

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL TUBERCULOZEI RESPIRATORII ÎN ERA MULTIDROGREZISTENȚEI

Dumitru Chesov¹ – dr. în șt. med., asist. univ., Oxana Munteanu¹ – dr. în șt. med., conf. univ.

Leonid Onea² – imagist, Victor Botnaru¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Diagnostic German

Rezumat

Prezenta lucrare trece în revistă datele literaturii privitor la diagnosticul imagistic la bolnavii cu tuberculoză respiratorie la etapa actuală. Examenul imagistic rămâne o componentă indispensabilă în diagnosticarea și evaluarea bolnavilor de tuberculoză, frecvent fiind argumentul major în deciderea diagnosticului. Datele derivate din studiile de epidemiologie moleculară sugerează că prezentarea imagistică în tuberculoza respiratorie depinde de statutul imun al bolnavului și, probabil, mai puțin de expunerea anterioară la infecția tuberculoasă. Aplicarea în practica clinică și în cercetare a scorurilor imagistice rămâne a fi un subiect pentru cercetările ulterioare.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, diagnostic imagistic, scoruri imagistice

Summary. Imaging diagnosis of respiratory tuberculosis in era of multidrug resistance

The present paper reviews the actual data on imaging diagnosis of respiratory tuberculosis. Imaging examination remains an indispensable component in the diagnosis and evaluation of tuberculosis patients, often being the major argument in deciding the active tuberculosis disease. Data derived from molecular epidemiology studies suggest that respiratory tuberculosis imaging presentation depends mainly on the patient's immune status and perhaps less of previous exposure to tuberculosis infection. Application in clinical practice and research of the imaging scores remains a subject for further studies.

Key words: tuberculosis, imaging diagnosis, imaging scores

Резюме. Лучевая диагностика туберкулеза в эру множественной лекарственной устойчивости

В данной работе рассматриваются данные современной литературы по лучевой диагностике туберкулеза органов дыхания. Лучевые исследования остаются незаменимым компонентом в диагностике и оценке больных туберкулезом, часто являясь основным аргументом при постановке диагноза. Данные полученные в результате молекулярно-эпидемиологических исследований позволяют предположить, что, радиологические изменения при туберкулезе в основном зависят от иммунного статуса пациента и, возможно, меньше от наличия эпизода ране перенесенного туберкулеза. Применение в клинической практике и научных исследованиях радиологических оценочных шкал остается предметом для дальнейших исследований.

Ключевые слова: туберкулез, лучевая диагностика, радиологические оценочные шкалы

Introducere

Pe parcursul ultimului deceniu diagnosticul radio-imagistic în Republica Moldova a cunoscut o dezvoltare continuă atât prin soluțiile tehnice oferite, cât și prin lărgirea accesului la acestea. În același timp, rolul examenului imagistic în ghidurile actuale de management al tuberculozei (TB) este oarecum trecut în umbră, locul de bază, cu adevărat binemeritat, revenindu-le metodelor microbiologice de diagnostic al (poate: depistare a) *Mycobacterium tuberculosis* [1]. În pofida acestui fapt, în 40% dintre cazurile de TB notificate anual în Moldova, tuberculoza este stabilită în baza datelor clinico-radiologice [2]. Anume în aceste cazuri argumentul imagistic este unul definitoriu în luarea deciziei diagnostice și inițierea tratamentului specific. În prezenta lucrare ne propunem să trecem în revistă datele privind aspectele imagistice

în tuberculoza respiratorie și aportul lor la managementul cazului de TB.

Prezentările imagistice în tuberculoza pulmonară primară și postprimară

Convențional, atât din punct de vedere clinic, cât și patogenetic, tuberculoza se împarte în tuberculoză primară și postprimară (tuberculoză secundară, tuberculoză reactivată). TB primară apare în rezultatul primoinfecției aerogene cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar cea postprimară prin reinfecție sau prin reactivare a micobacteriilor dormante. Se consideră că reactivarea infecției micobacteriene are loc secundar imunosupresiei, malnutriției, senilității sau istovirii fizice. Astfel, tuberculoza primară mai frecvent afectează copii, iar TB postprimară se întâlnește în special la adolescenți și adulți. Tradițional fiecărei dintre cele două forme de TB, primară și postprimară, li se

atribuie o serie de prezentări imagistice caracteristice, dar care frecvent se suprapun între ele.

