. Jacobs REA, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. *Int J mycobacteriology*. 2015 Dec 1;4(4):337–40.
  54. Foe-Essomba JR, Kenmoe S, Tchatchouang S, Ebogo-Belobo JT, Mbagha DS, Kengne-Ndé C, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PLoS One*. 2021 Dec 1;16(12):e0261246.
  55. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol*. 2020 Jul 1;56(7):446–54.
  56. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF,

- et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018 Mar 1;44(2):145–52.
57. Lin Y, Yuan Y, Zhao X, Liu J, Qiu L, He X, et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China. *Glob Health Action*. 2017 May 4;10(1).
58. Liu Y, Wang J, Wu C. Microbiota and Tuberculosis: A Potential Role of Probiotics, and Postbiotics. *Front Nutr*. 2021 May 7;8:191.
59. Gebremicael G, Amare Y, Challa F, Gebreegziabxier A, Medhin G, Wolde M, et al. Lipid Profile in Tuberculosis Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection. *Int J Chronic Dis*. 2017;2017:1–7.
60. Facco M, Miorin M, Agostini C, Semenzato G. Granuloma Formation. *Prog Respir Res*. 2007;36:87–100.
61. Fraga AG, Barbosa AM, Ferreira CM, Fevereiro J, Pedrosa J, Torrado E. Immune-evasion Strategies of Mycobacteria and Their Implications for the Protective Immune Response. *Curr Issues Mol Biol*. 2018 Jan 1;25:169–98.
62. Pagán AJ, Ramakrishnan L. Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Sep 1;5(9).
63. Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2017 Oct 27;17(11):691–702.
64. Gideon HP, Hughes TK, Tzouanas CN, Wadsworth MH, Tu AA, Gierahn TM, et al. Multimodal profiling of lung granulomas in macaques reveals cellular correlates of tuberculosis control. *Immunity*. 2022 May 10;55(5):827–846.e10.
65. Calaras D, Munteanu O, Botnaru V. Sarcoidosis and tuberculosis: A rare combination? *Eur Respir J*. 2012;40(S56):p3635.
66. Turner OC, Basaraba RJ, Orme IM. Immunopathogenesis of pulmonary granulomas in the guinea pig after infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 2003 Feb 1;71(2):864–71.
67. Reece ST, Loddenkemper C, Askew DJ, Zedler U, Schommer-Leitner S, Stein M, et al. Serine protease activity contributes to control of *Mycobacterium tuberculosis* in hypoxic lung granulomas in mice. *J Clin Invest*. 2010 Sep 1;120(9):3365–76.

68. Hunter RL. Tuberculosis as a three-act play: A new paradigm for the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016 Mar 1;97:8–17.
69. Hunter RL. The Pathogenesis of Tuberculosis: The Early Infiltrate of Post-primary (Adult Pulmonary) Tuberculosis: A Distinct Disease Entity. *Front Immunol*. 2018 Sep 19;9(SEP):2108.
70. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustonjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis*. 2017 Oct 10;216(Suppl 6):S629.
71. Essential Tuberculosis. *Essential Tuberculosis*. Springer International Publishing; 2021.
72. Marçôa R, Ribeiro AI, Zão I, Duarte R. Tuberculosis and gender – Factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group. *Pulmonology*. 2018 May 1;24(3):199–202.
73. Gupta RK, Rice B, Brown AE, Thomas HL, Zenner D, Anderson L, et al. Does antiretroviral therapy reduce hiv-associated tuberculosis incidence to background rates? A national observational cohort study from england, wales, and northern ireland. *Lancet HIV*. 2015 Jun 1;2(6):e243–51.
74. Lange C, Van Leth F, Sester M. Viral Load and Risk of Tuberculosis in HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Feb 1;71(2):e51–3.
75. WHO. Global tuberculosis report 2021 . Geneva: World Health Organization; 2021.
76. Duarte R, Santos J V., Silva AS, Sotgiu G. Epidemiology and socioeconomic determinants. *ERS Monogr*. 2018;2018(9781849841009):28–35.
77. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 1;12(11):e0187967.
78. Carter DJ, Glaziou P, Lönnroth K, Siroka A, Floyd K, Weil D, et al. The impact of social protection and poverty elimination on global tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1. *Lancet Glob Heal*. 2018 May 1;6(5):e514–22.
79. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravigliione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009 Jun;68(12):2240–6.



80. Burusie A, Enquesilassie F, Addissie A, Dessalegn B, Lamaro T. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9).
81. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov A V., Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J*. 2017 Jul 1;50(1).
82. Wigger GW, Bouton TC, Jacobson KR, Auld SC, Yeligar SM, Staitieh BS. The Impact of Alcohol Use Disorder on Tuberculosis: A Review of the Epidemiology and Potential Immunologic Mechanisms. *Front Immunol*. 2022 Mar 31;13:1385.
83. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. *Open forum Infect Dis*. 2017 Jul 1;4(3).
84. Estimated incidence of tuberculosis (per 100 000 population) .
85. World Health Organization. Global tuberculosis report. *Glob tuberculosis Rep*. 2021;
86. Fenner L, Gagneux S, Helbling P, Battegay M, Rieder HL, Pfyffer GE, et al. Mycobacterium tuberculosis transmission in a country with low tuberculosis incidence: role of immigration and HIV infection. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb;50(2):388–95.
87. Séraphin MN, Lauzardo M, Doggett RT, Zabala J, Morris JG, Blackburn JK. Spatiotemporal Clustering of Mycobacterium tuberculosis Complex Genotypes in Florida: Genetic Diversity Segregated by Country of Birth. *PLoS One*. 2016 Apr 1;11(4).
88. Chamie G, Wandera B, Marquez C, Kato-Maeda M, Kanya MR, Havlir D V., et al. Identifying locations of recent TB transmission in rural Uganda: a multidisciplinary approach. *Trop Med Int Health*. 2015 Apr 1;20(4):537–45.
89. Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Harris SR, Ignatyeva O, Kontsevaya I, et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat Genet*. 2014;46(3):279–86.
90. Houben RMGJ, Esmail H, Cobelens F, Williams CML, Coussens AK. Tuberculosis prevalence: beyond the tip of the iceberg. *Lancet Respir Med*. 2022 Jun 1;10(6):537–9.



91. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011;6(4).
92. Frieden TR, Munsiff SS. The DOTS strategy for controlling the global tuberculosis epidemic. *Clin Chest Med*. 2005;26(2):197–205.
93. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1799–801.
94. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother*. 2018 May 1;73(5):1138–51.
95. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2019;394(10202).
96. Vesga JF, Hallett TB, Reid MJA, Sachdeva KS, Rao R, Khaparde S, et al. Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach. *Lancet Glob Heal*. 2019 May 1;7(5):e585–95.
97. Yang C, Sobkowiak B, Naidu V, Codreanu A, Ciobanu N, Gunasekera KS, et al. Phylogeography and transmission of *M. tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Med*. 2022 Feb 1;19(2).
98. Zellweger JP, Sousa P, Heyckendorf J. Clinical diagnosis. *ERS Monogr*. 2018;2018(9781849841009):83–98.
99. Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jan 1;6(1).
100. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):348–61.
101. Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, Canizales-Quintero S, et al. Tuberculosis in ageing: High rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes. *Age Ageing*. 2012 Jul;41(4):488–95.
102. World Health Organization. Global tuberculosis report. *Glob Tuberc Rep*. 2021;
103. Hoa NB, Sy DN, Nhung NV, Tiemersma EW, Borgdorff MW, Cobelens FGJ. National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. *Bull World*

Health Organ. 2010 Apr;88(4):273–80.

104. Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards for tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018 Mar 1;51(3):1800098.
105. Field SK, Escalante P, Fisher DA, Ireland B, Irwin RS, Adams TM, et al. Cough Due to TB and Other Chronic Infections: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Feb 1;153(2):467–97.
106. Mohammed H, Oljira L, Roba KT, Ngadaya E, Manyazewal T, Ajeme T, et al. Tuberculosis Prevalence and Predictors Among Health Care-Seeking People Screened for Cough of Any Duration in Ethiopia: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Front public Heal*. 2022 Feb 25;9.
107. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease .
108. Ong TH, Eng P. Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med*. 2003 Feb 1;29(2):317–20.
109. Baluku JB, Nuwagira E, Bongomin F, Denning DW. Pulmonary TB and chronic pulmonary aspergillosis: clinical differences and similarities. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Jul 1;25(7):537–46.
110. Gothi R. Rasmussen Aneurysm: A Pseudoaneurysm of the Pulmonary, Not Bronchial, Artery. *Radiology*. 2022 Mar;302(3):E14–E14.
111. Patel R, Singh A, Mathur RM, Sisodiya A. Emergency pneumonectomy: a life-saving measure for severe recurrent hemoptysis in tuberculosis cavitory lesion. *Case Rep Pulmonol*. 2015;2015:1–4.
112. Munteanu O, Voloșciuc I, Rusu D, Scutaru E, Botnaru V. Bronșiectazii, tuberculoză și aspergillus: dificultăți și perspective. 2017;55(3):62–4.
113. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых .
114. Essouma M, Nkeck JR, Agbor VN, Noubiap JJ. Epidemiology of Digital Clubbing and Hypertrophic Osteoarthropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):104–10.
115. Requena L, Yus ES. Erythema Nodosum. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):425–38.
116. Wejse C, Gustafson P, Nielsen J, Gomes VF, Aaby P, Andersen PL, et al. TBscore: Signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-re-

- source setting have predictive value and may be used to assess clinical course. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):111–20.
117. Dhana A, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Rangaka MX, Kredo T, et al. Tuberculosis screening among ambulatory people living with HIV: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021 Nov 17;
  118. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis - PubMed .
  119. TB or Not TB: Differential Diagnosis and Imaging Findings of Pulmonary Cavities .
  120. Botnaru V, Chesov D, Munteanu O. Verum aut Falsum Cavitas. *Rev Științe ale Sănătății din Mold.* 2016;1(7):113–5.
  121. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J.* 2003 Oct 1;22(4):589–91.
  122. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YCG, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest.* 2007;131(4):1125–32.
  123. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2010 Apr;15(3):451–8.
  124. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2019 Oct 1;24(10):962–71.
  125. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE. Does This Patient Have a Pleural Effusion? *JAMA.* 2009 Jan 21;301(3):309–17.
  126. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici I, Baran AI, Karahocagil MK, Saydan MR. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14(1).
  127. Karstaedt AS. Extrapulmonary tuberculosis among adults: experience at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J.* 2013;104(1):22–4.
  128. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013 Mar 21;18(12).
  129. Bhandari J, Thada PK. Scrofula. *StatPearls.* 2021 Oct 26;
  130. JONES PG, CAMPBELL PE. Tuberculous lymphadenitis in child-

hood: the significance of anonymous mycobacteria. *Br J Surg.* 1962 Nov;50:302–14.

