

Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate

București



INCDS

Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii

PUBLIC H PRESS

București

2006

Ghid realizat de:

Coordonator științific: Prof. Dr. Ioan Paul Stoicescu

Dr. Marilena Crișan

Dr. Anca Macri

Dr. Denisa Moian

Dr. Gheorghe Murgoci

Prof. Dr. Mircea Nanulescu

Dr. Mihaela Răduță

Dr. Adriana Sorete – Arbore

Prof. Dr. Jeffrey R. Starke

Dr. Irina Strâmbu

Dr. Ioana Șoșa

Echipa INCDS:

Coordonator proiect: Dr. Maria-Cristina Dinescu

Dr. Cassandra Butu

Dr. Cătălin Tufănar

Dr. Daniela Vâlceanu

Evaluatori externi:

Prof. Dr. Miron Bogdan

Prof. Dr. Traian Mihăescu

Conf. Dr. Mircea Ioan Popa

Corectură:

Dr. Mihaela Gălăon

Bibliotecar Luminița Barbu

Jurnalist Mariana Negoită

Revizuire:

Dr. Anca Macri

Dr. Irina Strâmbu

Tehnoredactare:

Analist. As. Liliana Cârjă

Analist. As. Elena Enciu

Mulțumim doamnei Dr. Lucica Dițiu, coordonator al Biroului Regional pentru Controlul Tuberculozei în Balcani al Organizației Mondiale a Sănătății, agenției Totem Communication, precum și tuturor celor care au făcut posibilă realizarea acestui ghid.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii / [realizată la] Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate, București; coord. șt.: prof dr. Ioan Paul Stoicescu. – București: Public H Press, 2006
Bibliogr.
ISBN 973-8776-1-5

I. Stoicescu, Ioan Paul (coord.)

616.24-002.5-053.2

CUPRINS

Cuvânt Înainte	5
I. Istoria naturală	7
II. Diagnosticul pozitiv al tuberculozei primare	11
A. Elemente de diagnostic ale tuberculozei la copil	11
1. Contextul epidemiologic	11
2. Manifestări clinice în tuberculoza copilului	11
3. Testul cutanat la tuberculină	13
4. Elemente imagistice de diagnostic în tuberculoza copilului	18
5. Diagnosticul diferențial radiologic al tuberculozei copilului	23
6. Examenul bacteriologic	25
7. Utilitatea endoscopiei bronșice în tuberculoza copilului	32
8. Investigația biochimică și imunologică	33
B. Algoritm de diagnostic al tuberculozei primare	34
C. Primoinfecția tuberculoasă	38
1. Introducere: definiția tuberculozei primare	38
2. Infecția tuberculoasă	39
3. Primoinfecția TB manifestă benignă	40
4. Pleurezia tuberculoasă	43
5. Tuberculoza miliară	47
6. Meningita tuberculoasă	49
D. Tuberculoza extrapulmonară	52
E. Tuberculoza și infecția HIV / SIDA la copil	54
III. Tratamentul tuberculozei la copil și adolescent	57
1. Scopurile tratamentului	57
2. Medicamente antituberculoase de primă linie (esențiale)	57
3. Regimuri terapeutice	59
4. Spitalizarea	60
5. Monitorizarea tratamentului	61
6. Metodologia DOTS	61
7. Reacții adverse la tuberculostatice	62
8. Interacțiunea cu alte medicamente	62
9. Medicația adjuvantă	62
10. Tratamentul unor forme speciale de TB extrapulmonară la copil	63
11. Terapia în situații speciale	64
12. Medicamente anti TB de prima linie (detalii)	67
IV. Profilaxia tuberculozei la copil	69
A. Profilaxia medicamentoasă a tuberculozei	69
B. Profilaxia vaccinală antituberculoasă (BCG)	72
1. Imunogeneza și protecția vaccinală	72
2. Indicațiile vaccinării	73
3. Opțiuni profilactice pentru nou-născut în focar TB	74
4. Tehnica vaccinării BCG	74
5. Evoluția reacției post-vaccinale	75
6. Complicațiile postvaccinale	75
7. Contraindicațiile vaccinării și recuperării vaccinale BCG	76
8. Vaccinuri noi, experimentale	76
C. Lupta în focar	77
1. Ancheta epidemiologică	77
2. Transmiterea <i>Mycobacterium tuberculosis</i> către și de la copii și adolescenți	79
V. Educația pacientului cu TB	83
VI. Dispensarizarea cazului de TB și monitorizarea tratamentului	85
VII. Bibliografie	97

ABREVIERI

AAP	Academia Pediatrică Americană
ABG	Antibiograma
AE	Ancheta epidemiologică
ALT	Alanin-aminotransferaza
Am	Amikacina
AST	Aspartat-aminotransferaza
ATI	Anestezie terapie intensivă
ATS	Asociația Toracică Americană
BAAR	Bacili acido alcoolici rezistenți
BCG	Bacili Calmette-Guérin
bK	Bacil Koch
BMCR	Consiliul Britanic de Cercetări Medicale
BTS	Societatea Toracică Britanică
CDC	Centrul de Control și Prevenire a Bolilor
Cm	Capreomicina
CS	Cicloserina
CX	Ciprofloxacina
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat
DPF	Dispensarul de pneumoftiziologie
E	Etambutol
ET	Etionamida
FA	Fosfataza alcalină
Fq	Fluorochinolone
H	Izoniazida acidului nicotinic
HAART	Terapie Antiretrovirală Puternic Activă
HEPA	High-efficiency particulate air
HIV	Virusul imunodeficienței umane
ID	Intradermic
IDR	Intra dermo reacția
INCDMI	Institutul Național pentru Cercetare și Dezvoltare în Microbiologie și Imunologie
IP	Inhibitori de Protează
IUATLD/UNION	Uniunea Internațională împotriva Tuberculozei și a altor Boli Pulmonare
KM	Kanamicina
LBA	Lavaj bronho-alveolar
M-	Negativ la examenul microscopic al sputei
M+	Pozitiv la examenul microscopic al sputei
Mt	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NNRTI	Inhibitori Non-Nucleozici de Revers Trascriptaza
NRTI	Inhibitori Nucleozici de Revers Trascriptaza
O	Ofloxacina
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PAS	Acidul para-aminosalicilic
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină)
Pt	Protionamida
R	Rifampicina
S	Streptomina
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SMX	Sulfmetoxazol
TB	Tuberculoză
TB MDR	Tuberculoză cu tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multi drogrezistente
TMP	Trimetoprim
Z	Pirazinamida

Cuvânt Înainte

Tuberculoza, datorită incidenței ridicate (134.6^o/oooo în anul 2004), rămâne o problemă de sănătate publică foarte importantă în România.

Anual se înregistrează peste 1000 cazuri noi de tuberculoză la copil, ceea ce realizează o incidență în jur de 40^o/oooo.

Ideea editării unui ghid pentru „Tuberculoza copilului” a apărut după o lungă perioadă de analiză a dificultăților întâmpinate în practica curentă privind diagnosticul acestei afecțiuni la copil.

Imposibilitatea obținerii argumentului de certitudine (confirmarea bacteriologică) întrucât copiii nu expectorează, face ca diagnosticul de tuberculoză la copil să se bazeze cel mai frecvent pe eventualele modificări radiologice la care se asociază testul cutanat pozitiv la tuberculină și contactul cu un bolnav de tuberculoză pulmonară.

Examenul radiologic are o sensibilitate mare dar o specificitate foarte joasă, iar testul cutanat pozitiv nu confirmă decât infecția nu și boala. În plus, testul cutanat poate fi pozitiv ca rezultat al vaccinării BCG sau al unei infecții cu mycobacterii netuberculoase.

Analizând documentele medicale ale copiilor internați într-o secție de pneumologie în cursul unui an și diagnosticați cu tuberculoză, am constatat că examenul radiologic era cel mai frecvent incriminat ca argument diagnostic. În aceste condiții, am încercat să analizăm în ce măsură modificările radiologice folosite ca argument de tuberculoză erau reale sau nu.

Lectura filmelor radiologice făcută separat de 4 cititori (2 radiologi și 2 pneumologi) a arătat că în 40% din cazuri imaginile radiologice au fost apreciate în consens ca normale.

Această constatare ne-a determinat să inițiem elaborarea unui ghid pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei copilului, care să ofere medicilor specialiști informațiile necesare stabilirii corecte a diagnosticului și tratamentului acestei afecțiuni.

Supradiagnosticul și subdiagnosticul au consecințe serioase.

Subdiagnosticul duce la descoperirea tardivă a cazurilor și agravarea bolii.

Supradiagnosticul presupune traumatizarea psihologică a copiilor și părinților, ca rezultat al unui diagnostic fals și al internărilor inutile, determină administrarea unui tratament îndelungat cu medicamente cu potențial toxic deloc neglijabil și induce cheltuieli nejustificate pentru efectuarea unor tratamente eronate.

Sperăm ca această lucrare la care a contribuit cu efortul și cunoștințele lor un grup de specialiști de prim rang să satisfacă așteptările celor interesați.

Aprecierile cititorilor vor fi pentru noi recompensa efortului depus pentru realizarea acestui ghid.

Prof. Dr. Ioan Paul Stoicescu

I. Istoria naturală

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*), germen aparținând genului *Mycobacterium* – patogen atât pentru om, cât și pentru animale.

Transmiterea infecției se realizează în cele mai multe cazuri pe cale aerogenă, sursele de infecție fiind reprezentate de bolnavii de tuberculoză pulmonară activă, eliminatori de bacili. Transmiterea este favorizată de contact intim și prelungit cu sursa de infecție.

