

C.Z.U.: 616.24-002.5(07)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.37>

CARACTERISTICILE TUBERCULOZEI CU MULTIPLE LOCALIZĂRI

¹Adriana NIGULEANU, dr. în șt. med., asist. univer.,¹Cristina GUMENIUC, medic rezident,¹Alina MALIC, dr. în șt. med., conf. univer.,¹Tatiana OSIPOV, asist. univer.,²Evelina LESNIC, dr. în șt. med.,³Raisa CEBAN, ftiziopneumolog,⁴Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,⁴Albina BRUMARU, dr. în șt. med., conf. cercet.,⁴Lidia RÎVNEAC, dr. în șt. med., conf. cercet.,⁴Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. al AȘMM,¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova²Clinica Medicală „Analitic Med“, Chișinău, Republica Moldova³Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova⁴IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: adriana.niguleanu@usmf.md

Rezumat.

Tuberculoza (TB) cu multiple localizări (TBML), o formă severă a TB, cu o rată ridicată de mortalitate, în special în populația cu factori de risc recunoscuți, inclusiv infecția HIV și imunodeficiențele de orice origine. Scopul a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură referitor la TBML. Au fost studiate

publicații științifice din bazele de date PubMed și Elsevier. Reviul prezentat a inclus date despre situația epidemiologică recentă, conceptele mecanismelor de patogeneză, tabloul clinic, caracteristicile imagistice, rezultatele analizelor de laborator și principiile de tratament ale pacienților cu TBML. Diagnosticul TB multiorganice se bazează pe o abordare multidirecțională care necesită suspiciune clinică și confirmare prin analize complexe, în special bacteriologice sau histologice.

Cuvinte cheie: TB diseminată, TB cu multiple localizări, diagnosticul.

Summary. The features of tuberculosis with multiple locations.

Tuberculosis (TB) with multiple locations (TBML) is a severe form of TB, with a high mortality rate, particularly in the population with recognized risk factors, including HIV infection and immunodeficiencies of any origin. Aim was to analyze the data from existing sources of literature regarding TBML. The scientific publications from PubMed and Elsevier databases were studied. Review presented included data on the recent epidemiological situation, concepts of pathogenesis mechanisms, clinical picture, imaging features, laboratory test results and treatment principles of patients with TBML. The diagnosis of TBML relies on a multidirectional approach that requires clinical suspicion and confirmation by complex analyses, especially bacteriological and histological examinations.

Keywords: disseminated TB, TB with multiple locations, diagnosis.

Резюме. Особенности туберкулеза с множественной локализацией.

Туберкулез (ТБ) с множественной локализацией (ТБМЛ) — тяжелая форма ТБ с высоким уровнем смертности, особенно среди населения с признанными факторами риска, включая ВИЧ-инфекцию и иммунодефициты любого происхождения. Целью публикации был анализ данных существующих источников литературы по ТБМЛ. Были изучены научные публикации в базах данных PubMed и Elsevier. Представленный обзор включил данные о современной эпидемиологической ситуации, представлениях о механизмах патогенеза, клинической картине, особенностях рентгендиагностики, результатах лабораторных исследований и принципах лечения больных с ТБМЛ. Диагноз ТБМЛ основан на разностороннем подходе, который требует клинической настороженности и комплексного подтверждения результатами анализов, особенно бактериологическими или гистологическими.

Ключевые слова: диссеминированный ТБ, ТБ с множественной локализацией, диагностика.

Introducere.

În lume, în 2022, rata estimată a incidenței tuberculozei (TB), cazuri noi, a fost de 133. Raportul global asupra TB (2023) a menționat că majoritatea dintre cazurile noi de TB sunt determinate de factorii de risc majori, precum sărăcia, subnutriția, infecția HIV, tulburările legate de consumul de alcool, fumatul și diabetul zaharat [23]. Conform Raportului global privind TB, 2023, TB a fost a doua cauză principală de deces de un singur agent infecțios, după infecția cu coronavirus (COVID-19) la nivel global, în special în țările dezvoltate, și a cauzat aproape de două ori mai multe decese decât HIV/SIDA în 2022 [23]. TB atacă preponderent plămânii, dar printre alte sisteme de organe afectate se includ: respirator, gastrointestinal, limforeticular, nervos central, musculo-scheletic, reproductiv, cutanat, hepatobiliar, etc. [7, 18, 20, 21]. TB – o boală multisistemică, caracterizată print-ro prezentare variabilă, comună cu alte boli [20].