Clasic în tuberculoza primară sunt descrise patru entități clinico-imagistice: TB ganglio-pulmonară, pleurezia tuberculoasă, TB miliară și TB traheo-bronșică. Dintre acestea, doar tuberculoza ganglio-pulmonară este o formă exclusiv primară, celelalte fiind întâlnite și în cazul TB postprimare [3].

Tuberculoza ganglio-pulmonară se caracterizează prin limfadenopatie mediastinală și sau hilară asociată cu leziuni ale parenchimului pulmonar. Focarul pulmonar primar este cunoscut sub denumirea de focar Ghon, iar asocierea acestuia cu limfadenopatia regională constituie complexul primar (complexul Ghon sau complexul Ranke). Odată cu avansarea vârstei se observă reducerea ratei adenopatiei și creșterea frecvenței leziunilor parenchimatose. Radiologic leziunea parenchimatoadă se prezintă sub formă de opacități alveolare fine, mai frecvent periferice [4, 5].

Computer tomografia (CT) toracelui poate oferi un plus în detectarea afectării parenchimatose, astfel încât până la 15% dintre bolnavii cu leziuni pulmonare la CT au o radiografie normală [5, 6]. Afectarea parenchimatoadă din TB primară de regulă are o distribuție la nivelul câmpurilor pulmonare medii și inferioare, care la CT corespund lobului mediu și segmentelor bazale ale lobilor inferiori precum și segmentele anterioare ale lobilor superiori. CT este superioară radiografiei și în depistarea și caracterizarea limfadenopatiei. La aplicarea computer tomografiei cu contrast (CTC) poate fi detectat semnul inelului ("rim sign") atribuit necrozei cazeoase centrale din adenopatia tuberculoasă [7]. Deși, semnul nu este unul patognomic, poate fi de real folos în caracterizarea limfadenopatiei.

TB pulmonară în majoritatea cazurilor are o evoluție autolimitată, astfel încât persoanele imuno-competente pot rămâne chiar asimptomatice. În circa 5-10% cazuri TB primară are o evoluție progresivă, inclusiv cu diseminare hematogenă. La acești bolnavi TB primară ia aspecte imagistice caracteristice TB postprimare [8].

Printre leziunile imagistice definitorii pentru TB postprimară se enumeră consolidările necrotizante, diseminarea bronhogenă și cavitățile pulmonare.

Consolidările necrotizante apar la debutul afectării tuberculoase postprimare ca ulterior să li se asocieze diseminarea bronhogenă sau/și cavitățile [5]. Distribuția caracteristică este în segmentele apico-posterioare ale lobilor superiori și segmentele superioare ale lobilor inferiori [9]. Leziunea inițială tipică în TB postprimară la radiografie este dată de opacități alveolare, iar la CT de grupuri de noduli ("clustere de

noduli") și de noduli centrilobulari, deși pot fi întâlnite și consolidări alveolare clasice cu bronhogramă aerică [9].

Diseminarea bronhogenă este detectabilă prin radiografie toracică sub aspectul de opacități nodulare multiple slab delimitate cu distribuție segmentară sau lobară, de obicei în zonele pulmonare inferioare la distanță de consolidarea/cavitatea primară. Rata detectării diseminării bronhogene este mult mai mare la evaluarea prin CT de rezoluție înaltă (HRCT) atinând valoarea de 95% versus 20% prin radiografie [10]. Aceasta face ca HRCT să fie considerată metodă de referință pentru obiectivizarea diseminării bronhogene. Aspectele tipice ale diseminării la HRCT sunt micronodulii centrilobulari (2-4 mm în diametru) și semnul copacului înmugurit ("tree in bud" – opacități liniare ramificate emergente dintr-un singur peduncul, asociate nodulilor centrilobulari) [11].

Cavitățile pulmonare se întâlnesc în până la 40% dintre cazurile de TB postprimară. Cavitățile pot varia ca și număr (singulare sau multiple), aspect al pereților (subțiri și netezi sau groși și ruгоși) și dimensiuni (de la subcentimetrice până la dimensiunea unui lob sau chiar plămân). Prezența nivelului hidro-aeric sugerează suprapunerea infecției nespecifice bacteriene sau fungice [6, 9].

Leziunile imagistice comune TB primare cât TB postprimare sunt tuberculoza miliară, tuberculomul, pleurezia tuberculoasă, afectarea tuberculoasă traheo-bronșică.