Nu orice infecție este soldată cu îmbolnăvire de tuberculoză (TB), așadar termenul de „infecție tuberculoasă” nu se confundă cu cel de „tuberculoză boală”; bacilii tuberculoși pătrunși în organism pot rămâne viabili fără să producă boala, situație în care singura modificare este reprezentată de o stare de hipersensibilitate la antigenele *Mt* care are semnificație de martor al infecției.

Există mai multe posibilități evolutive ale infecției TB, care vor fi prezentate în acest subcapitol.

Modificările anatomopatologice ce apar după infecția primară la copil (1)

Contaminarea cu *Mt* se produce, în marea majoritate a cazurilor, pe cale inhalatorie. La peste 95% din cazuri, leziunea primară se dezvoltă la nivelul plămânului. Sunt suficienți câțiva sau chiar un singur bacil care să ajungă la nivelul alveolelor sau ductelor alveolare pentru a se produce infecția. Bacilii ajunși la acest nivel sunt fagocitați de polimorfonucleare și macrofage. Mare parte dintre bacili sunt distruși, dar o parte dintre aceștia continuă să se multiplice în interiorul macrofagelor. Ca răspuns la acțiunea agentului patogen se dezvoltă un proces inflamator pulmonar (pneumonita TB). Din acest focar primar (focar Ghon) bacilii care își păstrează viabilitatea pot fi transportați pe cale limfatică la ganglionii sateliți.

Leziunea primară este reprezentată de un granulom avascular care se dezvoltă ca răspuns la prezența de durată a *Mt* în țesuturi. Această leziune primară se caracterizează printr-un infiltrat inițial dominat de polimorfonucleare, care sunt însă rapid înlocuite de macrofage. În partea centrală a acestui infiltrat există celule gigantice multinucleate (celule Langhans) înconjurate de celule epitelioide și limfocite (Figura 1).

Focarul parenchimos pulmonar (foliculul lui Ghon, afect primar), limfangita și adenopatia regională formează **complexul primar**.

De la nivelul focarului parenchimos pulmonar/afectului primar sau de la nivelul ganglionilor sateliți, bacilii tuberculozei pot disemina pe calea sanguină sau limfatică în majoritatea țesuturilor organismului. Dintre diferitele țesuturi în care se produce diseminarea limfohematogenă există anumite sisteme și organe în care bacilii tuberculozei au condiții favorabile de dezvoltare: zonele apicale ale plămânilor, splină, rinichi, meninge, oase. Cel mai frecvent diseminează un număr mic de bacili, rezultând focare metastatice asimptomatice. Când diseminează o cantitate mai mare de bacili rezultă tuberculoza miliară. După diseminare, bacilii pot să-și păstreze viabilitatea pentru o lungă perioadă de timp fără să producă boala. Evoluția ulterioară a infecției depinde de echilibrul dintre imunitatea gazdei și agresivitatea *Mt*.

Hipersensibilitatea la tuberculină se dezvoltă după o perioadă de 2-10 săptămâni de la infecția primară. Înaintea dezvoltării hipersensibilității la tuberculină, multiplicarea bacilului tuberculozei nu este controlată, afectul primar își mărește dimensiunile și este neîncapsulat. Aceste modificări microscopice sunt totuși ne semnificative și nu generează simptome.

După instalarea hipersensibilității, infiltratul pulmonar și ganglionii sateliți pot crește în dimensiuni. Leziunea pulmonară inițială se cazeifică și devine încapsulată. Pe măsură ce se dezvoltă rezistența dobândită pentru boală, cazeumul devine vâcos, ulterior fibros sau/și se calcifică. Calcifierea se poate produce după aproximativ 6 luni. Calcificările pot persista sau se pot resorbi în următorii 5 ani. În focarele fibrozate bacilul tuberculozei își poate păstra viabilitatea pentru perioade îndelungate, uneori toată viața.

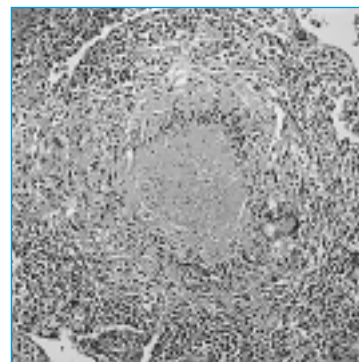
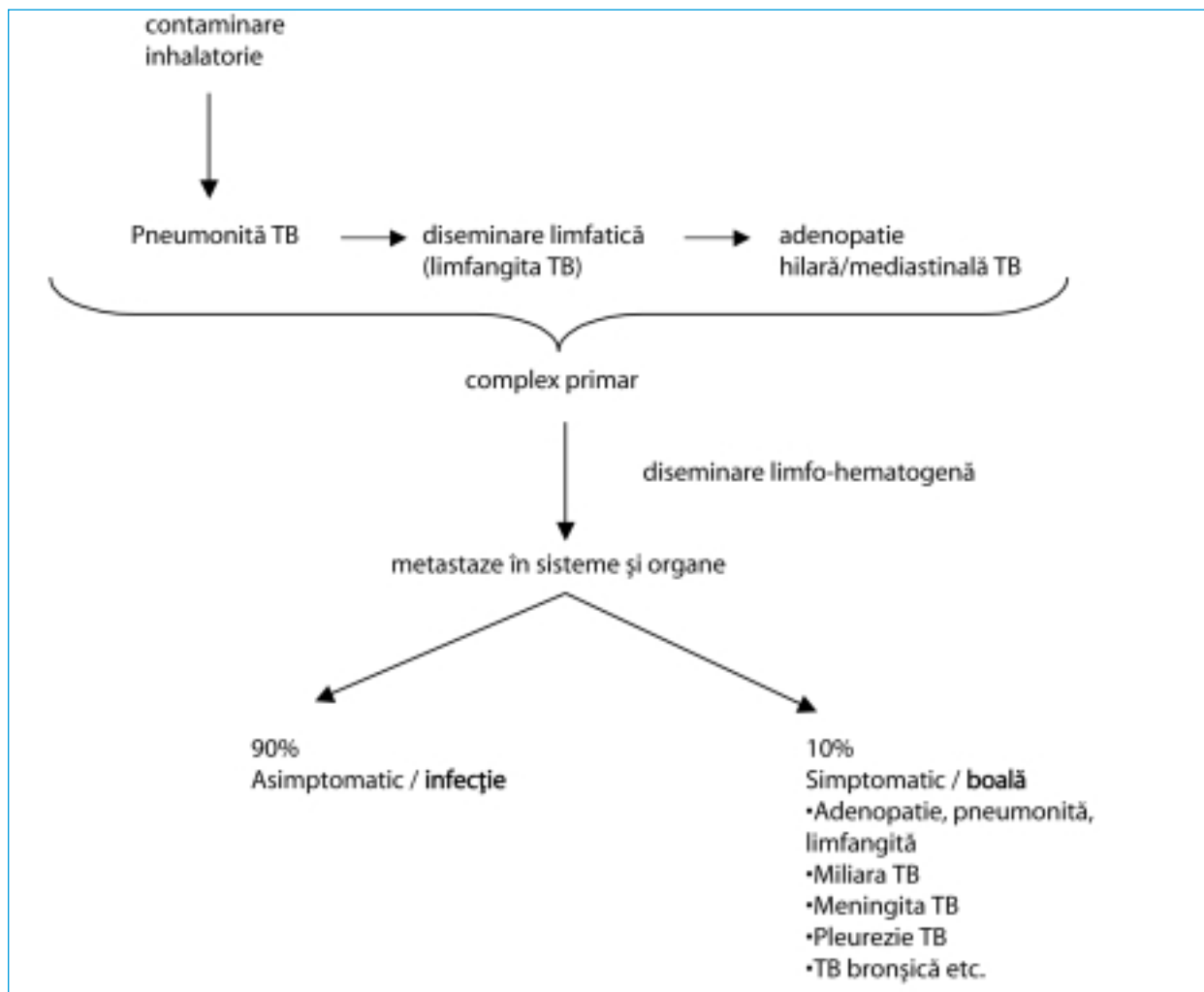


Figura 1
Granulom tuberculos

Schema 1 – Secvența modificărilor anatomopatologice**Fazele infecției TB la copil** (1–3)

Faza 1 reprezintă **perioada de incubație** care are loc după momentul în care *Mt* pătrunde în organism până când se dezvoltă sensibilizarea la tuberculină, evidențiată prin pozitivarea testului cutanat la tuberculină. Această perioadă este de aproximativ 2-10 săptămâni. Durata incubației depinde de numărul de bacili care au fost inoculați. Când cantitatea de bacili *Mt* inoculată este mare, cum este cazul sugarului contaminat de la mamă, perioada de incubație este scurtă (4).

În acest stadiu al infecției copilul este asimptomatic, IDR la tuberculină este negativă și radiografia toracică este normală.

La 90% dintre copiii infectați cu *Mt* granulomul are dimensiuni mici (microscopice, invizibil radiologic) și simptomatologia lipsește. Doar aproximativ 10% dintre copiii infectați dezvoltă „tuberculoza boală”, fie prin progresia leziunii inițiale printr-un proces continuu, fie prin reactivarea unor leziuni mai vechi, care după contaminare au rămas inactive pentru perioade lungi de timp, dar în care bacilii și-au păstrat viabilitatea.

Perioada de incubație durează până când se instalează hipersensibilitatea tuberculinică. Instalarea alergiei tuberculinice se poate însoți de febră, eritem nodos, kerato-conjunctivită flictenulară. Febra, numită și febră de debut sau febră de invazie, durează de cele mai multe ori 1-3 săptămâni. După instalarea alergiei tuberculinice complexul primar poate fi vizibil radiologic.