131. Rai DK, Kumar R, Ahmad S. Clinical characteristics and treatment outcome in Tubercular lymphadenitis patients- A prospective observational study. *Indian J Tuberc.* 2020 Oct 1;67(4):528–33.
132. Mathiasen VD, Andersen PH, Johansen IS, Lillebaek T, Wejse C. Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep 1;98:366–71.
133. George A, Andronikou S, Pillay T, Goussard P, Zar HJ. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. *Pediatr Radiol.* 2017 Sep 1;47(10):1277–82.
134. Rana SS, Bhasin DK, Rao C, Srinivasan R, Singh K. Tuberculosis Presenting as Dysphagia: Clinical, Endoscopic, Radiological and Endosonographic Features. *Endosc Ultrasound.* 2013;2(2):92.
135. Roopa SR, Ramanathan K, Ramanathan P, Rajagopala S, Kancherla R/, Ramanathan /. Tuberculosis-Associated Chylothorax: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Respiration.* 2018 Apr 1;95(4):260–8.
136. Li Z, Mao G, Gui Q, Xu C. Bronchoplasty for treating the whole lung atelectasis caused by endobronchial tuberculosis in main bronchus. *J Thorac Dis.* 2018 Jul 1;10(7):4000.
137. Kim M, Kang ES, Park JY, Kang HR, Kim JH, Chang Y, et al. Fistula Formation between Right Upper Bronchus and Bronchus Intermedius Caused by Endobronchial Tuberculosis: A Case Report. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015 Jul 1;78(3):286.
138. Kasilingam SK, Sinha N, Kambar V, Govindagoudar MB. Mediastinal tubercular lymph node eroding into pericardium causing acute pyopericardium and cardiac tamponade. *Trop Doct.* 2014;44(2):114–5.
139. Thakkar K, Ghaisas SM, Singh M. Lymphadenopathy: Differentiation between Tuberculosis and Other Non-Tuberculosis Causes like Follicular Lymphoma. *Front Public Heal.* 2016 Feb 25;4:31.
140. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, Van Goethem JWM, van Altena R, Laridon A, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003 138. 2002 Aug

- 2;13(8):1876–90.
141. DoddID PJ, OsmanID M, CresswellID F V, Stadelman AM, Huu Lan N, Thuy Thuong ThuongID N, et al. The global burden of tuberculous meningitis in adults: A modelling study. *PLOS Glob Public Heal*. 2021 Dec 8;1(12):e0000069.
  142. Daniel B, Grace G, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res*. 2019 Aug 1;150(2):117.
  143. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep 1;175(7–8):451–7.
  144. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull*. 2015 Mar 1;113(1):117–31.
  145. Hwang JH, Lee KM, Park JE, Kim HG, Kim EJ, Choi WS, et al. Atypical cerebral manifestations of disseminated Mycobacterium tuberculosis. *Front Neurol*. 2017 Sep 21;8(SEP):462.
  146. Sethi NK, Sethi PK, Torgovnick J, Arsura E. Central nervous system tuberculosis masquerading as primary dementia: a case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2011;45(5):510–3.
  147. Aulakh R, Chopra S. Pediatric Tubercular Meningitis: A Review. *J Pediatr Neurosci*. 2018 Oct 1;13(4):373.
  148. Monteiro R, Carneiro JC, Costa C, Duarte R. Cerebral tuberculomas – A clinical challenge. *Respir Med Case Reports*. 2013;9(1):34.
  149. Karthigeyan M, Salunke P, Siroliya A. Tuberculoma of Eloquent Brain. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jul 7;105(1):4–5.
  150. Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary AS, Kaundinya D V., Palande DA. Tuberculous brain abscesses: Case series and review of literature. *J Neurosci Rural Pract*. 2011 Jul;2(2):153.
  151. Pradeep N, Ghorpade R, Naik R, Malur PR. Intra-medullary Tuberculomas: Case Series. *Int J Spine Surg*. 2017;11(1):7–9.
  152. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15;49(9):1350–7.
  153. Le Roux CE, Vlok SSC. The silent pandemic in South Africa: Extra-pulmonary tuberculosis from head to heel. *SA J Radiol*. 2021;25(1).
  154. Shi T, Zhang Z, Dai F, Zhou Q, He Q, Luo F, et al. Retrospective Stu-

dy of 967 Patients With Spinal Tuberculosis. *Orthopedics*. 2016 Sep 1;39(5):e838–43.

155. Rasouli MR, Mirkoochi M, Vaccaro AR, Yarandi KK, Rahimi-Movaghar V. Spinal Tuberculosis: Diagnosis and Management. *Asian Spine J*. 2012 Dec 31;6(4):294.
156. Pattamapaspong N, Muttarak M, Sivasomboon C. Tuberculosis arthritis and tenosynovitis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011 Nov 11;15(5):459–69.
157. Chong SG, Herron M, Dolan L, McDonald C, O'Donnell R, Fahy RJ, et al. TB osteomyelitis. *QJM An Int J Med*. 2016 Nov 1;109(11):751–2.
158. Wicks L, Faroug R, Richler-Potts D, Bowden A, Issac R, Mangwani J. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the foot and ankle-A literature review. *Foot (Edinb)*. 2018 Dec 1;37:105–12.
159. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol* 2019 1610. 2019 Sep 23;16(10):573–98.
160. Zachoval R, Nencka P, Vasakova M, Kopecka E, Borovička V, Wallenfels J, et al. The incidence of subclinical forms of urogenital tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Public Health*. 2018 Mar 1;11(2):243–5.
161. Kulchavenya E, Cherednichenko A. Urogenital tuberculosis, the cause of ineffective antibacterial therapy for urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2017 Mar 1;10(3):95–101.
162. Angeline Grace G, Bella Devaleenal D, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res*. 2017;145(4):425.
163. Yadav S, Singh P, Hemal A, Kumar R. Genital tuberculosis: Current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol*. 2017 Apr 1;6(2):222–33.
164. Gibson MS, Puckett ML, Shelly ME. Renal Tuberculosis. *Radiographics*. 2004 Jan 1;24(1):251–6.
165. Rathi P, Gambhire P. Abdominal Tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2016 Feb;64(2):38–47.
166. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: Revisited. *World J Gastroenterol*.

- 2014 Oct 28;20(40):14831.
167. Chakinala RC, Khatri AM. Gastrointestinal Tuberculosis. *StatPearls*. 2021 Jul 25;
  168. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Oct 15;22(8):685–700.
  169. dos Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, de Oliveira MH, da Silva PG, de Medeiros VLS. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - Part I. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):219.
  170. Mascaró JM, Baselga E. Erythema Induratum of Bazin. *Dermatol Clin*. 2008 Oct 1;26(4):439–45.
  171. Granado J, Catarino A. Cutaneous tuberculosis presenting as lupus vulgaris. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 1;96:139–40.
  172. Mello RB De, Vale ECS Do, Baeta IGR. Scrofuloderma: a diagnostic challenge. *An Bras Dermatol*. 2019 Jan 1;94(1):102.
  173. Shakarchi FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015 Nov 26;9:2223.
  174. Isiguzo G, Du Bruyn E, Howlett P, Ntsekhe M. Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis: What Is New? *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jan 1;22(1).
  175. Sharma SK, Mohan A, Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(7):931–48.
  176. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *J Clin Tuberc other Mycobact Dis*. 2016 May 1;3:13–27.
  177. Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes. *Heart Lung*. 2009 Jan;38(1):77–82.
  178. Khan FY. Cryptic Disseminated Tuberculosis: a Secondary Analysis of Previous Hospital-Based Study. *Tanaffos*. 2020 Jan;19(1):45.
  179. Kethireddy S, Light RB, Mirzanejad Y, Maki D, Arabi Y, Lapinsky S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* septic shock. *Chest*. 2013;144(2):474–82.
  180. Singh K, Hyatali S, Giddings S, Singh K, Bhagwandass N. Miliary Tuberculosis Presenting with ARDS and Shock: A Case Report and Challenges in Current Management and Diagnosis. *Case Reports Crit*



Care. 2017;2017:1–4.

181. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. *Front Immunol*. 2020 Sep 10;11.
182. World Health Organization (WHO). Operational handbook on tuberculosis. Modul 3 Diagnosis Rapid diagnostics Tuberc diagnosis. 2020;56.
183. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Ravigliione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection . *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–35.
184. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. *Guidel Manag Latent Tuberc Infect*. 2015;
185. Organizat WH. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021. 86–92 p.
186. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin--past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Dec;66(3):273–80.
187. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: What is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192–204.
188. Tuberculoza la copil Protocol clinic național. 2020.
189. Diel R, Ernst M, Döschner G, Visuri-Karbe L, Greinert U, Niemann S, et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting Mycobacterium tuberculosis infection with a blood test. *Eur Respir J*. 2006 Jul;28(1):16–23.
190. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):15–21.
191. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. *Front Microbiol*. 2021 Oct 22;12.
192. Arend SM, Geluk A, Van Meijgaarden KE, Van Dissel JT, Theisen M, Andersen P, et al. Antigenic equivalence of human T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific RD1-encoded protein antigens ESAT-6 and culture filtrate protein 10 and to mixtures of synthetic peptides. *Infect Immun*. 2000 Jun;68(6):3314–21.



193. Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. Performance of the tuberculin skin test and interferon- $\gamma$  release assays: an update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol Suppl.* 2014;91(SUPPL. 91):24–31.
194. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis.* 2022;
195. World Health Organization. Use of alternative interferon- gamma release assays for the diagnosis of TB infection: WHO Policy Statement . 2022.
196. Xu Y, Yang Q, Zhou J, Zhou F, Hezhang Y, Gao Y, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold-Plus in the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infections in Immunocompromised Patients: a Real-World Study. *Microbiol Spectr.* 2022 Mar 2;
197. Lalvani A, Pathan AA, Mcshane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(4):824–8.
198. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan 1;37(1):88–99.
199. Bua A, Ruggeri M, Zanetti S, Molicotti P. Effect of teriflunomide on QuantiFERON-TB Gold results. *Med Microbiol Immunol.* 2017 Feb 1;206(1):73–5.
200. Latorre I, Mínguez S, Carrascosa JM, Naves J, Villar-Hernández R, Muriel B, et al. Immune-mediated inflammatory diseases differently affect IGRAs' accuracy for latent tuberculosis infection diagnosis in clinical practice. *PLoS One.* 2017 Dec 1;12(12).
201. Hakimian S, Popov Y, Rupawala AH, Salomon-Escoto K, Hatch S, Pellish R. The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation. *Biologics.* 2018 Feb 27;12:61–7.
202. World Health Organization. Rapid communication : TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. 2022.