Tuberculoza miliară rezultă din diseminarea hematogenă a bacililor *Mycobacterium tuberculosis*. La debut radiografia toracică poate apărea fără modificări în 25-40%, CT identificând diseminarea miliară până la detectarea ei radiografică [12]. Imaginea CT tipică din TB miliară este dată de micronoduli de intensitate variabilă, cu distribuție aleatorie, eventual cu asociere de îngroșare a septurilor interlobulare [9].

Pleurezia tuberculoasă este mai des întâlnită în TB primară decât în cea postprimară, constituind respectiv 38% și 18%. Inițial pleurezia este una exsudativă, determinând la CT cu contrast îngroșarea ușoară a foițelor pleurale contrastate, având exsudatul pleural delimitat de acestea (semnul pleurei despicate – "split pleura sign") [3]. Ulterior pot apărea bride fibrinoase detectate mai lesne prin ultrasonografie toracică. În cazurile avansate revărsatul pleural exsudativ poate deveni un empiem veritabil exprimat imagistic indirect prin apropierea coastelor și micșorarea volumului pulmonar. În cazurile avansate empiemul cronicizat duce la fibrotorace [3].

Tuberculoamele se prezintă ca și noduli sau mase pulmonare, mai des rotunde, bine delimitate întâlni-

te atât în TB primară, cât și cea postprimară. Pot fi singulare sau multiple, variind de la dimensiuni subcentimetrice până la 5 cm în diametru. Frecvent conțin calcinate (20-30%), iar în unele cazuri pot excava (10-50%) [5].

Tuberculoza traheobronșică, la fel, este descrisă în ambele forme de TB. În cea primară rezultă din erupția ganglionilor limfatici în căile bronșice, în timp ce în cadrul TB secundare se datorează ascensiunii din căile respiratorii inferioare. La fel, poate fi cazul răspândirii limfogene sau hematogene. Semnele CT ale traheo-bronșitei acute sunt date de micșorarea circumscrisă a segmentului pulmonar respectiv, asociată cu îngroșarea ușoară, neregulată a pereților bronșici. Afectarea de tip bronșiolită a căilor respiratorii de calibru mic, se manifestă prin leziuni de tip copac înmugurit ("tree in bud") [13, 14]. Ulcerarea leziunilor granulomatoase ale arborelui traheobronșic poate produce în timp stenoză fibrotică a lumenului bronșic, cu dezvoltarea bronșectaziilor postobstructive. În același timp cele mai frecvente bronșiectazii la pacienții cu TB sunt bronșiectaziile de tracțiune. Eroarea peretelui bronșic de către un ganglion limfatic calcificat poate produce bronholiti [13].

Tuberculoza activă sau sechele imagistice

Cu toate că în majoritatea cazurilor TB primară are o evoluție autolimitată, ea poate lăsa sechele imagistice cum ar fi: calcinate parenchimatoase, zone de fibroză pulmonară, precum și calcinate ganglionare. În TB postprimară sechelele sunt mult mai frecvente, în special fiind vorba de fibroză pulmonară cu extindere variabilă și calcificări, care adesea duc la distorsionarea traiectului bronhiilor cu dezvoltarea bronșectaziilor de tracțiune [15].

O provocare frecventă în practica clinică este dată de necesitatea de a decide despre activitatea leziunii pulmonare din tuberculoză doar în baza tabloului imagistic. Astfel, de situații sunt generate, în special, de cazurile de TB cu teste microbiologice negative, sau de lipsa la moment a rezultatelor examinărilor microbiologice. Deosebit de utile în acest sens sunt imaginile HRCT, dar nu sunt rare situațiile când decizia trebuia luată doar în baza clișeeilor radiologice. Printre leziunile imagistice de certitudine pentru TB activă sunt menționate: grupuri de opacități nodulare (noduli centrilobulari la HRCT) în zonele pulmonare medii și superioare, consolidări pulmonare în zona medie și superioară asociate limfadenopatiei ipsilaterale, noduli miliari, cavități cu pereții groși, cavități înconjurate de consolidări, limfadenopatie unilaterală hilară/paratraheală (cu semnul inelului - la examenul CT cu contrast), colecție pleurală lichidiană/empiem (cu semnul pleurei despicate - la CT cu contrast). În același timp, leziuni inactive (sechele) sunt conside-

rate cavitățile cu pereți subțiri ($\pm$ aspergilom), bronșectaziile, opacități reticulare fibro-parenchimatoase, atelectaziile pulmonare, nodulii mediastinali calcificați, calcinatele parenchimatoase, îngroșările/calcificările pleurale [16-18].