Faza 2 survine la 1-4 luni după infecția primară (3) și este **consecința diseminării hematogene oculte** care se produce în perioada de incubație. În această perioadă există cel mai mare risc pentru dezvoltarea meningitei TB și tuberculozei miliare, în special la vârste mici și la cei imunodeprimați. Ca rezultat al diseminării limfohematogene din această fază, pot apărea mai târziu **așa-numitele „focare de diseminare post primară” – noduli**, localizați în general în zonele pulmonare apicale și subapicale

și care sunt acreditați drept sursa de bacili pentru reactivarea endogenă generatoare de manifestări precoce ale tuberculozei secundare – **infiltratele precoce**.

Faza 3 survine la 3-7 luni după infecția primară. În această perioadă se poate dezvolta pleurezia TB la copilul > 5 ani sau tuberculoza bronșică la cei < 5 ani (5, 6, 7, 8).

Faza 4 durează până când începe calcificarea complexului primar, după aproximativ 1-3 ani în raport cu infecția primară. În această perioadă se poate dezvolta tuberculoza osteo-articulară la copilul < 5 ani (8) și tuberculoza de tip adult la adolescenți (3, 5–11).

Faza 5 survine după 3 ani în raport cu infecția primară și corespunde calcificării complete a leziunilor primare. În această perioadă se pot dezvolta manifestările tardive ale tuberculozei, forme de TB produse prin reactivarea focarelor postprimare.

Pentru fazele 3, 4 și 5, intervalul de timp în raport cu infecția primară variază de la caz la caz, motiv pentru care este dificilă stabilirea unor limite între aceste 3 faze.

Tabelul 1 – Etapele infecției TB la copil

Faze	Durata	Etape	Manifestări
1 (incubație)	2-10 săptămâni	contaminare cu Mt ↓ diseminare limfo-hematogenă ↓ alergie tuberculinică	asimptomatic clinic IDR - PPD pozitivă Rg toracică normală
2	la 1-4 luni după prima infecție	90% - granuloame TB mici (asimptomatici) 10% - boală TB (risc meningită, miliară)	IDR – PPD pozitivă 90%: asimptomatic 10%: - adenopatie hilară sau mediastinală - meningită TB - miliară TB
3	la 3-7 luni după prima infecție		- pleurezie TB -TB de tip adult
4	la 1-3 ani după prima infecție (până începe calcificarea complexului primar)		-TB pulmonară reactivată
5	≥ 3 ani după prima infecție (calcificarea completă a leziunilor primare)		

Sucesiunea în timp a principalelor forme de tuberculoză

Complexul primar se dezvoltă la aproximativ 1-3 luni după infecția inițială (12).

Tuberculoza miliară și **meningita tuberculoasă** se înregistrează la < 0,5% dintre copiii infectați. Debutul tuberculozei miliare și al meningitei TB se produce în general după 3-6 luni după infecția inițială (4, 12).

Complicațiile pulmonare (tuberculoza endobronșică, leziunile pulmonare segmentare etc.) se produc mai frecvent după 3-9 luni în raport cu infecția inițială (4, 12).

Tuberculoza osteo-articulară poate apărea la 5-10% dintre copiii infectați. Debutul acestei forme de TB se produce după 3-6 luni, în raport cu infecția inițială (4, 12).

Tuberculoza renală debutează de obicei după un interval lung de timp (de 5-25 de ani) în raport cu infecția inițială (4, 12).

Prognosticul infecției pulmonare TB

Prognosticul infecției pulmonare depinde de vârsta la care s-a produs infecția primară (Tabelul 2) (2).

Tabelul 2 – Riscul de transformare al infecției în boală, în funcție de vârsta la care s-a produs infecția primară

Vârsta infecției primare	Riscul de boală la copilul imunocompetent			Tipul bolii pulmonare după infecția primară
	Absența bolii	Boala pulmonară	Miliară, meningită TB	
< 1 an	50%	30-40%	10-20%	Afect primar Adenopatie TB endobronșică
1-2 ani	70-80%	10-20%	2-5%	Afect primar Adenopatie TB endobronșică
2-5 ani	95%	5%	0,5%	Afect primar Adenopatie TB endobronșică
5-10 ani	98%	2%	< 0,5%	Adenopatie TB endobronșică Pleurezie TB tip adult
> 10 ani	80-90%	10-20%	0,5%	Pleurezie TB tip adult

Notă: Sub vârsta de 5 ani, din cauza maturării incomplete a sistemului imunologic, se înregistrează un risc crescut pentru transformarea infecției în boală și pentru diseminare.

DE REȚINUT:

- Convențional, există deosebiri între infecția TB și boala TB. Infecția TB se manifestă prin alergii la tuberculină și este asimptomatică. Boala TB este simptomatică prin manifestări clinice, radiologice și bio-umorale.
- Infecția TB la copil rămâne asimptomatică la 90% din cazuri și se transformă în boală doar la 10%.
- Chiar dacă infecția nu se transformă în boală, bacilii rămân viabili la nivelul determinărilor primare (infecție TB latentă). Acești bacili viabili pot fi sursă de îmbolnăvire în timp.
- Cu cât infecția TB se produce la o vârstă mai mică, riscul pentru evoluție spre boala TB este mai mare.
- Evoluția naturală a tuberculozei sugerează că la copil boala TB nu trebuie interpretată ca o unică entitate.
- Infecția se poate produce în copilărie, iar boala poate să se dezvolte la toate categoriile de vârstă, inclusiv la adult.
- Există 2 perioade de risc crescut pentru forme severe de boală:
 - la copilul < 2 ani, la care există riscul miliary TB și meningitei TB;
 - la adolescentul la care există riscul evoluției spre forma de tuberculoză de tip adult.

II. Diagnosticul pozitiv al tuberculozei primare

Diagnosticul de TB poate fi suspectat la copil în două circumstanțe: 1. copil contact cu un bolnav de TB (din focar), 2. copil simptomatic. Diagnosticul de TB la copil este mai dificil decât la adult din motive complexe (raritatea confirmării bacteriologice, semne clinice nespecifice, aspect radiologic dificil de interpretat). În absența confirmării bacteriologice, considerată „standardul de aur”, diagnosticul pozitiv trebuie fundamentat pe mai multe elemente, nici unul dintre ele nefiind singur suficient. Astfel, trebuie luate în considerare:

- contextul epidemiologic,
- manifestările clinice
- IDR la PPD
- modificările radiologice
- teste de laborator modificate

Aceste elemente trebuie coroborate pentru susținerea diagnosticului, încercându-se chiar aplicarea unui algoritm care să includă elementele menționate.

În cele ce urmează vor fi abordați pe rând „pilonii” pe care se bazează diagnosticul de TB la copil și algoritmul de diagnostic.

A. Elemente de diagnostic ale tuberculozei la copil

1. Contextul epidemiologic

Având în vedere că în marea majoritate a cazurilor tuberculoza boală apare la copil la scurt timp după primoinfecție (2-8 săptămâni), este logic să identificăm la majoritatea cazurilor sursa de infecție care este un adult din anturajul copilului, bolnav simultan cu acesta.

Identificarea sursei de infecție se face prin ancheta epidemiologică (AE).

Ancheta epidemiologică ascendentă își propune să identifice sursa de infecție pentru un copil suspectat de TB (1, 2). Identificarea unui adult bolnav de TB pulmonară cu care copilul a avut contact este un argument epidemiologic important în favoarea diagnosticului de TB.

Se consideră **contact** al unui bolnav de TB persoana care stă în preajma acestuia, la distanța necesară unei conversații, o durată de cel puțin 4 ore (3).

Contactul poate fi:

- intradomiciliar – persoana care conviețuiește cu bolnavul. Riscul de infecție este cu atât mai mare cu cât contactul a fost mai strâns (apropiat) și mai prelungit, ca în cazul relației sugarului și a copilului mic cu mama sau altă persoană care îl îngrijește la domiciliu.
- extradomiciliar – persoana care a venit în contact cu un bolnav mai mult de o zi, în ultimele 3 luni anterioare diagnosticării (3).

Riscul de transformare a infecției în boală este mai crescut la copiii sub vârsta de 5 ani decât pentru copiii mai mari. La sugari, transformarea infecției în boală se poate produce în câteva săptămâni. În cazul copiilor mai mari de 5 ani, îmbolnăvirea poate surveni în primii doi ani de la infecție.

Ancheta epidemiologică descendentă se declanșează cu ocazia diagnosticării unui caz de TB pulmonară la adult, când se încearcă identificarea tuturor contactilor pe care cazul sursă i-a infectat, mai ales copiii din focar (1, 2, 4). Astfel, pot fi identificați copiii infectați sau îmbolnăviți de cazul sursă.

2. Manifestări clinice în tuberculoza copilului

Primo-infecția TB la copil trece de cele mai multe ori neobservată, deoarece manifestările clinice sunt fruste și nespecifice. Se apreciază că aproximativ 10% din copiii infectați TB pot face boala (5, 6).

Semne și simptome generale

La mai puțin de jumătate dintre copiii cu TB, indiferent de localizare, pot fi prezente simptome generale: astenie, inapetență, febră, slăbire în greutate, transpirații nocturne (1, 2).

Aceste simptome generale, în cazul în care sunt generate de TB, se instalează insidios, persistă, se agravează progresiv și nu sunt influențate de medicația simptomatică.

Febra este relativ frecventă, de obicei sub 38°C, și este înregistrată în proporție care variază între 37 și 80% după diverși autori. Febra este relativ rapid influențată de administrarea tratamentului specific antiTB, dispărând de obicei după primele două săptămâni de tratament.