203. Sudbury EL, Clifford V, Messina NL, Song R, Curtis N. Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and LTBI: A systematic review. *J Infect.* 2020 Dec 1;81(6):873–81.
204. Chesov D, Lange C, Daduna F, Crudu V, Preyer R, Ernst M, et al. Combined antigen-specific interferon- $\gamma$  and interleukin-2 release assay (FluoroSpot) for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS One.* 2015 Mar 18;10(3).
205. Qiu B, Liu Q, Li Z, Song H, Xu D, Ji Y, et al. Evaluation of cytokines as a biomarker to distinguish active tuberculosis from latent tuberculosis infection: a diagnostic meta-analysis. *BMJ Open.* 2020 Oct 7;10(10).
206. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, Schiller I, Laal S, Ramsay A, et al. Commercial Serological Tests for the Diagnosis of Active Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Med.* 2011 Aug;8(8):e1001062.
207. World Health Organization. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva WHO. 2011;(July):19.
208. Latorre I, Fernández-Sanmartín MA, Muriel-Moreno B, Villar-Hernández R, Vila S, De Souza-Galvão ML, et al. Study of CD27 and CCR4 Markers on Specific CD4 + T-Cells as Immune Tools for Active and Latent Tuberculosis Management. *Front Immunol.* 2019;9(JAN).
209. Halliday A, Whitworth H, Kottoor SH, Niazi U, Menzies S, Kunst H, et al. Stratification of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection by Cellular Immune Profiling. *J Infect Dis.* 2017 May 1;215(9):1480–7.
210. Acharya MP, Pradeep SP, Murthy VS, Chikkannaiah P, Kambar V, Narayanashetty S, et al. CD38+CD27-TNF- $\alpha$  + on Mtb-specific CD4+ T Cells Is a Robust Biomarker for Tuberculosis Diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 1;73(5):793–801.
211. Ruibal P, Voogd L, Joosten SA, Ottenhoff THM. The role of donor-unrestricted T-cells, innate lymphoid cells, and NK cells in anti-mycobacterial immunity. *Immunol Rev.* 2021 May 1;301(1):30–47.
212. Paquin-Proulx D, Costa PR, Silveira CGT, Marmorato MP, Cerqueira NB, Sutton MS, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection is associated with a higher frequency of mucosal-associated invariant T and invariant natural killer T cells. *Front Immunol.* 2018 Jun 19;9(JUN):1394.

213. Shi C lin, Zhang J ping, Xu P, Li J, Shen J, Wu M ying, et al. Upregulation of PD-1 expression on circulating CD8+ but not CD4+ T cells is associated with tuberculosis infection in health care workers. *BMC Immunol.* 2021 Dec 1;22(1).
214. Warsinske H, Vashisht R, Khatri P. Host-response-based gene signatures for tuberculosis diagnosis: A systematic comparison of 16 signatures. *PLoS Med.* 2019;16(4).
215. Mistry R, Cliff JM, Clayfon CL, Beyers N, Mohamed YS, Wilson PA, et al. Gene-expression patterns in whole blood identify subjects at risk for recurrent tuberculosis. *J Infect Dis.* 2007 Feb 1;195(3):357–65.
216. Jacobsen M, Repsilber D, Gutschmidt A, Neher A, Feldmann K, Mollenkopf HJ, et al. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Mol Med (Berl).* 2007 Jun;85(6):613–21.
217. Lv L, Li C, Zhang X, Ding N, Cao T, Jia X, et al. RNA Profiling Analysis of the Serum Exosomes Derived from Patients with Active and Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Front Microbiol.* 2017 Jun 12;8(JUN).
218. Heyckendorf J, Gillespie SH, Ruhwald M. Culture-free proof of *Mycobacterium tuberculosis* - a new assay for viable bacteria. *EBioMedicine.* 2020 Dec 1;62.
219. Hoang LT, Jain P, Pillay TD, Tolosa-Wright M, Niazi U, Takwoingi Y, et al. Transcriptomic signatures for diagnosing tuberculosis in clinical practice: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Mar 1;21(3):366–75.
220. Heyckendorf J, Reimann M, Marwitz S, Lange C, Avsar K, DiNardo AR, et al. Pathogen-free diagnosis of tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug 1;21(8):1066.
221. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, Mulenga H, Kimbung Mbandi S, Borate B, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Mar 1;21(3):354–65.
222. Mendelsohn SC, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, Mulenga H, Mbandi SK, Borate B, et al. Validation of a host blood transcriptomic biomarker for pulmonary tuberculosis in people living with HIV: a pro-

- spective diagnostic and prognostic accuracy study. *Lancet Glob Heal*. 2021 Jun 1;9(6):e841–53.
223. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, Mulenga H, Kimbung Mbandi S, Borate B, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar 1;21(3):354–65.
  224. Mateos J, Estévez O, González-Fernández Á, Anibarro L, Pallarés Á, Reljic R, et al. High-resolution quantitative proteomics applied to the study of the specific protein signature in the sputum and saliva of active tuberculosis patients and their infected and uninfected contacts. *J Proteomics*. 2019 Mar 20;195:41–52.
  225. Sun H, Pan L, Jia H, Zhang Z, Gao M, Huang M, et al. Label-Free Quantitative Proteomics Identifies Novel Plasma Biomarkers for Distinguishing Pulmonary Tuberculosis and Latent Infection. *Front Microbiol*. 2018 Jun 13;9(JUN).
  226. Weiner J, Parida SK, Maertzdorf J, Black GF, Repsilber D, Telaar A, et al. Biomarkers of inflammation, immunosuppression and stress with active disease are revealed by metabolomic profiling of tuberculosis patients. *PLoS One*. 2012 Jul 23;7(7).
  227. Dutta NK, Tornheim JA, Fukutani KF, Paradkar M, Tiburcio RT, Kinikar A, et al. Integration of metabolomics and transcriptomics reveals novel biomarkers in the blood for tuberculosis diagnosis in children. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
  228. Belay M, Tulu B, Younis S, Jolliffe DA, Tayachew D, Manwandu H, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2021 Jun 1;2(6):e267–75.
  229. Verma R, Swift BMC, Handley-Hartill W, Lee JK, Woltmann G, Rees CED, et al. A Novel, High-sensitivity, Bacteriophage-based Assay Identifies Low-level *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia in Immuno-competent Patients With Active and Incipient Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 1;70(5):933–6.
  230. Tang J, Huang Y, Cai Z, Ma Y. *Mycobacterial* heparin-binding hemagglutinin (HBHA)-induced interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) for dis-

- crimination of latent and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jul 1;16(7).
231. Chegou NN, Black GF, Loxton AG, Stanley K, Essone PN, Klein MR, et al. Potential of novel *Mycobacterium tuberculosis* infection phase-dependent antigens in the diagnosis of TB disease in a high burden setting. *BMC Infect Dis*. 2012 Jan 20;12.
  232. Meier NR, Jacobsen M, Ottenhoff THM, Ritz N. A Systematic Review on Novel *Mycobacterium tuberculosis* Antigens and Their Discriminatory Potential for the Diagnosis of Latent and Active Tuberculosis. *Front Immunol*. 2018 Nov 9;9(NOV).
  233. Li Z, Hu J, Liu P, Cui D, Di H, Wu S. Microarray-based selection of a serum biomarker panel that can discriminate between latent and active pulmonary TB. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
  234. CAO SH, CHEN YQ, SUN Y, LIU Y, ZHENG SH, ZHANG ZG, et al. Screening of Serum Biomarkers for Distinguishing between Latent and Active Tuberculosis Using Proteome Microarray. *Biomed Environ Sci*. 2018 Jul 1;31(7):515–26.
  235. World Health Organization (WHO). Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 3 : Diagnosis -Rapid diagnostics for tuberculosis detection. WHO. 2021. 164 p.
  236. Singhal R, Myneedu VP. Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *Int J mycobacteriology*. 2015 Mar 1;4(1):1–6.
  237. Chang EW, Page AL, Bonnet M. Light-emitting diode fluorescence microscopy for tuberculosis diagnosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016 Mar 1;47(3):929–37.
  238. Chaidir L, Parwati I, Annisa J, Muhsinin S, Meilana I, Alisjahbana B, et al. Implementation of LED Fluorescence Microscopy for Diagnosis of Pulmonary and HIV-Associated Tuberculosis in a Hospital Setting in Indonesia. *PLoS One*. 2013 Apr 19;8(4).
  239. Datta S, Sherman JM, Bravard MA, Valencia T, Gilman RH, Evans CA. Clinical evaluation of tuberculosis viability microscopy for assessing treatment response. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):1186–95.
  240. Uddin MKM, Chowdhury MR, Ahmed S, Rahman MT, Khatun R, Van Leth F, et al. Comparison of direct versus concentrated smear microscop-

- py in detection of pulmonary tuberculosis. BMC Res Notes. 2013 Jul 25;6(1):1–6.
241. Chesov D, Lesanu V, Ciobanu N, Codreanu A, Crudu V, Cuevas LE, et al. Automated high-throughput digital fluorescence microscopy for TB diagnosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(10).
  242. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. Clin Infect Dis. 2006;42(8).
  243. BACTEC™ MGIT™ 960 System .
  244. Asmar S, Drancourt M. Rapid culture-based diagnosis of pulmonary tuberculosis in developed and developing countries. Front Microbiol. 2015;6(NOV):1184.
  245. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. J Clin Microbiol. 2010 Jan;48(1):229–37.
  246. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane database Syst Rev. 2014 Jan 21;2014(1).
  247. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. Cochrane database Syst Rev. 2020 Aug 27;8(8).
  248. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, et al. Xpert ® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. Cochrane database Syst Rev. 2018 Aug 27;8(8).
  249. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? Eur Respir J. 2016 Aug 1;48(2):516–25.
  250. Georghiou SB, Alagna R, Cirillo DM, Carmona S, Ruhwald M, Schumacher SG. Equivalence of the GeneXpert System and GeneXpert Omni System for tuberculosis and rifampicin resistance detection. PLoS One. 2021 Dec 1;16(12).