Determinanta imunologică în leziunile imagistice din tuberculoză

Conceptul diferențelor imagistice în tuberculoza pulmonară primară și cea postprimară este unul foarte util, în special, din punct de vedere academic, didactic. În același timp, atât experiența clinică, dar și datele studiilor epidemiologice cu aplicarea metodelor molecular-genetice, combat această divizare tradițională. Printre tehnicile molecular genetice amintite se includ fingerprinting-ul și secvențierea completă a genomului micobacteriei. Utilizarea acestora permite de a separa pacienții cu reactivare a infecției micobacteriene de cei cu infecție *de novo* nu doar în baza datelor anamnestice, ci și în baza caracteristicilor ADN-ul micobacteriilor izolate de la bolnavii respectivi. Astfel, pacienții caracterizați ca și cazuri primare de TB (în baza ADN micobacterian) au prezentări imagistice similare cu cei care sunt catalogați ca și cazuri de reactivare (în baza ADN micobacterian) [19]. În continuare aceleași studii evidențiază faptul că aspectul imagistic este mai curând dependent de statutul imun al macroorganismului decât de determinanta temporală de dezvoltare a infecției [20]. Această concluzie poate fi ilustrată pe diverse tipuri de pacienți imunocompromiși (HIV infectați, diabetici, bolnavi cu medicație biologică) [20-22].

Imagistica în tuberculoza sensibilă și cea multidrogrezistentă

Caracteristica definitorie a epidemiei tuberculozei la momentul actual este dată de creșterea continuă a ratei cazurilor de tuberculoză cu rezistență multiplă la medicamente (TB MDR). Stabilirea pattern-ului multidrogrezistent al tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* este asigurat de testele microbiologice. Dezavantajul metodelor clasice de testare a sensibilității la medicamente este timpul îndelungat, de ordinul săptămânilor, necesar pentru obținerea rezultatului. Acest dezavantaj este depășit prin aplicarea testelor molecular genetice, care permit obținerea rezultatelor sensibilității la medicamentele de bază în termen de până la câteva zile. Cu toate acestea, sensibilitatea testelor genetice este una modestă în cazurile de TB cu microscopie negativă. În acest context este înaintată ipoteza diferențelor imagistice dintre TB sensibilă și cea MDR. Datele existente nu confirmă o deosebire cu impact diagnostic dintre prezentarea imagistică a celor două forme de tuberculoză, sensibilă și MDR. În același