Semne cutanate și oculare

Indiferent de localizare, TB poate genera manifestări cutanate și oculare, la circa 5-10% din cazuri. Acestea nu sunt leziuni specifice TB, ci sunt semne de hipersensibilitate tuberculinică. Pentru acest motiv, atunci când apare eritem nodos sau kerato-conjunctivita flictenulară, trebuie luat în considerare și diagnosticul de TB.

Manifestările clinice sugestive sunt:

- eritemul nodos apare sub forma unor noduli dureroși pe fața anterioară a gambelor și pe fața posterioară a brațelor; leziunile sunt supradenivelate, dureroase, roșii, iar în evoluție devin maro;
- conjunctivita flictenulară unilaterală evoluează de obicei acut, cu lăcrimare și fotofobie; la examenul oftalmologic apar leziuni de culoare gri sau galbenă la nivelul joncțiunii dintre cornee și scleră; există o multitudine de capilare sanguine care pătrund în aceste leziuni, dând aspectul de proliferare vasculară a conjunctivei; o astfel de leziune persistă aproximativ o săptămână, dispăre și apoi este înlocuită de altele; în unele cazuri severe corneea capătă aspect ulcerat (3).

Eritemul nodos și kerato-conjunctivita flictenulară sunt determinate frecvent și de alte cauze. Manifestările menționate mai sus, când sunt însoțite de IDR la PPD pozitivă, pot sugera etiologia tuberculoasă.

Simptome și semne pulmonare (4, 5)

Tusea este simptomul cel mai frecvent la bolnavul cu TB pulmonară. Inițial, este seacă, dar pe parcursul bolii poate deveni productivă.

Hemoptizia este un semn rar la copilul cu TB. Poate să apară la debut, pe parcursul evoluției bolii sau tardiv. Când apare tardiv, hemoptizia poate fi datorată eroziunii peretelui bronșic de către leziuni specifice calcificate.

Hemoptizia poate să apară și în cadrul altor boli: bronșiectazii, alte infecții pulmonare, ruptura unor telangiectazii sau anevrisme vasculare.

Durerea de tip pleuretic poate să apară în condițiile unui proces specific de pneumonită cu localizare subpleurală sau în stadiul de debut al pleureziei.

În formele extinse de TB pulmonară poate să apară dispneea, însoțită sau nu de insuficiență respiratorie.

Examenul fizic

Examenul fizic pulmonar oferă puține informații pentru diagnostic (6), lipsite de specificitate.

În funcție de tipul leziunilor bronhopulmonare pot fi puse în evidență raluri bronșice, raluri alveolare etc. Adeseori examenul fizic al toracelui este normal, cu discordanță radio-clinică.

În formele diseminate de TB se pot pune în evidență: hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie periferică, în funcție de localizarea procesului tuberculos. În cazul acestor forme de boală examenul fundului de ochi evidențiază tuberculi coroidieni, granuloame localizate la nivelul retinei.

Adenopatia periferică se înregistrează în special la nivelul ganglionilor latero-cervicali. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin biopsie ganglionară.

Criterii clinice de probabilitate pentru TB la copil

Următoarele modificări clinice reprezintă criterii de probabilitate pentru diagnosticul de TB la copil (7):

- durată simptomelor mai mare de 4 săptămâni,
- scăderea în greutate la 60% din greutatea ideală, în ultimele 4 săptămâni, fără a se îmbunătăți în perioada respectivă,
- febră care nu răspunde la tratamentul antibacterian nespecific.

Organizația Mondială a Sănătății propune trei tipuri de criterii pentru TB: de suspiciune, probabilitate și de certitudine (vezi tabelul următor).

Tabel 3. Criterii de suspiciune, probabilitate și de certitudine (confirmare), după OMS (8), modificate

a. Suspiciune de TB
<ul style="list-style-type: none"> • Copil bolnav contact cu un caz confirmat de TB • Orice copil care nu se reface complet după rujeolă sau tuse convulsivă • Orice copil care prezintă scădere în greutate și tuse, simptome care nu au răspuns la tratamentul antibiotic administrat pentru presupusa afecțiune respiratorie nespecifică • Orice copil cu adenopatie superficială nedureroasă
b. Diagnostic probabil de tuberculoză
<ul style="list-style-type: none"> • Un caz suspect la care se adaugă: <ul style="list-style-type: none"> - Hiperergie tuberculinică (papula > 10 mm) - Aspect radiologic sugestiv - Aspect histologic sugestiv - Răspuns favorabil la terapia antituberculoasă - Rezultat BAAR pozitiv la examenul microscopic*
c. Tuberculoză certă
<ul style="list-style-type: none"> • Identificarea BAAR ca <i>Mycobacterium tuberculosis</i> prin culturi

*Microscopia pozitivă pentru BAAR poate fi realizată și de alți germeni alcool-acido rezistenți (9).

Criteriul epidemiologic (contactul cu un bolnav sursă sau cu un tușitor cronic) este foarte prețios în formularea suspiciunii de TB.

Majoritatea bolnavilor cu TB îndeplinesc doar criteriul de suspiciune și/sau probabilitate (10).

DE REȚINUT:

- În tuberculoza copilului semnele și simptomele clinice sunt nespecifice și se caracterizează prin debutul insidios, persistență și evoluție progresivă în condițiile neînstituirii tratamentului antiTB.
- Sunt evocatoare pentru diagnosticul de TB: eritemul nodos, kerato-conjunctivita flictenulară unilaterală și tuberculul coroidian.
- Modificările clinice constatate trebuie interpretate integrat cu cele radiologice și coroborate cu contextul epidemiologic sugestiv (AE pozitivă).

3. Testul cutanat la tuberculină

Substratul fiziopatologic al testului tuberculinic

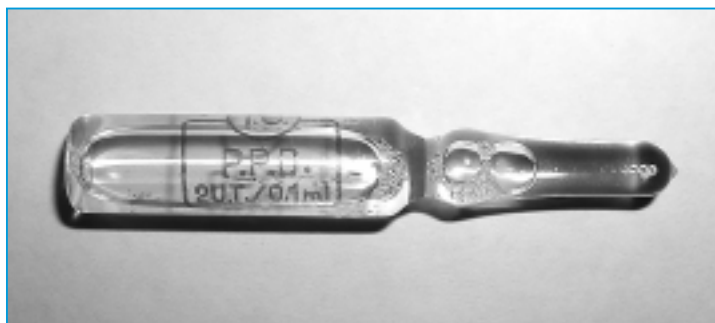
Utilizarea tuberculinei în scop diagnostic se bazează pe faptul că organismul infectat cu *Mt* sau cu alte mycobacterii se sensibilizează față de proteinele acestora. Substratul îl constituie limfocitele T sensibilizate și circulante în sânge și a căror activare în cascadă produce hipersensibilizarea de tip întârziat (1-4, 7, 9-11, 20, 25, 28, 29). Aceasta devine evidentă în 6-8 săptămâni sau, excepțional, până la 3 luni de la momentul infectării inițiale și se păstrează uneori toată viața (2, 3).

Este utilizat ca metodă convențională curentă (introdusă din anul 1930) pentru depistarea infecției cu *Mt* (2, 4, 5). Singurul test acceptat în scop diagnostic și epidemiologic dintre cele folosite este **IDR Mantoux**. Testul este cantitativ și constă în injectarea intradermică a unei cantități standard de tuberculină, care produce la locul injecției, în cazul în care organismul este infectat cu *Mt*, o reacție inflamatorie, martor al hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică (1, 2, 5, 6).

Sensibilitatea și specificitatea testului sunt variabile și corelate cu prevalența regională a tuberculozei (7). Valoarea predictivă pozitivă a testului cutanat tuberculinic este mult mai mare într-o populație la care infecția cu *Mt* este comună, astfel că utilizarea lui **șintită** (la contacti din focar, în colectivități cu risc, simptomatici respiratori, infectați HIV, defavorizați medical și social) a dovedit un raport cost-beneficiu pozitiv (8). Vaccinarea BCG de masă incomodează valoarea diagnostică a IDR datorită posibilelor reacții pozitive postvaccinale (9).

Tuberculina

Produsul biologic utilizat pentru intradermoreacție este PPD (*protein purified derivative*), care la noi în țară este fabricat de către INCDMI „Cantacuzino” și omologat cu produsul PPD RT23 al Institutului de Stat pentru Seruri și Vaccinuri din Copenhaga, Danemarca, purtând denumirea de **PPD-IC65** (7).



Principiul activ al PPD este reprezentat de tuberculoproteine care conțin cel puțin 7 antigene specifice identificate imunoelectroforetic (1).

Produsul este condiționat în fiole de 2 ml, putând avea două concentrații diferite: 2 UI/0,1ml sau 10 UI /0,1ml; fiecare fiolă de 2 ml conține așadar 20 de doze (7). Fiolele care conțin 2 UI/0,1 ml sunt marcate cu roșu, iar cele care conțin

10 UI/0,1ml sunt marcate cu albastru. Pe fiole este marcată data limită a valabilității. Fiolele se păstrează la frigider, produsul fiind sensibil la lumină și căldură (10).

Scopul utilizării testului tuberculinic

Testul tuberculinic este utilizat:

- în scop diagnostic pentru evidențierea sensibilizării la tuberculină în cazul unei suspiciuni de infecție tuberculoasă la copiii simptomatici sau la cei din focare TB, simptomatici sau nu, cu ocazia AE (11).
- ca metodă de investigație epidemiologică pentru calculul prevalenței infecției și riscul anual de infecție (RAI), ca indicatori ai endemiei TB (1, 11–15, 28).
- pentru aprecierea eficienței vaccinării BCG (11).

Avantajele testului tuberculinic: este ieftin, sigur, operațional epidemiologic și martor al infecției cu bacilul tuberculozei (2). Metoda Mantoux permite dozarea exactă a cantității de antigen injectată (spre deosebire de altele), motiv pentru care este singura acceptată ca test diagnostic și epidemiologic (2).