251. Creswell J, Codlin AJ, Andre E, Micek MA, Bedru A, Carter EJ, et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 2;14(1):2.
252. Chesov D, Crudu V, Soltan V, Botnaru V. Reduction in treatment delay of MDR-TB cases as a result of Xpert MTB/RIF implementation in Moldova. *INT J TUBERC LUNG DIS.* 2016;20(11 Suppl 1):S521.
253. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan 1;18(1):76.
254. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell F V, Bystrom P V, Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):68–75.
255. Ferrarotti I, Ottaviani S. Laboratory diagnosis. *ERS Monogr.* 2019;2019(9781849841092):39–51.
256. Organization WH. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF ultra compared to Xpert MTB/RIF . Geneva PP - Geneva: World Health Organization;
257. Nikam C, Jagannath M, Narayanan MM, Ramanabhiraman V, Kazi M, Shetty A, et al. Rapid Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* with Truenat MTB: A Near-Care Approach. *PLoS One.* 2013 Jan 21;8(1):e51121.
258. Penn-Nicholson A, Gomathi SN, Ugarte-Gil C, Meaza A, Lavu E, Patel P, et al. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays. *Eur Respir J.* 2021 Nov 1;58(5).
259. Sharma K, Sharma M, Modi M, Singla N, Sharma A, Sharma N, et al. Comparative analysis of Truenat<sup>TM</sup> MTB Plus and Xpert<sup>®</sup> Ultra in diagnosing tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Aug 1;25(8):626–31.
260. Shete PB, Farr K, Strnad L, Gray CM, Cattamanchi A. Diagnostic accuracy of TB-LAMP for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 Mar 19;19(1):1–11.
261. MacLean E, Kohli M, Weber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denking CM, et al. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin*



Microbiol. 2020 Oct 1;58(10).

262. World Health Organization. WHO evaluation of centralized assays for detection of TB and of resistance to rifampicin and isoniazid. Who. 2019;
263. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, Kohli M, Nathavitharana RR, Zwerling AA, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 21;2019(10).
264. Li Z, Tong X, Liu S, Yue J, Fan H. The Value of FujiLAM in the Diagnosis of Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front public Heal*. 2021 Nov 25;9.
265. World Health Organization (WHO). Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Who. 2018;1–106.
266. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J*. 2005 Mar;25(3):564–9.
267. Minassian AM, Newnham R, Kalimeris E, Bejon P, Atkins BL, Bowler ICJW. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC™) for diagnosis of prosthetic joint infections: Easy and fast. *BMC Infect Dis*. 2014 May 4;14(1):1–7.
268. Espasa M, Salvadó M, Vicente E, Tudó G, Alcaide F, Coll P, et al. Evaluation of the VersaTREK system compared to the Bactec MGIT 960 system for first-line drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb;50(2):488–91.
269. Lee J, Armstrong DT, Ssengooba W, Park JA, Yu Y, Mumbowa F, et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second-line drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jan;58(1):11–8.
270. World Health Organization. Non-commercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis. Policy statement. 2010;(July).
271. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, Kohli M, Dendukuri N, Schumacher SG, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2(2).



272. Zetola NM, Shin SS, Tumedi KA, Moeti K, Ncube R, Nicol M, et al. Mixed *Mycobacterium tuberculosis* complex infections and false-negative results for rifampin resistance by GeneXpert MTB/RIF are associated with poor clinical outcomes. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2422–9.
273. Köser CU, Comas I, Feuerriegel S, Niemann S, Gagneux S, Peacock SJ. Genetic diversity within *Mycobacterium tuberculosis* complex impacts on the accuracy of genotypic pyrazinamide drug-susceptibility assay. *Tuberculosis (Edinb).* 2014;94(4):451–3.
274. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *Nacy CA, editor. MBio.* 2017 Sep 6;8(4):e00812-17.
275. Cao Y, Parmar H, Gaur RL, Lieu D, Raghunath S, Via N, et al. Xpert MTB/XDR: a 10-Color Reflex Assay Suitable for Point-of-Care Settings To Detect Isoniazid, Fluoroquinolone, and Second-Line-Injectable-Drug Resistance Directly from *Mycobacterium tuberculosis*-Positive Sputum. *J Clin Microbiol.* 2021 Mar 1;59(3).
276. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J.* 2016 Jul 13;48(2):516–25.
277. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. *World Heal Organ.* 2021;1–164.
278. Nathavitharana RR, Cudahy PGT, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017 Jan 1;49(1):1601075.
279. Driesen M, Kondo Y, de Jong BC, Torrea G, Asnong S, Desmaretz C, et al. Evaluation of a novel line probe assay to detect resistance to pyrazinamide, a key drug used for tuberculosis treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jan 1;24(1):60.
280. Dippenaar A, Derendinger B, Dolby T, Beylis N, van Helden PD, Theron G, et al. Diagnostic accuracy of the FluoroType MTB and MTBDR VER

- 2.0 assays for the centralized high-throughput detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA and isoniazid and rifampicin resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Sep 1;27(9):1351.e1-1351.e4.
281. Beutler M, Plesnik S, Mihalic M, Olbrich L, Heinrich N, Schumacher S, et al. A pre-clinical validation plan to evaluate analytical sensitivities of molecular diagnostics such as BD MAX MDR-TB, Xpert MTB/Rif Ultra and FluoroType MTB. *PLoS One*. 2020 Jan 1;15(1).
  282. Satta G, Atzeni A, McHugh TD. *Mycobacterium tuberculosis* and whole genome sequencing: a practical guide and online tools available for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Feb 1;23(2):69–72.
  283. Schmeing S, Robinson MD. ReSeq simulates realistic Illumina high-throughput sequencing data. *Genome Biol*. 2021 Dec 1;22(1).
  284. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1403–15.
  285. Jouet A, Gaudin C, Badalato N, Allix-Béguec C, Duthoy S, Ferré A, et al. Deep amplicon sequencing for culture-free prediction of susceptibility or resistance to 13 anti-tuberculous drugs. *Eur Respir J*. 2021 Mar 1;57(3).
  286. Colman RE, Mace A, Seifert M, Hetzel J, Mshael H, Suresh A, et al. Whole-genome and targeted sequencing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on the iSeq100 and MiSeq: A performance, ease-of-use, and cost evaluation. *PLOS Med*. 2019;16(4):e1002794.
  287. Cabibbe AM, Spitaleri A, Battaglia S, Colman RE, Suresh A, Uplekar S, et al. Application of targeted next-generation sequencing assay on a portable sequencing platform for culture-free detection of drug-resistant tuberculosis from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2020 Oct 1;58(10).
  288. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*: current standards and open issues. *Nat Rev Microbiol* 2019 179. 2019 Jun 17;17(9):533–45.
  289. Zignol M, Cabibbe AM, Dean AS, Glaziou P, Alikhanova N, Ama C, et al. Genetic sequencing for surveillance of drug resistance in tuberculosis in highly endemic countries: a multi-country population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jun 1;18(6):675–83.
  290. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis con-

- trol, 1948-2001. *Lancet* (London, England). 2002 Mar 2;359(9308):775–80.
291. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1799–801.
  292. Chesov D, Botnaru V. Imaging for diagnosis and management. In: *Tuberculosis* (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 116–36.
  293. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease .
  294. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91(SUPPL. 91):32–40.
  295. Somashekar N, Chadha VK, Praseeja P, Sharada MA, Chandrakala GR, Srivastava R, et al. Role of pre-Xpert® screening using chest X-ray in early diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct 1;18(10):1243–4.
  296. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2013 Aug 1;42(2):480–94.
  297. Madhani F, Maniar RA, Burfat A, Ahmed M, Farooq S, Sabir A, et al. Automated chest radiography and mass systematic screening for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Jul 1;24(7):665–73.
  298. Qin ZZ, Ahmed S, Sarker MS, Paul K, Adel ASS, Naheyan T, et al. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis-burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms. *Lancet Digit Heal*. 2021 Sep 1;3(9):e543–54.
  299. World Health Organization. *Chest Radiography in Tuberculosis*. World Heal Organ. 2016;1–44.
  300. WHO consolidated guidelines on tuberculosis . WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2020.
  301. Pefura-Yone EW, Kuaban C, Assamba-Mpom SA, Moifo B, Kengne

- AP. Derivation, validation and comparative performance of a simplified chest X-ray score for assessing the severity and outcome of pulmonary tuberculosis. *Clin Respir J*. 2015 Apr;9(2):157–64.
302. Seon HJ, Kim YI, Lim SC, Kim YH, Kwon YS. Clinical significance of residual lesions in chest computed tomography after anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Mar 1;18(3):341–6.
  303. Brett K, Dulong C, Severn M. Treatment of Tuberculosis: A Review of Guidelines. 2020 Mar 6;1–47.
  304. Park JS, Hong KH, Kim DH. Utility of high-resolution computed tomography for the rapid diagnosis of sputum smear and PCR-negative pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016 Sep 1;48(suppl 60):PA3806.
  305. Nakanishi M, Demura Y, Ameshima S, Kosaka N, Chiba Y, Nishikawa S, et al. Utility of high-resolution computed tomography for predicting risk of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2010 Mar 1;73(3):545–50.
  306. Li K, Jiang Z, Zhu Y, Fan C, Li T, Ma W, et al. A valuable computed tomography-based new diagnostic tool for severe chest lesions in active pulmonary tuberculosis: combined application of influencing factors. *Sci Reports* 2020 101. 2020 Feb 6;10(1):1–9.
  307. Hashemian SMR, Tabarsi P, Karam MB, Kahkouee S, Marjani M, Jamaati H, et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients of intensive care units. *Int J mycobacteriology*. 2015 Sep 1;4(3):233–8.
  308. Nakanishi M, Demura Y, Ameshima S, Kosaka N, Chiba Y, Nishikawa S, et al. Utility of high-resolution computed tomography for predicting risk of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2010 Mar;73(3):545–50.
  309. Yeh J-J, Neoh C-A, Chen C-R, Chou CY-T, Wu M-T. A high resolution computer tomography scoring system to predict culture-positive pulmonary tuberculosis in the emergency department. *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e93847.
  310. Yeh J-J, Chen SC-C, Chen C-R, Yeh T-C, Lin H-K, Hong J-B, et al. A high-resolution computed tomography-based scoring system to differentiate the most infectious active pulmonary tuberculosis from community-acquired pneumonia in elderly and non-elderly patients. *Eur Radiol*. 2014 Oct 28;24(10):2372–84.