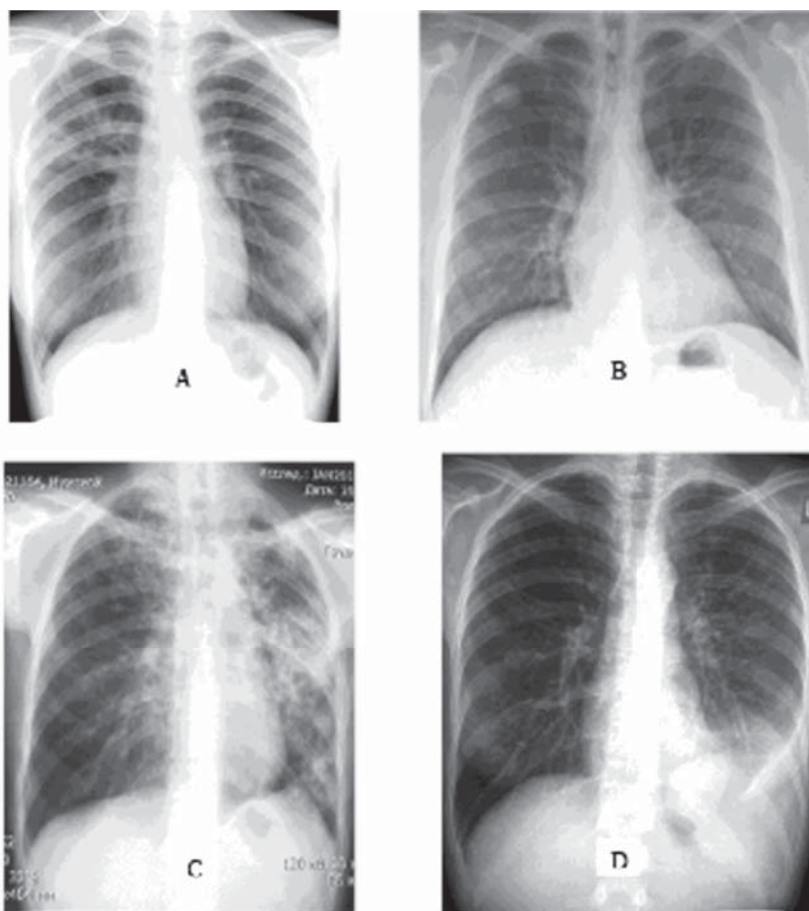


Figura 1. Prezentări radiografice în tuberculoza pulmonară. A - Complex tuberculos primar, femeie 27 ani; B - Tuberculom pulmonar la un bărbat, asimptomatic, în vârstă 32 ani; C - Tuberculoză pulmonară, bărbat 32 ani, opacități nodulare confluențe și cavitate pe stânga, cu desiminare bronhogenă pe dreapta; D - Pleurezie tuberculoasă la o femeie, 34 ani, cu simptome respiratorii cu debut acut

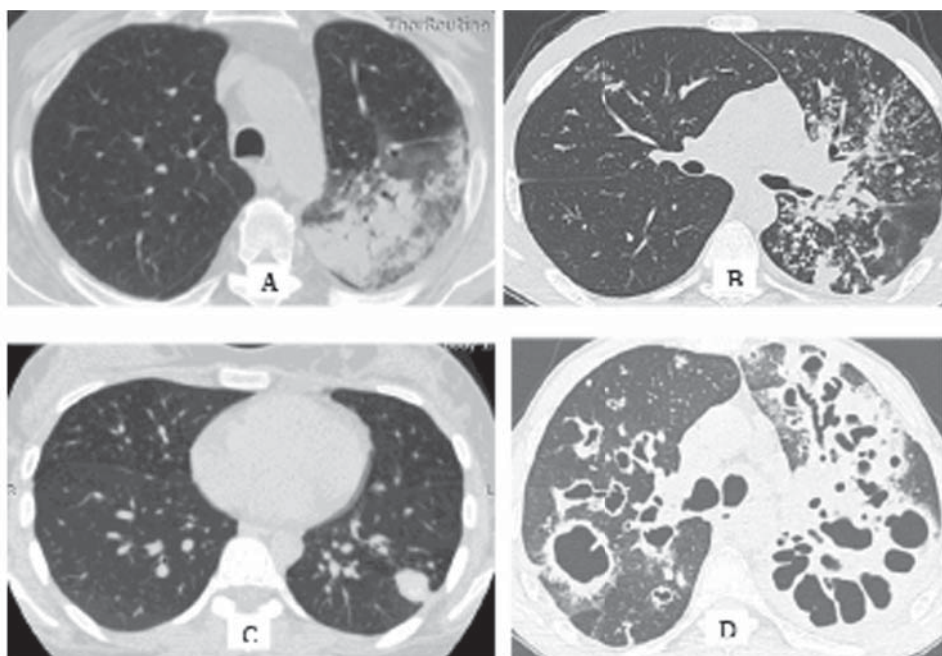


Figura 2. Prezentări computer tomografice în tuberculoza pulmonară. A - Zonă de consolidare pulmonară, cu bronhogramă aerică la un pacient adult cu TB pulmonară; B - Leziuni micronodulare multiple, confluențe în unele zone, semnul copacul înmugurit, la un pacient cu TB MDR; C - Tuberculom pulmonar cu calcinate și leziuni satelite, la un bărbat cu TB MDR; D - Leziuni cavitare multiple la un pacient cu TB pulmonară cu eșec terapeutic repetat; E - Tuberculoză miliară la adult

timp, prezența la CT a cavităților multiple se întâlnește mai frecvent la pacienții cu TB MDR versus cei cu TB sensibilă [23-26]. La fel, este descrisă asocierea cu TB MDR a afectării bilaterale [23] și bronșiectaziilor [24, 25]. Radiografic ar putea fi menționată frecvența mai mare a opacităților nodulare și a celor de tip sticlă mată la bolnavii cu rezistență microbiană [24]. În contextul acelorași comparații nu sunt identificate diferențe dintre prezentarea imagistică la computer tomografie la bolnavii cu TB MDR și cei cu TB cu rezistență extinsă (TB XDR) [24, 27].

