

CURS 1

TUBERCULOZA PULMONARA

DEFINITIE

Tuberculoza (TB) este una din cele mai frecvente boli infecțioase la nivel mondial. Este cauzată de bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, care face parte din marea familie *Mycobacteriaceae*.

Tuberculoza (TB) este o infecție bacteriană endemică, specifică, transmisibilă, cu evoluție cronică și cu o largă răspândire în populație; netratată sau tratată incorect, are o fatalitate importantă (mortalitate peste 50% în primii 5 ani de la debut).

Afectează practic toate vârstele și orice parte a corpului.

TB pulmonară este forma cea mai frecventă a bolii (cca. 80% din cazuri) și practic singura formă susceptibilă de a fi contagioasă; *TB extrapulmonară* afectează cel mai frecvent pleura, ganglionii limfatici, coloana vertebrală, articulațiile, căile genito-urinare, sistemul nervos sau abdomenul.

Alte două caracteristici importante sunt reprezentate de marcatul polimorfism lezional (leziuni infiltrative, exudative, necroză de caseificare) și de disjunția infecție-boală.

Este estimat că o treime din populația globului este infectată cu tuberculoză cu majoritatea cazurilor (în jur de 65%) aflate în Africa și Asia.

Dintre subiecții infectați, cea mai mare parte, 80-90%, nu se vor îmbolnăvi niciodată de TB; dintre persoanele infectate numai 5-10% vor face boala, și anume cei la care mecanismele lor de apărare antiinfecțioasă sunt serios compromise.

EPIDEMIOLOGIE

Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2018 au fost estimate un număr de 10 milioane de cazuri de TB (dintre care 8,6% coinfectate cu HIV) și 1,5 milioane de persoane au decedat cu diagnosticul de TB.

Din punct de vedere geografic cele mai multe cazuri au fost diagnosticate în Asia și în Africa (incidența 220 cazuri la 100 000 locuitori).

Cu toate acestea, incidența anuală a TB și mortalitatea sunt acum în scădere în toate cele 6 regiuni ale OMS.

Particularitățile epidemiologice ale perioadei pe care o traversăm sunt reprezentate de apariția formelor de TB cu chimioresistență și de coinfecția TB/HIV. MDR-TB este o formă de tuberculoză non-responsivă la regimurile standardizate utilizate actual (incluzând Rifampicină și Isoniazidă) și se întâlnește în toate țările supravegheate de OMS într-o proporție de 3,7% pentru cazurile noi și de 20% pentru recidive.

ETIOLOGIE

M. tuberculosis este o bacterie cu formă de bacil subțire, drept sau ușor încurbat, nesporulată, slab aerobă, cu dimensiuni cuprinse între 0,5 și 3 μm.

Mycobacterium tuberculosis (MTB) sau bacilul Koch (bK) constituie agentul etiologic al tuberculozei la om.

Complexul Mycobacterium tuberculosis cuprinde Mycobacterium tuberculosis și alte specii strâns înrudite bacteriologic: M. bovis, M. africanum, M. microti (cel mai puțin virulent și rar întâlnit) și M. canettii (foarte rar izolat în Africa). M. tuberculosis, M. bovis și M. africanum determină o boală clinic similară, dar au importanță epidemiologică inegală. Raritatea M. bovis (prin controlul TB bovinelor și pasteurizarea laptelui) și a M. africanum (restrâns la arealul Africii Centrale și Occidentale) contrastează cu răspândirea mondială a M. tuberculosis.

O particularitate a micobacteriilor se întâlnește la nivelul peretelui celular care este gros și bogat în lipide, spre deosebire de alte bacterii care au peretele bacterian format din proteine.

Această structură lipidică îi conferă următoarele proprietăți:

1) rezistență la colorarea obișnuită (colorarea cu fuxină poate fi realizată prin încălzire) și la decolorarea cu acid-alcool (*sunt bacili acid-alcoolo-rezistenți* = *BAAR*), proprietăți care stau la baza metodelor de colorare specifică prin care sunt puse în evidență micobacteriile în microscopie; bacilii “morți” conservă acid-alcoolo-rezistența.

Rezistența la acțiunea acizilor se datorează în principal conținutului mare al microorganismelor în acizi micolici, acizi grași cu lanț lung și legături încrucișate între lanțuri și alte lipide ale peretelui celular.

2) *permeabilitate foarte redusă a peretelui celular la antibiotice, scăzând eficacitatea acestora;*

3) *facilitarea supraviețuirii M. tuberculosis în macrophage.* Aceasta proprietate este datorată unei molecule din peretele celular, lipoarabinomananul care este implicată în relația microorganism-gază.