Dezavantajele testului tuberculinic sunt:

- erori de tehnică și de interpretare – necesită personal experimentat (2);
- nu discriminează între infecția naturală și cea postvaccinală;
- variază în timp putându-se negatiza spontan sau sub influența unor factori temporari;
- pierderi de material biologic (tuberculina fiind condiționată în fiole multidoze);
- tuberculina este vulnerabilă la condițiile de păstrare și transport;
- citirea testului presupune revenirea la cabinet după 48-72 de ore (2).

Indicațiile testului

Efectuarea testului la tuberculină este obligatorie pentru:

- toți copiii aflați în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv (4, 16)
- toți copiii simptomatici suspecți de TB (4, 16)
- pacienții cu infecție HIV (4, 16)
- copii la intrarea în centre de plasament, școli ajutoare, școli de corecție și alte instituții cu risc (4).

Tehnica testării tuberculice

Materiale necesare efectuării testului tuberculic (metoda Mantoux):

- produsul biologic - tuberculina (se verifică valabilitatea și calitatea macroscopică ale produsului biologic) (4, 17)
- seringă etanșă de unică folosință de 1 ml divizată în 0,10 ml, prevăzută cu ac special pentru injecții intradermice (de 10 mm, cu bizou scurt) (4, 17)
- soluție antiseptică – alcool de 75% (7)
- vată.

Locul inoculării: de preferat fața anterioară a antebrațului stâng, la limita dintre 1/3 superioară și cea medie, în tegument sănătos (2, 10).

Tehnica administrării trebuie să fie foarte riguroasă conform pașilor următori (18):

- verificarea valabilității și calității macroscopice ale produsului biologic (17)
 - dezinfectarea tegumentului cu alcool sanitar (7)
 - întinderea pielii prin plierea tegumentelor de pe fața dorsală a antebrațului pentru a facilita introducerea strict intradermică a tuberculinei
 - se injectează ID 0,1ml PPD care realizează de obicei o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală”; aceasta nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul.
- IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei (1).



Evoluția intradermoreacției

La locul inoculării antigenului se dezvoltă o reacție inflamatorie cu vasodilatație, edem și o infiltrație de limfocite, monocite și neutrofile (1). Procesul inflamator este generat de eliberarea unor limfokine de către limfocitele T sensibilizate în contact cu antigenul (tuberculina) (1, 4, 30).

Reacția la tuberculină poate fi locală, generală sau focală (7).

Reacția locală: inițial poate apare o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore (1, 7).

La cei la care testul este pozitiv, în 72 de ore se formează o papulă dermică dură, în relief față de planul dermic, de culoare roz-palidă până la roșu închis, care diminuează în 4 - 7 zile, lăsând în loc o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee (1, 19).

Reacțiile imediate (24 h) nu au importanță epidemiologică și nu indică infecția tuberculoasă (19, 20).

Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar) (19, 20).

Reacția generală: foarte rar, febră (19), astenie, curbatură. Fenomenele dispar în 1-2 zile (7, 20).

Reacțiile focale sunt excepționale și se manifestă prin: congestia sau necroza leziunilor tuberculoase existente în organism în momentul testării (7).

Citirea testului este cantitativă.

Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal la 72 h) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare (4, 18).

Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente (2). Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal (20). Se recomandă ca citirea să nu se facă după 72 de ore, întrucât se subestimează rezultatul (18).

Interpretarea calitativă (tipurile Palmer) și-a pierdut din actualitate.



Vaccinarea BCG induce obișnuit, pentru 3-4 ani, o reacție care de obicei nu depășește 10 mm (10). O reacție mai intensă traduce foarte probabil infecția naturală cu *Mt* (9).

Citirea și interpretarea trebuie făcute de **personal cu experiență** care notează mărimea diametrului indurației și data citirii (2).

Interpretarea testului

Tuberculina este un produs biologic iar rezultatul reacției la tuberculină exprimat în mm are o distribuție gaussiană normală în jurul valorii de 10 mm (2).

Reacția pozitivă

Se consideră reacție pozitivă o reacție inflamatorie – indurație de peste 10 mm la locul inoculării, care apare până la 72 de ore de la injectare (20). Indurația este reliefată, eritematoasă, delimitată net de restul tegumentului normal (10).

O reacție pozitivă semnifică numai infecția cu *Mt* (dar și *M. bovis* – natural sau vaccinal) și nu poate fi argument pentru TB-boală. O reacție intensă locală nu semnifică obligatoriu prezența bolii, însă sugerează mai degrabă o infecție cu *Mt* decât o reacție încrucișată cu alte mycobacterii sau cu vaccinarea BCG (9, 21, 22).

Convențional se admite că:

- reacția sub 9 mm semnifică o eventuală alergie post vaccinală BCG (în primii ani după naștere) sau o infecție cu mycobacterii netuberculoase (1);
- reacția moderată, 10-14 mm, semnifică infecția naturală cu *Mt* (1, 18);
- reacția intensă, peste 15 mm (hiperergia), cu/fără ulceratii, flictene, nu semnifică neapărat tuberculoza activă, ci doar probabilitatea unui risc crescut de evolutivitate lezională (18, 23);
- pentru copiii infectați HIV o intradermoreacție cu diametrul de 5 mm poate fi apreciată ca pozitivă.

Reacția (intens) pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă

Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!

Virajul tuberculinic constă în pozitivarea unei testări care succede uneia cu rezultat negativ și, dacă nu este consecința unei vaccinări BCG, traduce o infecție de dată recentă (1).

Efectul booster – s-a constatat că repetarea IDR la intervale scurte poate genera creșterea intensității reacției. Fenomenul apare dacă testul se repetă într-un interval de până la 12 luni și este întâlnit în special la persoanele în vârstă la care diametrul reacției poate să crească cu 3-8 mm față de reacția anterioară (1, 2, 4, 5, 24, 26).

Convertorii sunt subiecții la care se constată o creștere a reacției cu peste 10 mm la o retestare, într-un interval de 2 ani (1, 4). Se apreciază că fenomenul semnifică progresia infecției TB spre boală activă.

Reacția negativă (anergia) (1) reprezintă lipsa de răspuns la injectarea ID a tuberculinei și poate fi întâlnită în mai multe situații:

- organismul testat este neinfecat;
- organismul este infectat și se află în faza antealergică;
- organismul este infectat dar testul este efectuat după o boală anergizantă;
- stingerea hipersensibilității după tratament sau spontan.

În cazul în care rezultatul la 2 UI PPD IC65 este negativ, dar există suspiciunea infecției (copil aflat în contact strâns cu o sursă de TB activă), se poate repeta imediat testul cu 10 UI PPD IC65 în antebrațul opus după aceeași tehnică sau la un interval de 6-8 săptămâni, cu 2 UI PPD, pentru a verifica menținerea negativității (6).

Reacții fals-negative (eclipsele temporare într-un organism infectat dar cu test negativ) pot fi determinate de (4, 5, 27):

- **factori individuali:**

- hiposensibilizarea pielii prin repetarea IDR la intervale scurte;
- vaccinări recente cu virusuri vii (urlian, rujeolic, poliomieltic);
- tratament cortizonic, citostatic, administrare de ser antilimfocitar;
- stări de șoc (chirurgical, traumatic, arsuri grave);
- boli anergizante – infecții virale: gripă, rujeolă, tuse convulsivă, HVA și mai ales HIV; infecții micotice severe; neoplazii, leucemii, limfoame (ne) hodgkiniene, sarcoidoză; insuficiență renală cronică (dializați); diabet zaharat;
- diverse stări fiziologice (nou-născuți; sarcină în primele luni, ciclul menstrual, vârstă înaintată) și patologice (sub/malnutriție, distrofie, cașexie, etilism);
- mai rar, deficite imune congenitale ce afectează răspunsul imun celular (izolat sau combinat), cum ar fi: defectul genetic al receptorului 1 al γ Interferonului sau al IL12 și al receptorului ei;
- expunere la radiații X sau UV;
- forme grave de TB la copiii < 2 ani și bătrâni și în pleurezia TB (10-20% din cazuri);

- **factori legați de produsul utilizat:**

- inactivarea produsului prin: expunere la lumină și căldură, diluții improprii, denaturări biochimice, contaminare, adsorbție parțială pe pereții fiolei.

- **factori umani:**

- tehnică defectuoasă de administrare: prea puțin produs, tamponarea energetică după injectare, sângerare;
- erori de citire.

O reacție negativă la PPD sugerează o afecțiune netuberculoasă dar nu exclude diagnosticul de TB (10, 16).

Reacții fals pozitive pot fi cauzate de (4, 5):

- tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutană a tuberculinei),
- alte infecții mycobacteriene netuberculoase (atipice),
- vaccinare BCG,
- efectul *booster*,
- reacții încrucișate cu alte antigene bacteriene (de exemplu, ASLO în cantitate mare).

Contraindicații – în principiu, testul tuberculinic nu are contraindicații (18).

Se recomandă însă amânarea efectuării testului în caz de boli acute, stare febrilă sau boli eruptive în faza acută (1). Nu se repetă după un test pozitiv.

Incidente, accidente

Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutană a tuberculinei.

4. Elemente imagistice de diagnostic în tuberculoza copilului

Radiografia standard

Radiografia pulmonară este elementul care aduce cel mai frecvent în discuție diagnosticul de TB intratoracică a copilului.

Interpretarea imaginii radiografice, în afara contextului epidemiologic, clinic și biologic, poate fi o sursă de eroare în sensul supra sau subdiagnosticului radiologic.

Cum se face un examen radiologic corect?