Scoruri imagistice diagnostice

Performanța diagnostică pentru TB a radiografiei toracice potențial ar putea fi sporită prin gruparea semnelor imagistice în scoruri diagnostice. De menționat faptul că majoritatea covârșitoare a scorurilor diagnostice radiografice existente conțin nu doar criterii imagistice, dar și criterii clinice și/sau epidemiologice. La fel, majoritatea scorurilor au fost deduse în baza unor cohorte de pacienți spitalizați, din țări cu venituri înalte, iar scopul final urmărit prin elaborarea scorurilor a fost asigurarea izolării pacienților cu TB activă. Doar un număr mic de scoruri radiologice diagnostice sunt lipsite de asemenea neajunsuri [28, 29]. Aceste scoruri posedă un potențial predictiv înalt al TB active, inclusiv la pacienții cu microscopie negativă, dar mai urmează a fi validate în cohorte largi de pacienți [28].

Scorurile au fost încercate și în cazul prezentărilor imagistice obținute prin HRCT. Scorurile bazate pe imaginile HRCT au fost deduse atât în condițiile regiunilor cu povară înaltă a TB, cât și în zonele non-epidemice [30, 31]. Se pare că acestea ar fi eficiente în special în cazurile de TB cu microscopie pozitivă [32-34], corelând cu gradul de pozitivitate a microscopiei sputei [35]. Unele scoruri sunt propuse spre aplicare la bolnavii HIV pozitivi cu microscopia sputei negativă [36].

Scoruri imagistice prognostice

Prezentarea radiografică la finele curei terapeutice este recunoscută drept factor asociat cu recăderea bolii active. Astfel, prezența cavităților (la evaluare radiografică) la momentul încheierii curei terapeutice crește de patru ori probabilitatea recăderii bolii în următorii 2 ani [37]. Cu toate acestea concluzia nu este una echivocă în cazul evaluării prin HRCT [38]. În același tip, imaginile la momentul diagnosticului bolii sau cele intermediare pe parcursul tratamentului ar putea servi în calitate de marker prognostic al succesului terapeutic. Aceasta în special în cazul formelor MDR ale TB, care implică cure prelungite de tratament. Scorurile prognostice radiografice în special precaută extinderea afectării imagistice și

prezența leziunilor cavitare. De menționat, acuratețea variabilă, uneori foarte modestă, de precizie a rezultatelor tratamentului sau a conversiei sputei de către scorurile radiografice [29, 39, 40].

Concluzie

Examenul imagistic rămâne o componentă indispensabilă în diagnosticarea și evaluarea bolnavilor de tuberculoză, frecvent fiind argumentul major în decidera diagnosticului. Prezentarea imagistică în tuberculoza respiratorie depinde de statutul imun al bolnavului și, probabil, mai puțin de expunerea anterioară la infecția tuberculoasă. Aplicarea în practica clinică și în cercetare a scorurilor imagistice rămâne a fi un subiect pentru cercetările ulterioare.

Bibliografie

1. WHO, *Treatment of tuberculosis: guidelines*, Geneva. 2010. 94 p.
2. WHO, *Global tuberculosis report 2015*. 2015, Geneva. 194. p.
3. Van Dyck, P., et al., *Imaging of pulmonary tuberculosis*. Eur Radiol, 2003. 13(8): p. 1771-85.
4. Leung, A.N., et al., *Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations*. Radiology, 1992. 182(1): p. 87-91.
5. Lee, K.S., et al., *Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans*. AJR Am J Roentgenol, 1993. 160(4): p. 753-8.
6. Miller, W.T. and W.T. Miller, Jr., *Tuberculosis in the normal host: radiological findings*. Semin Roentgenol, 1993. 28(2): p. 109-18.
7. Pombo, F., et al., *Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography*. Clin Radiol, 1992. 46(1): p. 13-7.
8. Skoura, E., A. Zumla, and J. Bomanji, *Imaging in tuberculosis*. Int J Infect Dis, 2015. 32: p. 87-93.
9. Leung, A.N., *Pulmonary tuberculosis: the essentials*. Radiology, 1999. 210(2): p. 307-22.
10. Im, J.G., H. Itoh, and M.C. Han, *CT of pulmonary tuberculosis*. Semin Ultrasound CT MR, 1995. 16(5): p. 420-34.
11. Gosset, N., A.A. Bankier, and R.L. Eisenberg, *Tree-in-bud pattern*. AJR Am J Roentgenol, 2009. 193(6): p. W472-7.
12. Kwong, J.S., et al., *Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography*. Chest, 1996. 110(2): p. 339-42.
13. Arora, A., et al., *Overview of airway involvement in tuberculosis*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. 57(5): p. 576-81.
14. Lee, K.S., et al., *Endobronchial tuberculosis: CT features*. J Comput Assist Tomogr, 1991. 15(3): p. 424-8.
15. Kim, H.Y., et al., *Thoracic sequelae and complications of tuberculosis*. Radiographics, 2001. 21(4): p. 839-58; discussion 859-60.
16. Wang, Y.H., et al., *The high value of high-reso-*