Cele câteva proteine caracteristice pentru *M. tuberculosis* le includ pe cele din tuberculină, un derivat proteic purificat (purified protein derivative – PPD) obținut din *M.tuberculosis* prin cultură pe medii sintetice, omorâte prin căldură și precipitarea filtratului cu acid tricloracetic sau sulfat de amoniu.

Rezultatele obținute în ultimii ani în genomica micobacteriană și în imunologia celulară umană au condus la punerea la punct a altor teste care detectează infecția tuberculoasă (*Testele IGRA*). Desoperirea antigenelor imunodominante, proteinele ESAT-6 (early secretory antigenic target 6) și CFP-10 (culture filtrate protein 10) au condus la o alternativă promițătoare, testul in vitro de dozare a IFN- γ . Noul test sanghin poate îmbunătăți performanța testului tuberculinic, însă, validarea lui este dificilă datorită lipsei unui standard diagnostic (gold standard) pentru infecția tuberculoasă latentă .

Unele ghiduri (americane) sugerează înlocuirea testării la tuberculină cu IGRA, în timp ce altele (europene) propun confirmarea prin IGRA a testului pozitiv la tuberculină sau utilizarea acestora de primă intenție atunci când sunt testate persoane imunocompromise.

Genomul *M. tuberculosis* este format din ≈ 4000 de gene, cu un conținut ridicat de guanină și citozină, cea mai mare parte dintre ele fiind implicate în metabolismul peretelui celular. Au fost identificate unele gene în genomul micobacterian care sunt legate de virulență, protecția împotriva lizei oxidative, multiplicare, transmisie și rezistența la antibiotice.

Timpul de generație este de 18-24 ore, primele colonii identificabile cu ochiul liber apărând după minim 21 zile de la inoculare pe mediul Löwenstein-Jensen.

Este un germen *obligatoriu aerob*, țesuturile bogate în oxigen fiind cele mai susceptibile de a fi invadate. Este un parazit intracelular facultativ, virulența lui fiind în mare măsură legată de capacitatea de a supraviețui și de a se multiplica în macrofage. *Bacilii sunt rapid distruși în mediul ambiant de radiațiile ultraviolete (lumina soarelui).*

CICLUL DE TRANSMITERE AL TUBERCULOZEI

Surse de infecție

Tuberculoza se transmite aproape exclusiv pe cale aeriană, transmiterea bolii fiind interumană. Pacienții cu TB pulmonară și în special cei cu microscopie pozitivă a sputei, reprezintă sursa principală de transmitere a bolii prin intermediul particulelor infectante ce sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbire. Picăturile de dimensiuni mici se usucă rapid, iar cele mai mici dintre ele ($< 5\text{-}10\mu\text{m}$ diametru) pot rămâne suspendate în aer timp de mai multe ore și pot pătrunde în căile aeriene terminale.

Pentru ca transmiterea infecției să aibă loc, pacientul bolnav de tuberculoză trebuie să producă picături infectante. Elementele esențiale care pot influența numărul de particule infectante pe volumul de aer sunt:

- *Bacterii viabile în sputa cazului sursă.* Pacienții a căror spută este pozitivă pentru micobacterii (organisme acid alcoolo rezistente) au mai mult de 5000 de astfel de

organisme pe mililitru de spută și prezintă un potențial înalt de infectare pentru contactii apropiați;

- *Aerosolii produși prin tuse sau alte mecanisme.* . Un strănut dispersează până la 1 milion de particule. Probabilitatea de infectare a contactilor crește cu frecvența tusei cazului sursă. Un acces de tuse produce până la 3500 de particule cu potențial infectant, un număr echivalent cu particulele eliberate în timpul a 5 minute de vorbit cu ton normal.
- *Circulația aerului și ventilația.* Se consideră că dintr-un număr de bacterii eliminate într-un volum de aer, fiecare micobacterie eliminată determină probabilitatea ca un individ susceptibil, respirând acel aer, să fie infectat.
- *Proximitatea sursei.* Proximitatea cazului sursă, evacuarea sau orientarea aerului din încăperile în care se situează cazul sursă, reprezintă, de asemenea, un factor determinant al transmiterii infecției. Omul este sociabil prin natura sa; copii (gazdele susceptibile) trăiesc împreună cu părinții o perioadă lungă de timp, permițând transmiterea infecției dacă unul dintre părinți prezintă tuberculoză respiratorie.

Transmiterea infecției

Când un pacient cu TB pulmonară netratată vorbește, tușește, strănută, râde, cântă, răspândește în jurul său microparticule ce conțin MTB.

Un acces de tuse poate conține aproximativ 3.000 de particule infectante. Aceste particule cu diametrul de 1-5 microni (droplet nucleu) pot rămâne suspendate în aer câteva ore.