Următoarele cerințe de bază sunt necesare pentru un diagnostic radiologic corect (1):

- pe toate radiografiile toracelui trebuie să existe criteriile de identificare a pacientului: numele, vârsta și data când a fost efectuată investigația;
 - la copil se preferă radiografia standard în locul MRF; se efectuează obligatoriu și radiografie în incidență laterală;
 - folosirea unui regim de raze corespunzător (se evită supra sau subexpunerea);
 - folosirea unui timp de expunere cât mai mic;
 - imobilizarea copilului în momentul expunerii cu protejarea tiroidei și a gonadelor;
 - expunerea se face:
 1. În ortostatism, la sfârșitul unui inspir profund la copilul mare
 2. În decubit și la începutul plânsului la copilul mic;
 - centrarea corectă a imaginii (să fie vizibile vârfulurile, bazele și țesuturile moi);
 - se recomandă compararea examenelor radiologice efectuate succesiv;
 - examinarea radiologică se face într-o manieră sistematică identificând părțile moi, diafragmul, modificările la nivelul sistemului osos, mediastin, sinusuri, hiluri, câmpuri pulmonare.
- Este bine ca citirea filmului să fie făcută de cel puțin doi specialiști, dintre care unul radiolog.

Se recomandă evitarea interpretării filmelor care nu asigură o calitate corespunzătoare (subexpuse, supraexpuse, mișcate, defectuos dezvoltate, necentrate etc.) sau fără date de identificare.

Modificări sugestive pentru tuberculoză

• **Complexul primar** este manifestarea clasică, dar în practică imaginea completă se întâlnește destul de rar. Complexul primar constă într-o arie de condensare localizată oriunde în parenchimul pulmonar (afectul primar), acompaniată de adenopatie mediastinală unilaterală. Opacitățile

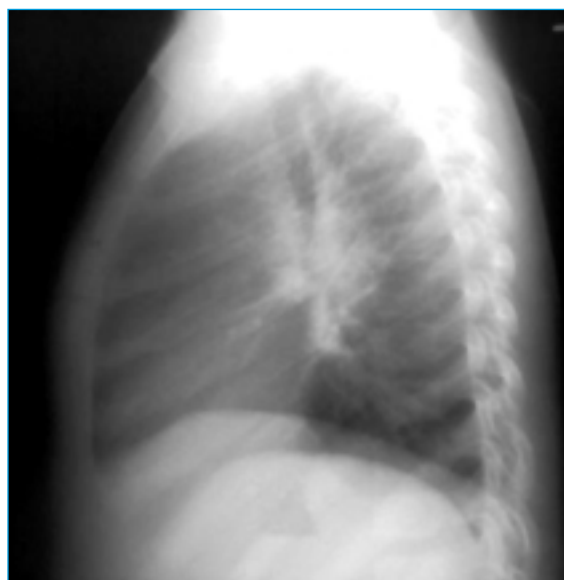


Figura 2 - Adenopatie hilară bilaterală (radiografie de față și profil stâng)

parenchimatoase sunt mici, de 5 – 10 mm în diametru. Ele sunt uneori înconjurate de o zonă mai puțin bine delimitată (*floa*) (2).

Limfangita, inflamația căilor limfatice care fac legătura dintre afectul primar și adenopatie este mai mult o noțiune anatomo-patologică decât radiologică. Rar se pot pune în evidență opacități liniare care leagă afectul primar de adenopatie.

Adenopatia mediastinală apare ca o opacitate rotundă sau ovalară, situată latero-traheal, sau hilar (3).

- **Adenopatia** este semnul cel mai frecvent întâlnit ca rezultat al infecției primare. În mod normal ganglionii hilari nu se văd pe radiografiile standard având un diametru de 0,3 – 0,6 cm.

Pentru susținerea diagnosticului de adenopatie hilară este necesară examinarea a două incidențe: radiografia toracică de față și de profil (Figura nr. 2).

Frecvent, nu apar leziuni parenchimatoase, ci doar o limfadenopatie mediastinală unilaterală izolată.

Ganglionii paratraheali și hilari dreپți sunt cel mai frecvent interesați de infecția tuberculoasă, cu toate că orice altă combinație, inclusiv adenopatia hilară bilaterală sau limfadenopatia mediastinală izolată, a fost semnalată.



Figura 3 – Lărgirea mediastinului superior printr-o opacitate policică bine delimitată (adenopatie paratraheală dreaptă), opacitate paracardiacă dreaptă (3)

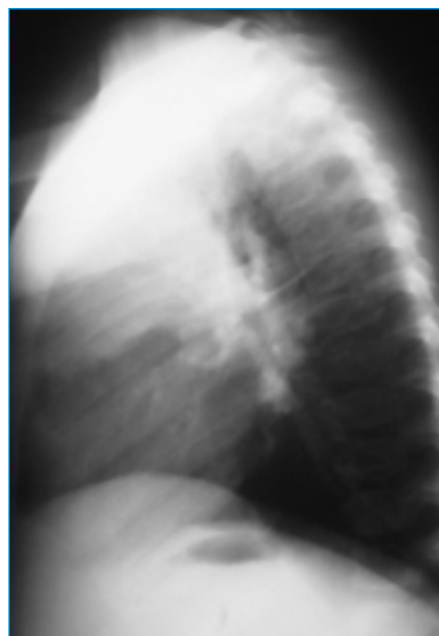


Figura 4 – Adenopatie hilară bilaterală și paratraheală, opacitate cu bronhogramă aeriană LSD (radiografie de față și profil stâng)

- **Modificările parenchimatoase** pulmonare pot însoți adenopatia hilară sau pot fi de sine stătătoare în 1% din cazuri.

Modificările parenchimatoase în tuberculoza primară pot fi:

- opacități omogene,
- opacități nesistemizate, liniare, nodulare,
- opacități segmentare sau lobare,
- opacități multifocale (12-24% din cazuri).

- **Atelectazia și hiperinflația:**

Sunt produse prin compresiunea bronhiilor de către adenopatiile adiacente (9-30% atelectazie, 1-5% hiperinflație) (7). Ele apar mai frecvent la nivelul lobului mediu și a lingulei. Au caracterul unei atelectazii, se datorează compresiunii de către un ganglion limfatic asupra bronhiei lobare medii, mai frecvent, sau bronhiei lingulare (1, 8).

Obstrucția extrinsecă a căilor aeriene apare mult mai rar la grupa de vârstă 10–15 ani, datorită creșterii calibrului bronhiilor și scăderii prevalenței limfadenopatiei.



- **Complicații ale fistulei gangliobronșice.**

Radiologic, poate apărea ca o imagine de hipertransparență în zona hilului (caverna ganglionară), datorită golirii conținutului cazeos al ganglionului în bronhie. Ca o consecință a deversării de cazeum în bronhie pot apărea complicații: atelectazie datorită obstrucției bronhiei cu dopul de cazeum sau opacități parenchimotoase datorate însămânțării teritoriilor tributare bronhiei afectate cu *Mt* conținuți în cazeum. Imaginea radiologică poate fi de opacitate pneumonică sau atelectatică.

Figura 5 – Opacifierea întregului hemitorace drept cu împingerea mediastinului spre stânga (pleurezie a mării cavități pleurale drepte)

- **Opacități lichidiene**

Se întâlnesc în pleureziile tuberculoase, fiind un aspect mai rar întâlnit la copiii cu vârsta sub 2 ani și mai frecvent la adolescenți. Este de obicei unilaterală (88% din cazuri) (1).

Pleurezia bilaterală apare doar în 12-18% din cazuri și ne obligă să ne gândim la altă patologie.

- **Aspectul miliar** constă în opacități multiple, difuze de 1–3 mm. Distribuția lor este uniformă. Aspectul radiologic de TB miliară este bine evidențiat pe radiografia toracică convențională în cele mai multe cazuri. Imaginea CT a tuberculozei miliare permite un diagnostic mai precoce. Sunt interesați mai ales lobi superiori, dar orice altă regiune din plămân poate fi afectată.

Un alt aspect întâlnit sunt opacitățile macronodulare datorate confluării opacităților micronodulare (10).

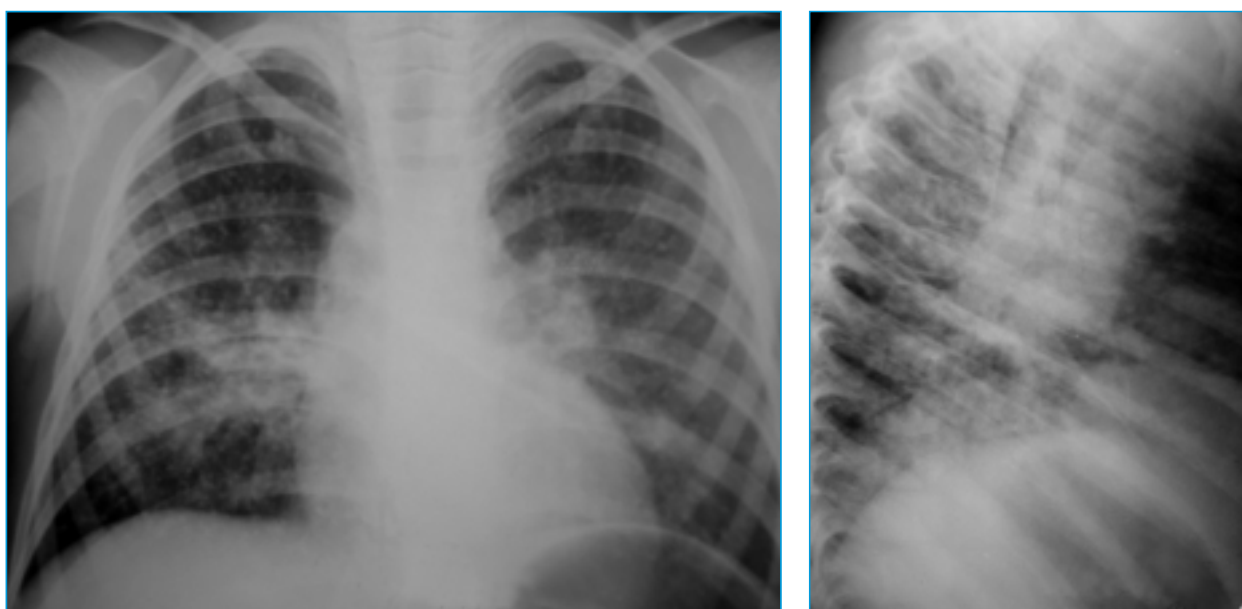


Figura 6 – Opacități micronodulare de intensitate subcostală diseminate pe ambele câmpuri pulmonare.