- lution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003. 7(6): p. 563-8.
17. Tozkoparan, E., et al., *The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis*. *Arch Med Res*, 2005. 36(2): p. 166-70.
 18. Moon, W.K., et al., *Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 169(3): p. 649-53.
 19. Jones, B.E., et al., *Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 156(4 Pt 1): p. 1270-3.
 20. Geng, E., et al., *Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study*. *JAMA*, 2005. 293(22): p. 2740-5.
 21. Perez-Guzman, C., et al., *Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001. 5(5): p. 455-61.
 22. Huang, L.K., M.H. Wu, and S.C. Chang, *Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in patients subjected to anti-TNF-alpha treatment*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(1): p. 95-101.
 23. Yeom, J.A., et al., *Imaging findings of primary multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with findings of drug-sensitive tuberculosis*. *J Comput Assist Tomogr*, 2009. 33(6): p. 956-60.
 24. Cha, J., et al., *Radiological findings of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-AIDS adults: comparisons with findings of multidrug-resistant and drug-sensitive tuberculosis*. *Korean J Radiol*, 2009. 10(3): p. 207-16.
 25. Chung, M.J., et al., *Drug-sensitive tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in nonAIDS adults: comparisons of thin-section CT findings*. *Eur Radiol*, 2006. 16(9): p. 1934-41.
 26. Kim, H.C., et al., *Multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in human immunodeficiency virus-negative patients: computed tomography features*. *J Comput Assist Tomogr*, 2004. 28(3): p. 366-71.
 27. Lee, E.S., et al., *Computed tomography features of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-HIV-infected patients*. *J Comput Assist Tomogr*, 2010. 34(4): p. 559-63.
 28. Pinto, L.M., et al., *Development of a simple reliable radiographic scoring system to aid the diagnosis of pulmonary tuberculosis*. *PLoS One*, 2013. 8(1): p. e54235.
 29. Pefura-Yone, E.W., et al., *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. 9(2): p. 157-64.
 30. Nakanishi, M., et al., *Utility of high-resolution computed tomography for predicting risk of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis*. *Eur J Radiol*, 2010. 73(3): p. 545-50.
 31. Kosaka, N., et al., *Specific high-resolution computed tomography findings associated with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis*. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. 29(6): p. 801-4.
 32. Yeh, J.J., 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. 24(10): p. 2372-84.
 33. Yeh, J.J., et al., *A high resolution computer tomography scoring system to predict culture-positive pulmonary tuberculosis in the emergency department*. *PLoS One*, 2014. 9(4): p. e93847.
 34. Yeh, J.J., et al., *High-resolution CT for identify patients with smear-positive, active pulmonary tuberculosis*. *Eur J Radiol*, 2012. 81(1): p. 195-201.
 35. Ors, F., et al., *High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity*. *J Thorac Imaging*, 2007. 22(2): p. 154-9.
 36. Feng, F., et al., *Computed tomography in predicting smear-negative pulmonary tuberculosis in AIDS patients*. *Chin Med J (Engl)*, 2013. 126(17): p. 3228-33.
 37. Hamilton, C.D., et al., *The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008. 12(9): p. 1059-64.
 38. Seon, H.J., et al., *Clinical significance of residual lesions in chest computed tomography after anti-tuberculosis treatment*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(3): p. 341-6.
 39. Kriel, M., et al., *Evaluation of a radiological severity score to predict treatment outcome in adults with pulmonary tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015. 19(11): p. 1354-60.
 40. Ralph, A.P., et al., *A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis*. *Thorax*, 2010. 65(10): p. 863-9.