311. Theron S, Andronikou S. Comparing axillary and mediastinal lymphadenopathy on CT in children with suspected pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2005 Sep 13;35(9):854–8.
312. Lyn A, Egwolf C, Suresh C, Espinar MR. Role of Ultrasound in the Diagnosis of Extrapulmonary Tb : an Overview. 2016;2(May):1–10.
313. Agostinis P, Copetti R, Lapini L, Badona Monteiro G, N'Deque A, Baritussio A. Chest ultrasound findings in pulmonary tuberculosis. *Trop Doct*. 2017 Oct 25;47(4):320–8.
314. Weber SF, Bélard S, Gehring S, Vishwanath S, Kadavigere R, Heller T, et al. Point-of-Care Ultrasound for Extrapulmonary Tuberculosis in India: A Prospective Cohort Study in HIV-Positive and HIV-Negative Presumptive Tuberculosis Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jan 10;98(1):266–73.
315. Bélard S, Heuvelings CC, Banderker E, Bateman L, Heller T, Andronikou S, et al. Utility of Point-of-Care Ultrasound in Children with Pulmonary Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec 22;1.
316. Janssen S, Basso F, Giordani MT, Brunetti E, Grobusch MP, Heller T. Sonographic findings in the diagnosis of HIV-associated tuberculosis: image quality and inter-observer agreement in FASH vs. remote-FASH ultrasound. *J Telemed Telecare*. 2013 Dec 12;19(8):491–3.
317. Chaudhary V, Bano S, Garga UC. Central Nervous System Tuberculosis: An Imaging Perspective. *Can Assoc Radiol J*. 2017 May 1;68(2):161–70.
318. Dian S, Hermawan R, van Laarhoven A, Immaculata S, Achmad TH, Ruslami R, et al. Brain MRI findings in relation to clinical characteristics and outcome of tuberculous meningitis. *PLoS One*. 2020 Nov 1;15(11):e0241974.
319. Schloß M, Heckrodt J, Schneider C, Discher T, Krombach GA. Magnetic Resonance Imaging of the Lung as an Alternative for a Pregnant Woman with Pulmonary Tuberculosis. *J Radiol Case Rep*. 2015 May 31;9(5):7–13.
320. Busi Rizzi E, Schinina V, Cristofaro M, Goletti D, Palmieri F, Bevilacqua N, et al. Detection of Pulmonary tuberculosis: comparing MR imaging with HRCT. *BMC Infect Dis*. 2011 Dec 16;11(1):243.
321. Ankrah AO, van der Werf TS, de Vries EFJ, Dierckx RAJO, Sathekge MM, Glaudemans AWJM. PET/CT imaging of Mycobacterium tuber-

- culosis infection. Clin Transl Imaging. 2016 Apr 7;4(2):131–44.
322. Boshomane G, Lawal I, Lengana T, Modiselle M, Ankrah A, Vorster M, et al. 18F-FDG PET/CT for the assessment of disease extension and activity in patients with Tuberculosis: Preliminary results of a prospective study. J Nucl Med. 2017 May 1;58(supplement 1):591–591.
  323. Lin PL, Maiello P, Gideon HP, Coleman MT, Cadena AM, Rodgers MA, et al. PET CT Identifies Reactivation Risk in Cynomolgus Macaques with Latent M. tuberculosis. Behr MA, editor. PLOS Pathog. 2016 Jul 5;12(7):e1005739.
  324. Chen RY, Dodd LE, Lee M, Paripati P, Hammoud DA, Mountz JM, et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Sci Transl Med. 2014 Dec 3;6(265):265ra166–265ra166.
  325. Lee SH, Min J-W, Lee CH, Park CM, Goo JM, Chung DH, et al. Impact of parenchymal tuberculosis sequelae on mediastinal lymph node staging in patients with lung cancer. J Korean Med Sci. 2011 Jan;26(1):67–70.
  326. Thomas BA, Molton JS, Leek F, Pang Y, Totman JJ, Paton NI, et al. A comparison of 18F-FDG PET/MR with PET/CT in pulmonary tuberculosis. Nucl Med Commun. 2017;38(11):971–8.
  327. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. Am J Roentgenol. 1993 Apr;160(4):753–8.
  328. Leung AN, Müller NL, Pineda PR, FitzGerald JM. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. Radiology. 1992 Jan;182(1):87–91.
  329. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. Am J Roentgenol. 2008 Sep;191(3):834–44.
  330. Huang L-K, Wang H-H, Lai Y-C, Chang S-C. The impact of glycemic status on radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. PLoS One. 2017;12(6):e0179750.
  331. Huang L-K, Wu M-H, Chang S-C. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in patients subjected to anti-TNF- $\alpha$  treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Jan 1;18(1):95–101.
  332. Li D, He W, Chen B, Lv P. Primary multidrug-resistant tuberculosis versus

- drug-sensitive tuberculosis in non-HIV-infected patients: Comparisons of CT findings. Hozbor DF, editor. PLoS One. 2017 Jun 6;12(6):e0176354.
333. Pombo F, Rodríguez E, Mato J, Pérez-Fontán J, Rivera E, Valvuela L. Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. Clin Radiol. 1992 Jul;46(1):13–7.
334. Moon WK, Im JG, Yu IK, Lee SK, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: MR imaging appearance with clinicopathologic correlation. Am J Roentgenol. 1996 Jan;166(1):21–5.
335. Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. Clin Radiol. 1996 Apr;51(4):263–7.
336. Botnaru V, Munteanu O, Condrăţchi D, Botnaru V, Munteanu O, Condrăţchi D. Calcificări multiple – un martor taciturn al bolii de altă dată Widespread calcifications – silent witnesses of a former disease. 2017;14(4):123–6.
337. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. AJR Am J Roentgenol. 1997 Apr 19;168(4):1005–9.
338. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. RadioGraphics. 2007 Sep;27(5):1255–73.
339. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitory pulmonary disease. Clin Microbiol Rev. 2008 Apr;21(2):305–33.
340. Botnaru V. Pneumologie. 2009.
341. Lee JY, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kwon OJ, Kim J, et al. Pulmonary tuberculosis: CT and pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr. 24(5):691–8.
342. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology. 1993 Mar;186(3):653–60.
343. Sharma SK, Mohan A. Miliary Tuberculosis. Microbiol Spectr. 2017 Apr 1;5(2).
344. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. Chest. 1996 Aug;110(2):339–42.



345. McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J, Leitman B, McCauley DI. High resolution CT findings in miliary lung disease. *J Comput Assist Tomogr.* 16(3):384–90.
346. Jin SM, Lee H, Park EA, Lee H, Lee SM, Yang SC, et al. Frequency and predictors of miliary tuberculosis in patients with miliary pulmonary nodules in South Korea: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008 Nov 26;8(1):1–7.
347. Rea G, Sperandeo M, Lieto R, Bocchino M, Quarato CMI, Feragalli B, et al. Chest Imaging in the Diagnosis and Management of Pulmonary Tuberculosis: The Complementary Role of Thoracic Ultrasound. *Front Med.* 2021 Dec 10;8:2463.
348. Kim JS, Shim SS, Kim Y, Ryu YJ, Lee JH. Chest CT findings of pleural tuberculosis: differential diagnosis of pleural tuberculosis and malignant pleural dissemination. *Acta radiol.* 2014 Nov 1;55(9):1063–8.
349. Moon IS, Kim DW, Baek HJ. Ultrasound-based diagnosis for the cervical lymph nodes in a tuberculosis-endemic area. *Laryngoscope.* 2015 May;125(5):1113–7.
350. King AD, Ahuja AT, Metreweli C. MRI of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Comput Assist Tomogr.* 23(2):244–7.
351. Ding R-L, Cao H-Y, Hu Y, Shang C-L, Xie F, Zhang Z-H, et al. Lymph node tuberculosis mimicking malignancy on 18F-FDG PET/CT in two patients: A case report. *Exp Ther Med.* 2017 Jun;13(6):3369–73.
352. Kara I, Yeler D, Yeler H, Ay S. Panoramic radiographic appearance of massive calcification of tuberculous lymph nodes. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Sep 1;9(6):108–14.
353. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings. *Radiographics.* 2019 Nov 1;39(7):2023–37.
354. Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, Zouiten F, Ghoubantini A, et al. Tuberculous meningitis in adults: MRI contribution to the diagnosis in 29 patients. *Int J Infect Dis.* 2006 Sep;10(5):372–7.
355. Azad R, Tayal M, Azad S, Sharma G, Srivastava RK. Qualitative and Quantitative Comparison of Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery, Magnetization Transfer Spin Echo, and Fat-Saturation



- T1-Weighted Sequences in Infectious Meningitis. *Korean J Radiol.* 2017;18(6):973.
356. Malhotra HS, Garg RK. Vascular Complications of Tuberculous Meningitis. In: *Tuberculosis of the Central Nervous System*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 139–55.
  357. Sharma P, Garg RK, Verma R, Singh MK, Shukla R. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation. *Eur J Intern Med.* 2011 Jun;22(3):289–95.
  358. Gupta R, Trivedi R, Saksena S. Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging.* 2009;19(4):256.
  359. Konsuoglu SS, Ozcan C, Ozmenoglu M, Aydin N, Komsuoglu B. Intracranial tuberculoma: clinical and computerized tomographic findings. *Isr J Med Sci.* 1994 Feb;30(2):153–7.
  360. Bargalló J, Berenguer J, García-Barrionuevo J, Ubeda B, Bargalló N, Cardenal C, et al. The “target sign”: is it a specific sign of CNS tuberculoma? *Neuroradiology.* 1996 Aug;38(6):547–50.
  361. Harkirat S, Anand S, Indrajit I, Dash A. Pictorial essay: PET/CT in tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging.* 2008;18(2):141.
  362. Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary AS, Kaundinya D V., Palande DA. Tuberculous brain abscesses: Case series and review of literature. *J Neurosci Rural Pract.* 2011 Jul;2(2):153.
  363. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J.* 2013 Jun;22 Suppl 4(Suppl 4):556–66.
  364. Rasouli MR, Mirkoohi M, Vaccaro AR, Yarandi KK, Rahimi-Movaghar V. Spinal tuberculosis: diagnosis and management. *Asian Spine J.* 2012 Dec;6(4):294–308.
  365. Chattopadhyay A, Sharma A, Gupta K, Jain S. The Phemister triad. *Lancet (London, England).* 2018 May 26;391(10135):e20.
  366. Lebowitz D, Wolter L, Zenklusen C, Chouiter A, Malinverni R. TB Determined: Tuberculous Osteomyelitis. *Am J Med.* 2014;127:198–201.
  367. Dureja S, Sen IB, Acharya S. Potential role of F18 FDG PET-CT as an imaging biomarker for the noninvasive evaluation in uncomplicated skeletal tuberculosis: a prospective clinical observational study. *Eur*