TB pulmonară diseminată (TPD) reprezintă o formă severă de TB care se dezvoltă frecvent în rezultatul răspândirii hematogene și limfatice a MBT la persoanele adulte cu sistem imunitar compromis [16]. Diseminarea hematogenă de obicei este asociată cu dezvoltarea TB cu multiple localizări. TB extrapulmonară (TBEP) poate apărea într-o 1/5 din toate cazurile de TB [22], uneori în absența dovezilor histologice și radiologice de afectare pulmonară. TB miliară, un tip de TBD, reprezintă o formă progresivă și extinsă de TB [7] și implică în proces patologic mai multe organe, chiar dacă constatările patologice sau radiologice clasice sunt absente [7, 8]. Diagnosticul TBML reprezintă o provocare pentru specialiștii din domeniul sănătății. În ciuda terapiei aplicate la pacienții cu TBD este raportată o rată ridicată de mortalitate cuprinsă între 25% și 30% [7].

Datele publicate în literatură subliniază importanța depistării timpurii a proceselor patologice pentru stabilirea diagnosticului de TB, în vederea inițierii tratamentului eficient cât mai curând posibil, pentru a îmbunătăți rata de vindecare și reduce răspândirea TB, inclusiv a TB rezistente la medicamente [7, 16, 22].

Scopul articolului a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură referitor la TB cu multiple localizări.

Materiale și metode.

Au fost realizată o analiză a literaturii publicate în bazele de date PubMed și Elsevier. Criteriile de includere au fost articolele științifice publicate în ultimii 10 ani referitoare la TB cu multiple localizări.

Rezultate și discuții.

Tuberculoza, o boală transmisibilă preponderant pe cale aeriană, reprezintă o amenințare continuă

pentru sănătatea publică la nivel mondial, în special în țările cu o povară mare de TB. Peste 10 milioane de oameni continuă să se îmbolnăvească anual de TB. A fost estimat că aproximativ un sfert din populația globală a fost infectată cu MBT [23].

OMS a raportat cel mai mare număr de persoane nou diagnosticate cu TB (7,5 milioane) la nivel global în 2022, comparativ cu perioada pre-COVID-19 din 1995 (7,1 milioane), probabil din cauza întârzierilor în diagnostic și tratament cauzate de perturbările legate de COVID, care au afectat accesul la și furnizarea serviciilor de sănătate [23].

Cazurile de TB cu diseminare sistemică (limfatică, hematogenă) în mai multe organe simultan este rară [16]. Incidența globală a TBML nu este estimată. Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (2022) a raportat o proporție a TBEP de 21,5% în 2020 [17]. Long și coautorii au raportat că TBEP constituie 15-20% din toate cazurile de TB și concomitent cu TB pulmonară TBEP apare în 10% din cazuri, mai frecvent la persoanele HIV-pozitive (40-50%) și alte persoane imunocompromise (cu nivelul de CD4 scăzut) și copiii mici [11]. Incidența persoanelor care au trăit cu HIV a constituit 6.3% din toate cazurile TB în 2022 [23].

În cazurile când forțele nespecifice ale gazdei nu elimină *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), în decurs de 3-8 săptămâni după expunere se dezvoltă imunitatea mediata celular (limfocitele Th1) specifică – reacția de hipersensibilitate de tip întârziat ca urmare a răspunsului imun persistent la stimularea antigenelor MBT [6, 12]. Ca rezultat se formează granulomul primar specific pentru delimitarea celulelor afectate [2] și prevenirea diseminării MBT [6]. Dezvoltarea granulomului semnifică un proces tranzitor al imunității de la rezistență (față de MBT) la toleranță [1, 2]. MBT „dormante” cu virulența scăzută pot persista în granulom timp îndelungat, iar leziunea ulterior se calcifică [6]. Infecția și dezvoltarea imunității mediate celular sunt de obicei asimptomatice și orice simptome care apar sunt autolimitate. O proporție redusă de persoane infectate poate dezvolta reacții de hipersensibilitate – eritem nodos, conjunctivită flictenulară [10, 14]. În pofida stimulării răspunsului imun, 3-5% dintre persoanele infectate [23] vor dezvolta TB activă timpuriu și 5-10% – de-a lungul vieții [6, 12] și evoluția infecției TB spre TB activă depinde de statutul sistemului imunitar al gazdei [10, 12, 14].

Factorii de risc pentru TB activă includ: istoricul de TB activă și tratamentul pentru TB activă, sexul și vârsta, în special sugarii (50%) și copiii sub 5 ani, tinerii adulți (în special femeile); adulții mai în vârstă (în special bărbații); reinfectarea exogenă recentă

(contact TB), expunerea redusă la lumina soarelui, deficiența de vitamina D și malnutriția [4, 23].