Figura 7 - Aspect brohopneumonic: Opacități macronodulare diseminate bilateral realizate prin însămânțare bronhogenă

procese infecțioase este limfadenopatia care este absentă în pneumonia bacteriană. La copiii cu TB primară 15% din radiografiile toracice convenționale pot fi normale. Limfadenopatia poate fi detectată mai ușor prin CT.



Figura 8 - Imagine cavitară subclavicular dreaptă

Radioscopia pulmonară este rar indicată la copil datorită iradierii mult mai mari, calității mai slabe a imaginii (imaginile sub 2-3 mm nu sunt vizibile) și faptului că nu oferă un document obiectiv și de referință. Are avantajul că examenul este dinamic și că se pot obține relații privind funcția aparatului respirator, mișcarea diafragmului și se pot decela leziuni ascunse de elemente anatomice (în spatele cordului, al diafragmului, al coastelor etc.) (12).

Examenul radiologic standard este de multe ori sursa de eroare, fie în sensul supradiagnosticului, fie în sensul subdiagnosticului. Citirea separată a imaginilor radiologice de cel puțin doi specialiști poate fi o soluție acceptabilă pentru evitarea acestor erori.

• Modificări radiologice postprimare

Sunt de obicei modificări apărute drept consecință a sechelelor infecției cu *Mt* sau a tuberculozei primare vindecate.

Se descriu: opacități nodulare cu caracter fibros sau calcificat dispuse predominant în zonele pulmonare apicale sau subapicale, calcificări parenchimotoase sau cel mai frecvent hilare.

Cu cât vârsta pacienților este mai mare cu atât este posibil să apară manifestări radiologice asemănătoare cu tuberculoza adultului (forme cavitare).

Gradul de confidență

Aspectul radiografic al tuberculozei primare este nespecific, putându-se confunda cu alte procese infecțioase pulmonare (11).

Aspectul care diferențiază TB primară de alte

Limitele examenului radiografic pulmonar derivă din faptul că (7):

- de multe ori nu se pot asigura condițiile tehnice pentru a efectua un examen de calitate;
- reperele anatomice la copil, în special cele vasculare, pot fi adesea confundate cu adenopatii;
- nu există decât foarte rar certificarea etiologiei tuberculoase.

S-a demonstrat prin citiri multiple, simultane, separate ale unor radiografii, pe baza cărora se pusese diagnosticul de adenopatie tuberculoasă, că între cititori concordanța, în ceea ce privește diagnosticul de adenopatie, nu era mai mare de 60%. Acest lucru ar fi o dovadă că în 40% din cazuri era vorba de supradiagnostic.

CT (tomografia computerizată) (4-7)

Examenul CT este de o utilitate deosebită în tuberculoza copilului, întrucât examenul radiologic clasic are multe limite generate de condițiile improprie de efectuare la copil, precum și datorită imposibilității discriminării între anumite repere anatomic normale și modificări patologice (4).

Examenul CT are o sensibilitate remarcabilă în ceea ce privește evidențierea adenopatiilor hilare și mediastinale și diferențierea lor de structurile vasculare cu care se confundă adesea. Se apreciază că adenopatiile cu diametrul mai mare de 10 mm pot fi patologice (5).

Aspectul CT al ganglionilor în cazul TB este descris ca o opacitate cvasi rotundă, care are la periferie o zonă mai densă, iar central densitate diminuată (necroză centrală).



Figura 9 - CT toracic: Adenopatie hilară dreaptă

Pot fi evidențiate, de asemenea, modificările bronșice și parenchimotoase consecutive compresiei sau erodării peretelui bronșic de către adenopatie. Stenozele și alte modificări morfo patologice ale căilor aeriene apar ca îngustări neregulate și îngroșări circumferențiale ale pereților căilor aeriene (6).

CT este o metodă sensibilă în identificarea afectării parenchimului pulmonar și a pleurei. Leziuni discrete care nu pot fi evidențiate de radiografia standard sunt evidențiate de CT.

Sensibilitatea metodei în evidențierea adenopatiilor traheobronșice este mult superioară radiografiei standard.

CT este însă o metodă costisitoare și care presupune o doză importantă de iradiere pentru copil.

Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN)

Nu are o aplicabilitate practică pentru modificările parenchimotoase pulmonare dar, în ceea ce privește explorarea mediastinului, valoarea acestei metode o egalează pe cea a CT. În plus, RMN poate discrimina între adenopatii și formațiuni vasculare fără utilizarea substanței de contrast.

Este de asemenea utilă în diagnosticul tuberculozei osoase (13).

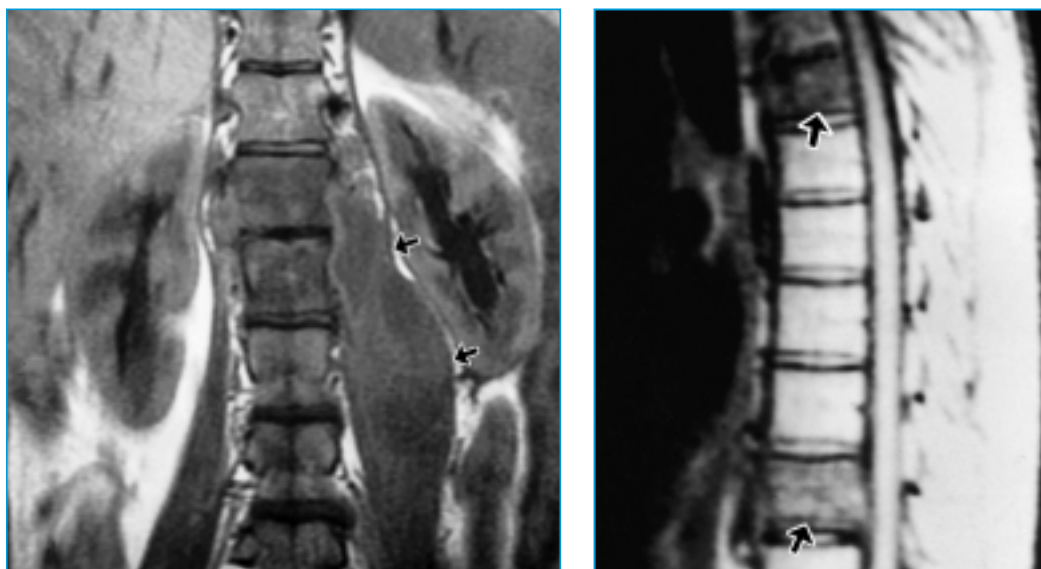


Figura 10 – Aspect RMN: tuberculoză vertebrală cu absces de psoas stâng (16)

Ecografia

Metoda nu este utilă în determinările pulmonare. Poate fi folosită ca metodă de detectare a colecțiilor pleurale, ghidare pentru toracocenteză sau pentru evaluarea afectării pericardului. Ecografia transesofagiană câștigă tot mai mult teren în explorarea mediastinului.

Evoluția radiologică a leziunilor tuberculozei primare

De multe ori o modificare radiologică evidențiată nu poate da nici o relație despre activitatea sau inactivitatea leziunilor pe care le definește.

Diferențierea din punct de vedere radiografic între boala activă și cea inactivă poate fi făcută doar urmărind evoluția în timp a leziunilor.

Lipsa unor modificări radiologice pe o perioadă de 4-6 luni fără tratament indică inactivitatea acestora (1).

Chiar dacă tratamentul este eficace, imaginea radiologică modificată poate persista până la 3 ani (9).

DE REȚINUT:

- Diagnosticul de TB primară necesită o radiografie corectă din punct de vedere tehnic. Nu se interpretează radiografiile efectuate incorect.
- Este necesară o abordare sistematică în citirea filmului radiologic.
- Se recomandă interpretarea radiografiei de cel puțin doi specialiști.
- Adenopatia hilară este frecvent evidențiată indirect prin consecința compresiunii asupra căilor respiratorii.
- Imaginea cel mai frecvent întâlnită în TB primară este limfadenopatia intratoracică (hilară sau paratraheală dreaptă), mai frecvent decât afectul primar.
- Diagnosticul de adenopatie hilară este mai bine susținut pe radiografia de profil.
- Radiografia toracică normală este rar întâlnită în TB primară.
- Examenul CT este superior ca sensibilitate dar este costisitor și iradierea este mare.
- Interpretarea în context epidemiologic ridică gradul de specificitate al modificărilor radiologice (modificările radiologice la contacti au un grad de specificitate mai mare).