- Spine J. 2014 Nov 1;23(11):2449–54.
368. Wang L-J, Wu C-F, Wong Y-C, Chuang CK, Chu S-H, Chen C-J. Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. *J Urol*. 2003 Feb;169(2):524–8.
369. Das KM, Vaidyanathan S, Rajwanshi A, Indudhara R. Renal tuberculosis: diagnosis with sonographically guided aspiration cytology. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Mar 19;158(3):571–3.
370. Kakkar C, Polnaya AM, Koteswara P, Smiti S, Rajagopal K V, Arora A. Hepatic tuberculosis: a multimodality imaging review. *Insights Imaging*. 2015 Dec;6(6):647–58.
371. Kakkar C, Polnaya AM, Koteswara P, Smiti S, Rajagopal K V, Arora A. Hepatic tuberculosis: a multimodality imaging review. *Insights Imaging*. 2015 Dec 1;6(6):647.
372. Huang W-T, Wang C-C, Chen W-J, Cheng Y-F, Eng H-L. The nodular form of hepatic tuberculosis: a review with five additional new cases. *J Clin Pathol*. 2003 Nov;56(11):835–9.
373. Sah SK, Zeng C, Li X, Mishra AK, Singh A, Du S, et al. CT characterization of hepatic tuberculosis. *Radiol Infect Dis*. 2017 Dec 1;4(4):143–9.
374. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *Am J Roentgenol*. 1990 Mar;154(3):499–503.
375. Demirkazik FB, Akhan O, Özmen MN, Akata D. US and CT Findings in the Diagnosis of Tuberculous Peritonitis. *Acta radiol*. 1996 May 11;37(3P2):517–20.
376. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, Van Der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021 Aug 1;100(8):751–63.
377. Dabó H, Santos V, Marinho A, Ramos A, Carvalho T, Ribeiro M, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens: clinical significance at a tertiary care hospital in the north of Portugal. *J Bras Pneumol*. 2015 Jun;41(3):292–4.
378. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4):1376–95.
379. Kim HY, Song K-S, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim T-H. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics*. 2001 Jul

- 1;21(4):839–58.
380. Saldanha P, Saldanha J. Eponyms in Tuberculosis. *Arch Med Heal Sci*. 2016;4(2):287.
381. Palmer PES. *The Imaging of Tuberculosis : With Epidemiological, Pathological, and Clinical Correlation* . Springer Berlin Heidelberg; 2002. 145 p.
382. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology . Vol. 27, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2018.
383. Hicks A, Muthukumarasamy S, Maxwell D, Howlett D. Chronic inactive pulmonary tuberculosis and treatment sequelae: chest radiographic features [Perspective]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Feb 1;18(2):128–33.
384. Menon B, Nima G, Dogra V, Jha S. Evaluation of the radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary, pleural, and mediastinal tuberculosis. *Lung India*. 2015;32(3):241–5.
385. Munteanu O, Voloşciuc I, Rusu D, Scutaru E, Botnaru V. Bronşiectazii, tuberculoză şi Aspergillus: dificultăţi şi perspective. *Bul Acad Ştiinţe a Mold Ştiinţe Medicale*. 2017;55(3):40–7.
386. Goussard P, Gie R. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. <http://dx.doi.org/101586/174763482013863712>. 2014;8(1):101–9.
387. Lentini C, Granlund B. Anesthetic Considerations For Bronchoscopic Procedures. 2021 Oct 11;
388. Turovtseva Y, Sivokozov I, Shabalina I, Dedushkin D. BRONCHOSCOPIC FINDINGS IN PATIENTS WITH PULMONARY TB: SINGLE CENTER EXPERIENCE. *Chest*. 2020 Jun 1;157(6):A103.
389. Mehta AC, Prakash UBS, Garland R, Haponik E, Moses L, Schaffner W, et al. American College of Chest Physicians and American Association for Bronchology [corrected] consensus statement: prevention of flexible bronchoscopy-associated infection. *Chest*. 2005;128(3):1742–55.
390. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with Bronchoalveolar Lavage in Tuberculosis and Fungal Infections. *Chest*. 1991 Jan 1;99(1):92–7.
391. De Gracia J, Curull V, Vidal R, Riba A, Orriols R, Martin N, et al.

- Diagnostic Value of Bronchoalveolar Lavage in Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Chest*. 1988 Feb 1;93(2):329–32.
392. Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2017 Nov 1;64:27–37.
  393. Chesov D, Heyckendorf J, Rusu D, Munteanu O, Chesov E, Cozlovski V, et al. Role of bronchial aspirate samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative smear and negative Xpert MTB/Rif in sputum. *Eur Respir J*. 2020 Sep 7;56(suppl 64):530.
  394. Jafari C, Olaru ID, Daduna F, Ernst M, Heyckendorf J, Lange C, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by combined molecular and immunological methods. *Eur Respir J*. 2018 May 1;51(5).
  395. Dheda K, Van Zyl-Smit RN, Meldau R, Meldau S, Symons G, Khalifey H, et al. Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2009 Oct 1;64(10):847–53.
  396. Cattamanchi A, Ssewenyana I, Nabatanzi R, Miller CR, Den Boon S, Davis JL, et al. Bronchoalveolar Lavage Enzyme-Linked Immunospot for Diagnosis of Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Patients. *PLoS One*. 2012 Jun 26;7(6):e39838.
  397. Lee JH, Chung HS. Bronchoscopic, radiologic and pulmonary function evaluation of endobronchial tuberculosis. *Respirology*. 2000 Dec 1;5(4):411–7.
  398. Danila E, Zurauskas E, Zablockis R, Gruslys V. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl 55).
  399. Calaras D, Munteanu O, Botnaru V. Sarcoidosis and tuberculosis: A rare combination? *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl 56).
  400. Ozkaya S, Bilgin S, Findik S, Kök HÇ, Yuksel C, Atici AG. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):34.
  401. Bhowmik A, Herth FJF. Bronchoscopy and other invasive procedures for diagnosis. *ERS Monogr*. 2018;2018(9781849841009):137–51.
  402. Tamura A, Shimada M, Matsui Y, Kawashima M, Suzuki J, Ariga H, et al. The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary

- tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. *Intern Med.* 2010;49(2):95–102.
403. Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Chaiprasert A. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med.* 1995 Oct 1;89(9):621–3.
404. Geweniger A, Janda A, Eder K, Fressle R, Kannan CV, Fahnenstich H, et al. High diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of adolescent pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec 1;21(1):1–8.
405. Gupta N, Muthu V, Agarwal R, Dhooria S. Role of EBUS-TBNA in the Diagnosis of Tuberculosis and Sarcoidosis. *J Cytol.* 2019 Apr 1;36(2):128.
406. Nasu S, Kawahara K, Han Y, Okamoto N, Tamura Y, Suzuki H, et al. Transbronchial Cryobiopsy for Miliary Tuberculosis Mimicking Hypersensitivity Pneumonitis. *Intern Med.* 2021 Feb 1;60(3):445.
407. Bunyasi EW, Tameris M, Geldenhuys H, Schmidt BM, Luabeya AKK, Mulenga H, et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF Assay in Induced Sputum and Gastric Lavage Samples from Young Children with Suspected Tuberculosis from the MVA85A TB Vaccine Trial. *PLoS One.* 2015 Nov 10;10(11):e0141623.
408. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, Vijayasekaran D, Chandrabhooshanam A, Vijayan VK, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuber Lung Dis.* 1995 Aug 1;76(4):295–9.
409. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis.* 2007 Jun 1;44(11):1415–20.
410. Rusu D, Chesov D, Botnaru V. Molecular assay for tuberculous pleural effusion. *Eur Respir J.* 2013;42(S57):P2789.
411. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Mar 1;14(3).

412. Zwick ED, Pepperell CS. Tuberculosis sanatorium treatment at the advent of the chemotherapy era. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 1;20(1):1–11.
413. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 1999 Oct;3(10 Suppl 2):S231-79.
414. Caminero JA, Scardigli A, Werf T Van Der. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. 2018;
415. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest.* 1979;76(6 Suppl):771–81.
416. Luna JAC. A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians 2004 José A. Caminero Luna International. 2004. 428 p.
417. Essential Tuberculosis. *Essent Tuberc.* 2021;
418. Riccardi N, Canetti D, Rodari P, Besozzi G, Sadari L, Dettori M, et al. Tuberculosis and pharmacological interactions: A narrative review. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021 Jan 1;2:100007.
419. Jindani A, Doré CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(10):1348–54.
420. World Health Organisation. TREATMENT OF TUBERCULOSIS Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care . Geneva; 2017.
421. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147–95.
422. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012 Oct 15;55(8):1154–63.
423. Charlie L, Abay S, Tesfaye A, Mlera R, Mwango S, Goretti M. Safety and efficacy of high-dose rifampicin in the management of tuberculosis

- meningitis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Mycobacteriology*. 2021 Jul 1;10(3):312.
424. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 May 17;2016(5).
425. Faust L, Abdi K, Davis K, He C, Mehrotra C, Stibolt E. The Roll-out of Child-friendly Fixed-dose Combination TB Formulations in High-TB-Burden Countries: A Case Study of STEP-TB. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(3):210.
426. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, Menon PA, Lakshman S, Chandrasekaran P, et al. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Apr 1;178(4):485–93.
427. Sadykova L, Abramavičius S, Maimakov T, Berikova E, Kurakbayev K, Carr NT, et al. A retrospective analysis of treatment outcomes of drug-susceptible TB in Kazakhstan, 2013-2016. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun 1;98(26):e16071.
428. Seid MA, Ayalew MB, Muche EA, Gebreyohannes EA, Abegaz TM. Drug-susceptible tuberculosis treatment success and associated factors in Ethiopia from 2005 to 2017: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(9):22111.
429. Schoenbaechler V, Guilavogui Y, Onivogui S, Hébélamou J, Mugglin C, Furrer H, et al. Rate of treatment success and associated factors in the program for drug-susceptible tuberculosis in the Forest Region, Republic of Guinea, 2010-2017: A real-world retrospective observational cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021 Sep 1;110:6–14.
430. Schutz C, Davis AG, Sossen B, Lai RPJ, Ntsekhe M, Harley YXR, et al. Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(10):881.
431. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E V., Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705–18.
432. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for



- drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 12;2019(12).
433. Papineni P, Phillips P, Lu Q, Cheung YB, Nunn A, Paton N. TRUNCATE-TB: an innovative trial design for drug-sensitive tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016 Apr 1;45:404.
  434. A Randomised Trial to Evaluate Toxicity and Efficacy of 1200mg and 1800mg Rifampicin for Pulmonary Tuberculosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov .
  435. Clofazimine- and Rifapentine-Containing Treatment Shortening Regimens in Drug-Susceptible Tuberculosis: The CLO-FAST Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov .
  436. Edwards BD, Edwards J, Cooper R, Kunimoto D, Somayaji R, Fisher D. Incidence, treatment, and outcomes of isoniazid mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections in Alberta, Canada from 2007-2017. *PLoS One*. 2020;15(3).
  437. Jhun BW, Koh WJ. Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(1):20.
  438. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb 1;17(2):223–34.
  439. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr 1;6(4):265–75.
  440. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment .
  441. Stagg HR, Bothamley GH, Davidson JA, Kunst H, Lalor MK, Lipman MC, et al. Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. *Eur Respir J*. 2019 Oct 1;54(4).
  442. Salaam-Dreyer Z, Streicher EM, Sirgel FA, Menardo F, Borrell S, Reinhard M, et al. Rifampicin-Monoresistant Tuberculosis Is Not the Same as Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Descriptive Study from Khayelitsha, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Nov 1;65(11).



443. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4, Treatment : drug-resistant tuberculosis treatment. :98.
444. Chesov D, Heyckendorf J, Reiman M, Alexandru S, Donica A, Chesov E, et al. Treatment outcome in patients with MDR-TB treated with bedaquiline containing regimens, Republic of Moldova. *Eur Respir J*. 2020;56(S64):474.
445. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multi-drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2019 May;25(5):936–43.
446. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016 Feb 1;47(2):564–74.
447. World Health Organization (WHO). Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. *World Heal Organ*. 2019;(December):6.
448. Treatment Action Group. The 2021 Tuberculosis Treatment Pipeline Report. 2021;
449. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, Andres S, Utpatel C, Barilar I, et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J*. 2022 Mar;59(3):2100621.
450. Chesov E, Ciobanu N, Chesov D, Lange C, Heyckendorf J, Chesov E, et al. Rezisten a *Mycobacterium tuberculosis* la Linezolid – mutații asociate și factori de risc : studiu transversal , retrospectiv , analitic. 2021;26(1):43–56.
451. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684–92.
452. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J, et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 May;0(0).
453. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Ma-

- homed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 15;205(10).
454. Chesov D, Ciobanu N, Lange C, Heyckendorf J, Crudu V. High-dose isoniazid in the shorter-course multidrug-resistant tuberculosis regimen in the Republic of Moldova. *Eur Respir J*. 2017 Oct;50(4):1701340.
  455. Chesov D, Ciobanu N, Lange C, Schön T, Heyckendorf J, Crudu V. 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).
  456. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):E93–142.
  457. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet* (London, England). 2019 Sep 14;394(10202):953–66.
  458. Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC, Bothamley G, Brinkmann F, Costa J, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Jun 1;23(6):645–62.
  459. GJ F, CD M, A B, ED C, M B, CY C, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):887–95.
  460. World Health Orgnaization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. Copenhagen Danemark; 2014.
  461. Yablonskii P, Kudriashov G, Vasilev I, Avetisyan A, Sokolova O. Robot-assisted surgery in complex treatment of the pulmonary tuberculosis. *J Vis Surg*. 2017 Feb 13;3:18–18.
  462. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471–81.
  463. Lanzafame M, Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016 May 1;3:6–9.
  464. Narendran G, Jyotheeswaran K, Senguttuvan T, Vinhaes CL, Santhana-

- krishnan RK, Manoharan T, et al. Characteristics of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and its influence on tuberculosis treatment outcomes in persons living with HIV. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep 1;98:261–7.
465. Heyckendorf J, Georghiou SB, Frahm N, Heinrich N, Kontsevaya I, Reimann M, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring and Outcome Measures: New Interest and New Strategies. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Mar 21;
466. Dekkers BGJ, Akkerman OW, Alffenaar JWC. Role of Therapeutic Drug Monitoring in Treatment Optimization in Tuberculosis and Diabetes Mellitus Comorbidity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 1;63(2).
467. Wang JY, Lee MC, Shu CC, Lee CH, Lee LN, Chao KM, et al. Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? *Chest*. 2015 Feb 1;147(2):520–8.
468. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *J Diabetes Metab Disord*. 2012 Dec 20;11(1):28.
469. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci*. 2012 Jun;33(6):312–22.
470. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep 1;2(9):740–53.
471. Degner NR, Wang JY, Golub JE, Karakousis PC. Metformin Use Reverses the Increased Mortality Associated With Diabetes Mellitus During Tuberculosis Treatment. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 15;66(2):198–205.
472. Saukkonen JJ, Powell K, Jereb JA. Monitoring for tuberculosis drug hepatotoxicity: moving from opinion to evidence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):598–9.
473. Kumar N, Kedarishetty CK, Kumar S, Khillan V, Sarin SK. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5760–72.
474. Melikyan N, Huerga H, Atshemyan H, Kirakosyan O, Sargsyants N, Aydinyan T, et al. Concomitant Treatment of Chronic Hepatitis C With

Direct-Acting Antivirals and Multidrug-Resistant Tuberculosis Is Effective and Safe. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Feb 1;8(2).

475. Tunesi S, Dû D Le, Gualano G, Millet J-P, Skrahin A, Bothamley G, et al. Co-administration of treatment for rifampicin-resistant tuberculosis and chronic hepatitis C virus infection: a TBnet and ESGMYC study. *medRxiv.* 2021 Oct 18;2021.10.16.21265043.
476. Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):559–70.
477. Liakopoulos V, Nikitidou O, Kalathas T, Roumeliotis S, Salmas M, Eleftheriadis T. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2016 update. What is new? *Int Urol Nephrol.* 2017 Dec 1;49(12):2177–84.
478. Magis-escurra C, Carvalho ACC, Kritski AL, Girardi E. Comorbidities. 2018;276–90.
479. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2012 Oct 1;40(4):990–1013.
480. Iglesias J, Ledesma KJ, Couto PJ, Liu J. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Occurring in a Kidney Transplant Patient with Extrapulmonary Tuberculosis. *Case Rep Transplant.* 2017;2017:1–5.
481. Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Lattes R, Montejo M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-associated immune reconstitution syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2013 May 1;95(9):1173–81.
482. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S, et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients. West Coast/Winelands, South Africa, 1992-2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(10):1182–9.
483. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct 1;63(7):853–67.

484. Repossi A, Bothamley G. Pregnancy and the elderly. *ERS Monogr.* 2018;2018(9781849841009):263–75.
485. Reimann M, Schaub D, Kalsdorf B, Runge C, Carballo PS, Terhalle E, et al. Cigarette smoking and culture conversion in patients with susceptible and M/XDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Jan 1;23(1):93–8.
486. Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade HD, Kaur H, Goel S. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes. *Cochrane database Syst Rev.* 2016 Jan 18;2016(1).
487. Siddiqi K, Keding A, Marshall AM, Dogar O, Li J, Huque R, et al. Effect of quitting smoking on health outcomes during treatment for tuberculosis: secondary analysis of the TB & Tobacco Trial. *Thorax.* 2022 Jan 1;77(1):74–8.
488. World Health Organization. A guide for tuberculosis patients. 2014;1–15.
489. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, Van Der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration.* 2021 Aug 1;100(8):751–63.
490. Akkerman OW, ter Beek L, Centis R, Maeurer M, Visca D, Muñoz-Torrico M, et al. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 1;92:S10–4.
491. Khosa C, Bhatt N, Massango I, Azam K, Saathoff E, Bakuli A, et al. Development of chronic lung impairment in Mozambican TB patients and associated risks. *BMC Pulm Med.* 2020 May 7;20(1):1–11.
492. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, D'Ambrosio RCL, Sadleri L, Pegoraro V, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J.* 2019 Mar 1;53(3).
493. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Oct 1;25(10):797–813.
494. World Health Organization. Ethics Guidance for the Implementation. 2017;1–80.
495. Models for delivering MDR-TB treatment and care - Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of

496. Bassili A, Fitzpatrick C, Qadeer E, Fatima R, Floyd K, Jaramillo E. A Systematic Review of the Effectiveness of Hospital- and Ambulatory-Based Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Aug 7;89(2):271–80.
497. Williams AO, Makinde OA, Ojo M. Community-based management versus traditional hospitalization in treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Glob Heal Res Policy.* 2016 Dec 1;1(1):1–14.
498. Crudu V, Merker M, Lange C, Noroc E, Romancenco E, Chesov D, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Dec 1;19(12):1520–3.
499. Acosta CD, Dadu A, Ramsay A, Dara M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward. *Public Heal Action.* 2014 Oct 10;4(Suppl 2):S3.
500. Kurbatova E V., Cegielski JP, Lienhardt C, Akksilp R, Bayona J, Becerra MC, et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2015 Mar 1;3(3):201–9.
501. World Health Organisation. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. 2013.
502. Günther G, Heyckendorf J, Zellweger JP, Reimann M, Claassens M, Chesov D, et al. Defining Outcomes of Tuberculosis (Treatment): From the Past to the Future. *Respiration.* 2021 Sep 1;100(9):843–52.
503. Theron G, Venter R, Calligaro G, Smith L, Limberis J, Meldau R, et al. Xpert MTB/RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis: Can We Distinguish True From False Positive Results? *Clin Infect Dis.* 2016 Apr 15;62(8):995–1001.
504. Chesov D, Butov D, Reimann M, Heyckendorf J, Myasoedov V, Butov T, et al. Impact of lung function on treatment outcome in patients with TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Apr 1;25(4):277–84.
505. Alffenaar JWC, Akkerman OW, Bothamley G. Monitoring during and after treatment. *ERS Monogr.* 2018;2018(9781849841009):308–25.