Diseminarea MBT în mai multe organe și dezvoltarea TBML apare în rezultatul: – progresiei timpurii a TB primare pe fundal de imunosupresie (TB miliară) [6]; – reactivării infecției TB din sechelele post-TB primare cu localizare pulmonară [11, 13] sau extrapulmonară; – răspândirii directe din organele adiacente, ganglionii limfatici afectați, – sau din cauza iatrogenă (post-operator după intervenție chirurgicală asupra organului afectat) [6, 8, 10, 21].

În cazurile de TB gastrointestinală MBT pot fi răspândite hematogen și prin extinderea din tractul gastrointestinal prin ingestia de spută sau alimente infectate (*M. bovis*) [21].

Specialiștii în practica medicală se confruntă cu dificultăți de diagnostic al TBML. Strict necesară este suspiciunea clinică ridicată față de afectarea TB a altor organe decât plămânii în asociere cu analiza complexă a rezultatelor examinărilor diagnostice clinice și paraclinice sugestive pentru TB activă [7, 22].

Există un risc sporit de diagnostic eronat [5] din cauza manifestărilor clinice variabile și nespecifice prezentate de simptomele generale ale sindromului de intoxicație concomitent cu gradul diferit de afectare a funcțiilor organelor implicate/afectate [21], precum și de sensibilitatea redusă a examenului microscopic și testelor bacteriologice (în special la pacienții cu TBEP, la pacienții HIV-pozitivi), care sunt consumatoare de timp, iar pattern-ul miliar în cazul examinărilor imagistice pulmonare poate fi absent sau poate fi greu de detectat la debutul bolii [7].

Diagnosticul TBML poate fi confirmat prin următoarele investigații: – examenul imagistic – radiologic (TBP, TB osteo-articulară), tomografia computerizată CT cu sau fără contrast (pulmonar, abdominal, cerebral), PET CT – combină tomografia cu emisie de pozitroni (pentru diagnosticul diferențial cu boli oncologice) [2, 7, 19], – rezonanța magnetică (TB osteo-articulară, țesuturi moi, creier) [7], ecografia (abdominală, cavității pleurale) [9, 19]; – electrocardiografia, ecocardiografia [7]; – microscopia (BAAR) și examenul bacteriologic (MBT) pe mediul solid Lowenstein-Jensen și pe mediul lichid BACTEC MGIT960 al sputei sau altor lichide (pleural, cefalorahidian (LCR), peritoneal; urină; lavajul bronhoalveolar/LAB) și testul de sensibilitate fenotipic [7, 19]; – teste molecular-genetice inclusiv XpertMBT/RIF (spută, LAB, aspiratul ganglionilor limfatici (GL, biopsia GL, lichidul pleural, peritoneal, pericardic, synovial, urină), Xpert Ultra (LCR), PCR; – biopsia cu examinări histologice (pleurală, pulmonară, peritoneală, hepatică, osoasă,

ganglionilor limfatici, etc.) [7]; – fibrobronhoscopia (LAB, biopsia) [7]; examinări serologice – teste IGRA de detecție a interferon-gamma [7]; – testul LF-LAM bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină; – teste de rutină: hemoleucograma, sumarul urinei, teste biochimice, inclusiv proteina C reactivă, adenozin-dezaminaza (ADA), lactatdehidrogenaza (LDH) (lichid pleural, peritoneal, pericardic, LCR), nivelului proteic și raportul în ser și lichide [7, 18, 21]; – echilibrul acidobazic și hidro-electrolitic; – testul la markerii HIV (testul Elisa); – coagulograma (sindromul coagulării intravasculare diseminate) [21]; – anticorpi anti-TB în sânge integral, ser, plasmă [5]; – examenul oftalmologic, oftalmoscopia (uveita TB); – testul tuberculinic [7] nu are relevanță clinică; și altele.

TBML frecvent având o evoluție progresivă, necesită confirmarea promptă a diagnosticului, aplicarea testelor moderne de investigație și tratament îndelungat [7]. Complicațiile TBML includ: anemie, CID sindrom, meningita TB, tuberculoame cerebrale, sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS), glomerulonefrită, bronșiectazii, fibroză pulmonară, insuficiența respiratorie, cordul pulmonar, fibrotoraxul, pneumotoraxul, empiemul, amiloidoza, etc. [7, 18, 19, 21].

Concluzii.