Transmiterea infecției are loc în momentul în care o persoană sănătoasă inhalează aerul ce conține droplet nucleu. Spațiile închise lipsite de o bună ventilație și de lumină solară favorizează transmiterea infecției cu MTB.

Mai multe studii efectuate la contactii apropiați au demonstrat clar că pacienții cu tuberculoză a căror spută conține BAAR vizibili la microscop joacă cel mai important rol în răspândirea infecției. Acești pacienți prezintă boală pulmonară cavitara sau tuberculoză a tractului respirator (tuberculoză endobronșică sau laringiană) și produc o spută ce conține până la

5000-10.000 BAAR / ml. Pacienții cu tuberculoză cu frotiu din spută negativ și culturi pozitive sunt mult mai puțin contagioși.

După 2 săptămâni de tratament sputa conține în medie de 1000 ori mai puțini bacili decât inițial, atingând deseori pragul negativității microscopice. După 2 luni de tratament marea majoritate a bolnavilor corect tratați au sputa negativă la cultură ceea ce echivalează cu anularea contagiozității sursei.

Tuberculozele extrapulmonare (forme deschise, fistulizate de tuberculoză urogenitală, osteoarticulară, ganglionară, etc.) sunt surse rare, atât datorită scăderii prevalenței tuberculozelor extra-respiratorii, cât și paucibacilarității.

Factori de risc

Infectarea cu MTB a unei persoane sănătoase se face potrivit unui risc individual care depinde de :

- concentrația de unități infectante în aerul inhalat,
- durata expunerii,
- susceptibilitatea individuală la infecție.

Riscul cel mai mare de infectare îl au persoanele care se află în contact intim și prelungit (același domiciliu) cu o persoană cu TB pulmonară netratată care are spută cu bacteriologic pozitivă pentru BK (contacti intrafamiliali).

Grupele de risc sunt acele grupuri la care fie riscul de a contracta infecția tuberculoasă este mai mare decât în populația generală, fie probabilitatea de a evolua spre boală odată infectați este mai mare.

Din punct de vedere epidemiologic principalele grupe de risc sunt:

- persoanele infectate cu HIV;
- pacienții cu silicoza, diabet zaharat, insuficiența renală;
- deținuții din închisori;
- vârste extreme (copii sub 4 ani, vârstnici);
- segmente de populație defavorizate: persoane fără locuință, șomeri, imigranți sau emigranți, refugiați;
- persoanele din casele de îngrijire; persoanele din colectivități închise;

- personalul din unitățile sanitare;
- tratamentele prelungite cu corticoizi, citostatice, radiații;
- alcoolicii; toxicomani;
- persoanele cu leziuni fibroase pulmonar;
- contactii intrafamiliali ai unui caz de TB pulmonară.

Teoretic, infecția TB se poate transforma oricând în boală. Totuși, riscul cel mai mare există în primii 2 ani de la prima infecție și scade pe măsura trecerii timpului. Pentru persoanele cu sistem imun competent, riscul pe durata întregii vieți de a transforma infecția MTB în boala tuberculoasă este de 10 %.

Infecția HIV influențează decisiv progresia infecției TB în tuberculoza boală. Pentru persoanele dublu infectate (infecție HIV și infecție MTB) riscul de a transforma infecția tuberculoasă în boală crește la 50 %.

Riscul de infecție tuberculoasă scade în comunitate prin diagnosticul și tratamentul precoce, corect și complet al surselor de infecție (tuberculoza pulmonară cu baciloscopie pozitivă la examenul de spută).

De asemenea, riscul de infecție scade prin îmbunătățirea condițiilor de locuit și a nutriției pentru persoanele defavorizate.

PATOGENIE ȘI IMUNITATE

Droplet nucleii care conțin MTB au dimensiuni sub 5 microni putând să depășească mecanismele de apărare (aparatură mucociliară din bronhii) și să pătrundă la nivelul alveolelor pulmonare.

În timp ce majoritatea bacililor inhalați sunt reținuți în căile aeriene superioare și sunt expulzați de către celulele ciliate ale mucoasei, o parte din ei (de obicei mai puțin de 10%) ajung în alveole. La acest nivel, macrofagele alveolare activate nespecific fagocitează bacilii.

În stadiul inițial al interacțiunii gazdă-bacterie:

- fie macrofagele gazdei limitează multiplicarea bacilară prin producția de enzime proteolitice și citokine,
- fie bacilii încep să se multiplice.

Dacă bacilii se multiplică, creșterea lor determină rapid distrugerea macrofagului, care se lizează.

Monocitele neactivate, atrase din curentul sanguin la locul respectiv de către factori chemotactici diverși, fagocitează bacilii eliberați din macrofagele lizate.

Aceste stadii inițiale ale infecției sunt de obicei asimptomatice.