506. World Health Organization, Treatment of tuberculosis Guidelines. WHO, Geneve 2009.
507. World Health Organization. What is DOTS ? A Guide to Understanding the WHO-recommended TB Control Strategy Known as DOTS. Prev Control. 1999;1–39.
508. Pradipta IS, Houtsma D, van Boven JFM, Alffenaar JWC, Hak E. Interventions to improve medication adherence in tuberculosis patients: a systematic review of randomized controlled studies. npj Prim Care Respir Med 2020 301. 2020 May 11;30(1):1–10.
509. Ravenscroft L, Kettle S, Persian R, Ruda S, Severin L, Doltu S, et al. Video-observed therapy and medication adherence for tuberculosis patients: randomised controlled trial in Moldova. Eur Respir J. 2020 Aug 1;56(2).
510. Alffenaar JWC, Gumbo T, Dooley KE, Peloquin CA, McIlleron H, Zagorski A, et al. Integrating Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Operational Research to End Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2020 Apr 15;70(8):1734–80.
511. Margineanu I, Akkerman O, Cattaneo D, Goletti D, Marriott DJE, Migliori GB, et al. Practices of therapeutic drug monitoring in tuberculosis: an international survey. Eur Respir J. 2022 Apr 1;59(4).
512. Verbeeck RK, Günther G, Kibuule D, Hunter C, Rennie TW. Optimizing treatment outcome of first-line anti-tuberculosis drugs: the role of therapeutic drug monitoring. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Aug 1;72(8):905–16.
513. Martial LC, Kerkhoff J, Martinez N, Rodríguez M, Coronel R, Molinas G, et al. Evaluation of dried blood spot sampling for pharmacokinetic research and therapeutic drug monitoring of anti-tuberculosis drugs in children. Int J Antimicrob Agents. 2018 Jul 1;52(1):109–13.
514. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17-19 November 2020 . World Health Organization. 2020. 14 p.
515. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K, et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. Eur Respir J. 2021 Aug 1;58(2).
516. Günther G, Lange C, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Tre-



- atment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1103–5.
517. Zong Z, Huo F, Shi J, Jing W, Ma Y, Liang Q, et al. Relapse versus reinfection of recurrent tuberculosis patients in a national tuberculosis specialized hospital in Beijing, China. *Front Microbiol*. 2018 Aug 14;9(AUG):1858.
  518. Heyckendorf J, van Leth F, Kalsdorf B, Olaru ID, Günther G, Salzer HJF, et al. Relapse-free cure from multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *Eur Respir J*. 2018 Feb 21;51(2):1702122.
  519. Butov D, Lange C, Heyckendorf J, Kalmykova I, Butova T, Borovok N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Kharkiv Region, Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 May 1;24(5):485–91.
  520. Chesov D, Alexandru S, Crudu V, Ciobanu N, Botnaru V, Heyckendorf J, et al. Failing treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A matter of definition. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(4).
  521. Günther G, Heyckendorf J, Zellweger JP, Reimann M, Claassens M, Chesov D, et al. Defining Outcomes of Tuberculosis (Treatment): From the Past to the Future. *Respiration*. 2021 Sep 1;100(9):843–52.
  522. Mtafya B, Sabiiti W, Sabi I, John J, Sichone E, Ntinginya NE, et al. Molecular Bacterial Load Assay Concurs with Culture on NaOH-Induced Loss of Mycobacterium tuberculosis Viability. *J Clin Microbiol*. 2019;57(7).
  523. Walter ND, Born SEM, Robertson GT, Reichlen M, Dide-Agossou C, Ektnitphong VA, et al. Mycobacterium tuberculosis precursor rRNA as a measure of treatment-shortening activity of drugs and regimens. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).
  524. Kim YJ, Lee SM, Park BK, Kim SS, Yi J, Kim HH, et al. Evaluation of propidium monoazide real-time PCR for early detection of viable Mycobacterium tuberculosis in clinical respiratory specimens. *Ann Lab Med*. 2014;34(3):203–9.
  525. Fukuzawa S, Shiho H, Fujita T. Selective Detection of DNA from Viable Mycobacterium tuberculosis Complex Strains Using the EMA-PCR Method. *Jpn J Infect Dis*. 2019;72(1):19–22.
  526. Sakashita K, Takeuchi R, Takeda K, Takamori M, Ito K, Igarashi Y, et



- al. Ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of MPT64 secretory antigen to evaluate *Mycobacterium tuberculosis* viability in sputum. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 1;96:244–53.
527. Heyckendorf J, Marwitz S, Reimann M, Avsar K, DiNardo AR, Günther G, et al. Prediction of anti-tuberculosis treatment duration based on a 22-gene transcriptomic model. *Eur Respir J*. 2021 Sep 1;58(3):744.
528. Penn-Nicholson A, Mbandi SK, Thompson E, Mendelsohn SC, Suliman S, Chegou NN, et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci Reports* 2020 101. 2020 May 25;10(1):1–21.
529. Bloom CI, Graham CM, Berry MPR, Wilkinson KA, Oni T, Rozakeas F, et al. Detectable Changes in The Blood Transcriptome Are Present after Two Weeks of Antituberculosis Therapy. *PLoS One*. 2012 Oct 2;7(10):e46191.
530. Darboe F, Mbandi SK, Naidoo K, Yende-Zuma N, Lewis L, Thompson EG, et al. Detection of tuberculosis recurrence, diagnosis and treatment response by a blood transcriptomic risk signature in HIV-infected persons on antiretroviral therapy. *Front Microbiol*. 2019;10(JUN):1441.
531. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, Mulenga H, Kimbung Mbandi S, Borate B, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar 1;21(3):354–65.
532. Musvosvi M, Duffy D, Filander E, Africa H, Mabwe S, Jaxa L, et al. T-cell biomarkers for diagnosis of tuberculosis: candidate evaluation by a simple whole blood assay for clinical translation. *Eur Respir J*. 2018 Mar 1;51(3).
533. Adekambi T, Ibegbu CC, Cagle S, Kalokhe AS, Wang YF, Hu Y, et al. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response. *J Clin Invest*. 2015 May 1;125(5):1827–38.
534. Zimmer AJ, Lainati F, Aguilera Vasquez N, Chedid C, McGrath S, Benedetti A, et al. Biomarkers That Correlate with Active Pulmonary Tuberculosis Treatment Response: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2022 Feb 16;60(2):e0185921.
535. Wilson D, Moosa MYS, Cohen T, Cudahy P, Aldous C, Maartens G. Evaluation of Tuberculosis Treatment Response With Serial C-Reactive

Protein Measurements. *Open forum Infect Dis*. 2018 Nov 1;5(11).

536. Wang C, Wei LL, Shi LY, Pan ZF, Yu XM, Li TY, et al. Screening and identification of five serum proteins as novel potential biomarkers for cured pulmonary tuberculosis. *Sci Reports* 2015 51. 2015 Oct 26;5(1):1–11.
537. Cai Y, Yang Q, Tang Y, Zhang M, Liu H, Zhang G, et al. Increased Complement C1q Level Marks Active Disease in Human Tuberculosis. *PLoS One*. 2014 Mar 19;9(3):e92340.
538. Ronacher K, Chegou NN, Kleynhans L, Djoba Siawaya JF, du Plessis N, Loxton AG, et al. Distinct serum biosignatures are associated with different tuberculosis treatment outcomes. *Tuberculosis*. 2019 Sep 1;118:101859.
539. Collins JM, Siddiqua A, Jones DP, Liu K, Kempker RR, Nizam A, et al. Tryptophan catabolism reflects disease activity in human tuberculosis. *JCI Insight*. 2020 May 21;5(10).
540. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct 1;18(10):1077–87.
541. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999 Jan 25;(1).
542. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, Smith AH, Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb 20;14(1):91.
543. Masini E, Mungai B, Wandwalo E. Tuberculosis preventive therapy uptake barriers: what are the low-lying fruits to surmount this? *Public Heal Action*. 2020 Mar 3;10(1):3.
544. LaCourse SM, Onyango D. Promoting tuberculosis preventive therapy in HIV. *Lancet HIV*. 2022 Jul;0(0).
545. Ronald LA, Campbell JR, Rose C, Balshaw R, Romanowski K, Roth DZ, et al. Estimated Impact of World Health Organization Latent Tuberculosis Screening Guidelines in a Region With a Low Tuberculosis Incidence: Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 27;69(12):2101–8.

546. Diel R, Nienhaus A, Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts. *Eur Respir J*. 2005 Sep 1;26(3):465–73.
547. Treatment TP. Pipeline Report » 2021 Tuberculosis Preventative Treatment. 2021;
548. Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Duarte R, Garcia-Basteiro AL, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J*. 2022 May 1;59(5).
549. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017 Jun 6;64(12):1670.
550. Scriba TJ, Netea MG, Ginsberg AM. Key recent advances in TB vaccine development and understanding of protective immune responses against *Mycobacterium tuberculosis*. *Semin Immunol*. 2020 Aug 1;50.
551. Faust L, Schreiber Y, Bocking N. A systematic review of BCG vaccination policies among high-risk groups in low TB-burden countries: Implications for vaccination strategy in Canadian indigenous communities. *BMC Public Health*. 2019 Nov 11;19(1):1–32.
552. Ong RYL, Chan SWB, Chew SJ, Liew WK, Thoon KC, Chong CY, et al. Disseminated bacillus-Calmette-Guérin infections and primary immunodeficiency disorders in Singapore: a single center 15-year retrospective review. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug 1;97:117–25.
553. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb 15;58(4):470–80.
554. Zodpey SP, Shrikhande SN. The geographic location (latitude) of studies evaluating protective effect of BCG vaccine and it's efficacy/effectiveness against tuberculosis. *Indian J Public Health*. 2007 Oct 1;51(4):205–10.
555. Barreto ML, Pilger D, Pereira SM, Genser B, Cruz AA, Cunha SS, et al. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine*. 2014;32(30):3759–64.
556. WHO. Implementing The End TB Strategy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;58(12):7250–7.

557. McShane H. Insights and challenges in tuberculosis vaccine development. *Lancet Respir Med*. 2019 Sep 1;7(9):810–9.
558. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2429–39.
559. Munseri P, Said J, Amour M, Magohe A, Matee M, Rees CA, et al. DAR-901 vaccine for the prevention of infection with *Mycobacterium tuberculosis* among BCG-immunized adolescents in Tanzania: A randomized controlled, double-blind phase 2b trial. *Vaccine*. 2020 Oct 27;38(46):7239–45.
560. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):138–49.
561. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant’Anna C, et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2011 Jul 12;29(31):4875–7.
562. Hansen SG, Zak DE, Xu G, Ford JC, Marshall EE, Malouli D, et al. Prevention of tuberculosis in rhesus macaques by a cytomegalovirus-based vaccine. *Nat Med* 2018 242. 2018 Jan 15;24(2):130–43.
563. Christof C, Nußbaumer-Streit B, Gartlehner G. WHO Guidelines on Tuberculosis Infection Prevention and Control. Vol. 82, Gesundheitswesen. 2020. 885–889 p.
564. Van Cutsem G, Isaakidis P, Farley J, Nardell E, Volchenkov G, Cox H. Infection Control for Drug-Resistant Tuberculosis: Early Diagnosis and Treatment Is the Key. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(suppl\_3):S238–43.
565. Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, D’Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J*. 2019 Jun 1;53(6):1900391.