TBML reprezintă o formă severă a TB, cu o rată ridicată a mortalității, în special în populația cu factorii de risc recunoscuți, inclusiv infecția HIV și imunodeficiențele de orice origine. Diagnosticul TBML este dificil, iar erorile în depistarea precoce și întârzierea inițierii tratamentului contribuie la o evoluție progresivă și prognostic nefavorabil. Diagnosticul TBML necesită un grad ridicat de vigilență clinică și este bazat pe o abordare multidirecțională și confirmare prin examinări complexe moderne, în special bacteriologice sau histologice.

Bibliografie.

1. Cadena A.M., Fortune S.M., Flynn J.L. *Heterogeneity in tuberculosis*. Nat. Rev. Immunol., 2017; 17(11):691-702.
2. Chung E.S., Johnson W.C., Aldridge B.B. *Types and functions of heterogeneity in mycobacteria*. Nat. Rev. Microbiol., 2022; 20(9):529-541.
2. Hang T.-X., Fang G., Huang Y., Hu C.-M., Chen W. *Misdiagnosis of a multi-organ involvement hematogenous disseminated tuberculosis as metastasis: a case report and literature review*. Infect. Dis. of Poverty, 2020; 9(1):66.
4. Heffernan C., Rowe B.H., Long R. *Engaging frontline providers: an important key to eliminating tuberculosis in Canada, and other high-income countries*. Can. J. Public Health, 2021; 112(5):872-876.

5. Hu M.A. *Case of Multi-Organ Tuberculosis Misdiagnosed as Lung Cancer and a Literature Review*. Cancer Manag. Res., 2023; 15:1395-1400.
6. Hunter R.L. *The pathogenesis of tuberculosis—the Koch phenomenon reinstated*. Pathogens, 2020; 9(10):813.
7. Khan F.Y. *Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup*. J. Family Community Med., 2019; 26(2):83-91.
8. Khan F.Y., Dosa K., Fuad A., et al. *Disseminated tuberculosis among adult patients admitted to Hamad general hospital, Qatar: A five year hospital based study*. Mycobact. Dis., 2016; 6(212):2161-1068.
9. Khan F.Y.A. *Peritoneal tuberculosis: Advances and controversies*. Libyan J. of Med. Sciences, 2018; 2(1):3-7.
10. Long R., Asadi L., Heffernan C., et al. *Is there a fundamental flaw in Canada's post-arrival immigrant surveillance system for tuberculosis?* PLoS One, 2019; 14(3): e0212706.
11. Long R., Divangahi M., Schwartzman K. *Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis*. Can. J. of Res. Crit. Care, and Sleep Med., 2022; 6(sup1): 22-32.
12. Lynn S.Z. *The World Health Organization Recommended TB Diagnostic Tools*. Tuberculosis, 2018; 2:1-90.
13. Martini K., Loubet A., Bankier A., et al. *Nodular reverse halo sign in active pulmonary tuberculosis: A rare CT feature?* Diagn. Interv. Imaging., 2020; 101(5): 281-287.
14. Menzies D. *Canadian Tuberculosis Standards 8th edition: What's new? And what's next?* Can. J. of Res., Crit. Care, and Sleep Med., 2020; 6(6):333-336.
15. Menzies, N.A., Wolf, E., Connors D., et al. *Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions*. The Lancet Infect. Dis., 2018; 18(8): e228-e238.
16. Ribeiro S., Trabulo D., Cardoso C., et al. *Disseminated Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: The Answer is in the Liver*. GE - Portuguese J. of Gastroenterol., 2016; 23(4): 208-213.
17. Rolo M., González-Blanco B., Reyes C.A., et al. *Epidemiology and factors associated with Extra-pulmonary tuberculosis in a Low-prevalence area*. J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis., 2023; 32: 100377.
18. Sharma S.K., Mohan A. *Miliary Tuberculosis*. Microbiol. Spectr., 2017; 5(2) [online].
19. Shaw J.A., Diacon A.H., Koegelenberg C.F. *Tuberculous pleural effusion*. Respiriology, 2019; 24(10): 962-971.
20. Tobin E.H., Tristram D. *Tuberculosis*. [Updated 2024 Aug 11]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
21. Vohra S., Dhaliwal H.S. *Miliary Tuberculosis*. [Updated 2024 Jan 30]. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300/>
22. Zhan Y., Li B., Huo Y., et al. *A case of multiple organ tuberculosis*. Radiology of Infect. Dis., 2018; 5(1): 50-54.
23. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2023*: WHO. 2023.

Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120101 Particularități clinico-imunogenetice și microbiologice ale tuberculozei cu localizări multiple.