La două până la patru săptămâni de la infecție se dezvoltă două reacții suplimentare ale gazdei la acțiunea M. tuberculosis:

- reacție de distrugere tisulară,
- reacție de activare a macrofagelor.

Reacția de distrugere tisulară este rezultatul unei *reacții de hipersensibilitate de tip întârziat*.

Reacția de activare a macrofagelor este un *fenomen mediat celular*, (prin limfocitele T - CD4+ sau T helper) ce determină activarea macrofagelor capabile să distrugă și să fagociteze bacilii tuberculoși.

Imunitatea mediată celular conferă o protecție parțială împotriva M. tuberculosis, pe când imunitatea umorală nu are un rol definit în protecție. Două tipuri de celule sunt esențiale: macrofagele, care fagocitează direct bacilii tuberculoși și limfocitele T, care induc protecție prin producția de limfokine.

Variatele citokine produse de macrofage după infectarea cu M. tuberculosis (IL-1, IL-6, TNF- α) și limfocite (IFN- γ și IL-2) determină răspunsul gazdei: febră, scădere ponderală, hiperglobulinemie (cu rol redus în apărarea împotriva tuberculozei, dar intens studiate în scopul identificării unui marker serologic pentru diagnosticul pozitiv), uciderea micobacteriilor, formarea de granuloame, promovarea imunității mediate celular.

Imunitatea mediată celular conferă o protecție parțială împotriva M. tuberculosis, pe când imunitatea umorală nu are un rol definit în protecție. Două tipuri de celule sunt esențiale: macrofagele, care fagocitează direct bacilii tuberculoși și limfocitele T, care induc protecție prin producția de limfokine.

Mecanismele celulare responsabile de reactivitatea la PPD sunt legate în principal de prezența limfocitelor CD4+ sensibilizate anterior, ce sunt atrase la locul în care s-a efectuat testul cutanat. În acest loc, ele proliferază și produc cytokine.

Granulomul tuberculos

În cursul infecțiilor cu bacterii facultativ intracelulare interacțiunea dintre patogen și celulele sistemului imun este un eveniment localizat, leziunea granulomatoasă reprezentând "sediul central" al răspunsului imun.

Incapacitatea organismului gazdă de a forma granulomul, sau distrugerea acestei leziuni organizate, are ca rezultat agravarea afecțiunii cauzată de agentul infecțios.

Pe de altă parte, leziunile granulomatoase extinse produc perturbări ale funcțiilor țesutului în care este localizat, transformându-se dintr-un factor de protecție în unul patogenetic. Granulomul este o leziune bine structurată și localizată, alcătuită din limfocite T cu diferite fenotipuri și macrofage aflate în diferite stadii de diferențiere (celule gigante multinucleate, celule epitelioid, monocite recent ajunse în focar și macrofage mature).

Leziunea este limitată la exterior de un înveliș alcătuit în special din limfocite T. Bacteriile sunt situate în interiorul macrofagelor din structura granulomului. Prin necrozarea celulelor din interiorul granulomului se formează un centru cazeos, dar încă solid.

Granulomul se poate încapsula prin fibrozare și uneori se calcifică.

Granulomul tuberculos, după constituire, poate evolua în 5 moduri diferite:

1. Menținerea echilibrului dintre bacilul persistent și răspunsul imun local de apărare, cu păstrarea unei stări de imunitate în absența semnelor clinice de boală. La mai mult de 90% din persoanele infectate cu *M.tuberculosis* infecția rămâne în acest stadiu.
2. Rareori reacțiile imune de la nivelul granulomului reușesc eradicarea bacteriei.
3. În cazul unui răspuns imun exagerat, reacțiile de necroză se intensifică, afectând țesuturile pe o arie extinsă. Secreția exagerată de citokine generatoare de fibroză (TNF și TGF- β (factor de creștere tumorală) duce la apariția fibrozei pulmonare. Bacteria rămâne localizată în interiorul leziunii necrotice. Manifestările clinice vor fi cele cauzate de afectarea pulmonară, evoluția fiind benignă.
4. Ramolirea leziunii granulomatoase ca urmare a acțiunii mecanismelor citolitice. În detritusul celular *M.tuberculosis* va crește necontrolat iar la nivelul țesuturilor organului afectat apar leziuni extensive. Se produce diseminarea infecției micobacteriene pe cale hematogenă cu apariția de localizări secundare ale infecției.
5. În cazul unui răspuns imun insuficient sau defectuos al LT, leziunea granulomatoasă se dezintegrează rapid și bacilul este diseminat. La pacienții cu imunodeficiențe severe (SIDA) leziunea granulomatoasă nu se dezvoltă, afecțiunea fiind de la început cu evoluție diseminată, în general letală.