5. Diagnosticul diferențial radiologic al tuberculozei copilului

Diagnosticul diferențial al primoinfecției tuberculoase se referă în special la aspectele radiologice, întrucât celelalte manifestări clinice nu au nici o specificitate. Aspectul radiologic al tuberculozei copilului este foarte greu de interpretat, întrucât: există în mod natural o arie mai mare a hilurilor pulmonare, iar efectuarea radiografiilor se face de cele mai multe ori în condiții improprii întrucât copilul mic nu respectă indicațiile operatorului, fiind în general agitat și nu execută comenzile pentru ca radiografia să poată fi executată în inspir profund (2, 3).

Totuși, diagnosticul de primoinfecție pleacă de la modificarea radiologică. Pentru acest motiv s-a apreciat că diagnosticul diferențial radiologic este extrem de important. Cum cea mai frecventă modificare radiologică întâlnită este adenopatia hilară – mediastinală, diagnosticul radiologic trebuie făcut în primul rând în această categorie de modificări (2, 3).

Diagnosticul diferențial al **opacităților hilare** (1) poate fi făcut cu o serie de afecțiuni după cum se arată în Tabelul 4:

Tabelul 4 – Diagnosticul diferențial al **opacităților hilare**

Substrat morfologic	Afecțiune	Elemente de diferențiere
Vasculare	- <i>Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale</i> - <i>Vase pulmonare ectatice</i> - <i>Șunturi stânga dreapta (DSV/ DSA)</i> - <i>Hipoplasia pulmonară cu aneurismul arterei pulmonare principale</i>	Radioscopie pulmonară Echocardiografie doppler
Ganglionare (adenopatiile hilare)	<i>Boli infecțioase: bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare</i>	Ex. bacteriologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
	<i>Tumorale: bronhopulmonare primitive, metastatice, boală Hodgkin, leucemii</i>	Bronhoscopie, ex. histopatologic, ex. hematologic
	<i>Sarcoidoza</i>	Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică. Angiotensin convertaza, biopsii diverse.
	<i>Fibroza interstițială difuză (FID) prin tracțiunea hilurilor și dilatare de arteră pulmonară (HTP)</i>	Clinic: dispnee progresivă și febră. Sindrom funcțional respirator restrictiv. Biopsia pulmonară și lavajul bronho-alveolar (LBA) au un aspect caracteristic
	<i>Hemosideroza pulmonară idiopatică (Același mecanism ca la FID)</i>	Hemoptizii repetate, anemie feriprivă cronică și fibroză interstițială difuză În spută și în lichidul de LBA se evidențiază siderofage
Infecții bronho-pulmonare	<i>Pneumonii cu localizare hilară și perihilară</i>	Ex. bacteriologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate	<i>Tumori mediastinale</i> <i>Hipertrofie de timus</i> <i>Aneurism de aortă ascendentă</i> <i>Deformări vertebrale</i>	Bronhoscopie Echo doppler Rgr. toracică de profil CT toracic

În cursul evoluției TB la copil pot apărea modificări radiologice în sensul unor opacități parenchimoase pulmonare nesistematizate ca rezultat al progresiei infecției sau al unor manifestări de hipersensibilitate, sau opacități de tip pneumonic sau bronhopneumonic. Aceste opacități trebuie diferențiate în principal de cele din infecțiile acute virale sau bacteriene care însă au adesea tablou clinic mai zgomotos și se remit rapid sub tratament.

Apariția unei atelectazii impune bronhoscopia pentru a diferenția de un corp străin intrabronșic, dar și de obstrucții bronșice de alte cauze (procese tumorale, limfoame etc).

Prezența unor imagini cavitare, mai ales la copilul mare și adolescent, trebuie să sugereze și posibilitatea unui chist hidatic evacuat sau a unor chiste bronhogenice congenitale, bule de emfizem, chiste aerice sau bronșiectazii chistice.

6. Examenul bacteriologic

Evidențierea *Mt* reprezintă „standardul de aur” în diagnosticul TB (33, 50, 82). Diagnosticul bacteriologic în tuberculoza copilului este dificil și laborios atât din cauza dificultății de obținere a produselor patologice de investigat (expectorație redusă) cât și a caracterului paucibacilar al produselor biologice (4, 7, 9). Contribuția laboratorului de microbiologie la diagnosticul și managementul tuberculozei implică detectarea și izolarea mycobacteriilor, identificarea speciilor izolate, precum și testarea sensibilității tulpinilor la antituberculoasele majore (1-3, 5, 20).

Examenul microscopic și cultura pe medii solide sau/și lichide continuă să rămână metodele de rutină în identificarea mycobacteriilor (8, 21, 22, 37), cu toate că metodele „rapide” de identificare și izolare a speciilor de mycobacterii bazate pe tehnici moleculare ar putea câștiga teren în perspectivă (21, 22, 25, 26, 80).

Prelevarea și transportul

Produsele supuse examinării pentru evidențierea *Mt*, în funcție de localizarea bolii, sunt: spută, aspirat bronșic, aspirat gastric, lichid cefalorahidian, preparate histologice, urină etc.

Pentru un diagnostic bacteriologic corect trebuie urmate cu strictețe procedurile standard în toți timpii investigației de laborator, începând cu prelevarea, păstrarea, transportul și prelucrarea produselor patologice (4, 6, 7, 9, 83).

Pentru recoltarea produselor se folosesc recipiente standardizate (sterile pentru aspiratul gastric și LBA), cu pereți transparenți, cu volum de 30-50 ml, cu diametru de 3-4 cm, având capac cu închidere prin înfiletare.

Fiecare produs este etichetat pe fața laterală a recipientului menționând numele, prenumele, data și locul colectării. Fiecare produs va fi însoțit de formularul standard pentru solicitarea tipului de examinare (4, 7, 9), pe care trebuie completate corect și complet toate datele solicitate.

Recipientele se transportă de la locul colectării la laborator în cutii speciale, de plastic, închise ermetic. În cazul unor distanțe mari între locul recoltării și laborator, se introduc în lăzi izoterme.

Produse patologice în diagnosticul tuberculozei la copil și recomandări pentru prelevarea corectă a acestora

1. Sputa emisă spontan este mai ușor de prelevat de la copiii peste cinci ani care își pot coordona actul de expectorație.

- Se recomandă ca recoltarea să se facă în spații special amenajate – „camere de recoltare”, prevăzute cu flux de aer natural sau artificial spre exterior, cu vizor pentru urmărire de către cadrele sanitare a manevrelor efectuate de pacient, sursă de apă, pahar de unică folosință, prosop de hârtie sau șervețele, recipiente standardizate pentru recoltare, lampă UV. În dotarea acestor camere de recoltare trebuie să existe frigider, mască și mănuși de protecție pentru personalul sanitar.

- Pentru un examen bacteriologic se recomandă recoltarea a trei specimene de spută, de preferat din trei zile succesive, unul obligatoriu dimineața la trezire (40, 43, 46, 51). În situația în care pacientul este domiciliat în altă localitate și recoltarea nu se poate face în 3 zile succesive, produsele pot fi recoltate în aceeași zi la intervale de 2-3 ore.

- După instruirea pacientului (40) conform protocolului din Anexa 1, se recoltează sputa sub supravegherea personalului medical instruit în acest sens. Pentru ca rezultatele examenului de laborator să poată fi concludente, este necesar ca personalul medical să verifice dacă produsul colectat este expectorație (și nu salivă) și să încurajeze repetarea manevrelor pentru obținerea unui produs de calitate în cazul în care primele eșantioane nu au fost corespunzătoare.

2. Sputa indusă

- Metoda se adresează copiilor peste cinci - șase ani care nu pot să își coordoneze actul de expectorație. Cea mai folosită modalitate pentru inducerea sputei este inhalarea de soluție salină 3-15%, aerosolizată și inhalată prin mască specială. Procesul se realizează tot în camerele de recoltare (35, 43).

- Pentru copii sub 6 ani, recoltarea secrețiilor după inducerea sputei cu aerosoli se poate face prin aspirația secrețiilor laringo-traheale cu ajutorul sondei naso-traheale. Acest aspirat se poate face și fără inducerea sputei, în cazul în care pacientul are secreții dar nu le poate expectora.
- Recoltarea se face în recipiente standardizate, utilizând aceleași metode de identificare ca și la sputa spontană; trebuie menționată obligatoriu metoda utilizată pentru inducerea sputei („sputa indusă”) pentru ca aspectul „apos” al sputei să nu fie confundat cu saliva și să fie în consecință refuzată de laborator ca „produs necorespunzător” (35).
- Înainte de aerosolizare, pacientul este instruit (37) conform protocolului din Anexa 2.
- Recoltarea este supravegheată de personalul medical.
- Metoda este acreditată cu un randament mai bun decât cel al aspiratului gastric: 33-40% (11, 12, 35, 37, 43) sau aspiratului bronșic (7, 10, 12, 13, 15, 34), având o sensibilitate care poate ajunge până la 90% (35, 37, 43).
- Pentru creșterea eficienței se recomandă folosirea aparatului cu ultrasunete pentru nebulizarea a 5–6 ml/min din soluția salină 3%, timp de 15 minute (35).

3. Când nu se poate obține spută indusă sau examinarea acesteia oferă rezultate negative, dar modificările radiologice sugerează diagnosticul de TB pulmonară, se poate folosi **aspiratul bronșic sau lavajul bronho-alveolar, prelevate prin fibro-bronhoscopie (14, 16, 17, 77, 78). Dezavantajele acestor tehnici de prelevare sunt:**

- Sensibilitate mai mică decât în cazul sputei induse (36, 38, 39);
- Mai greu acceptate de pacient;
- Risc de transmitere a unor infecții nozocomiale (15, 17).

Unii autori apreciază că examenul secrețiilor obținute după efectuarea fibrobronhoscopiei, prelevate în perioada următoare efectuării acesteia („sputa de după bronhoscopie”), ar avea o eficiență mai mare diagnostică decât aspiratul însuși.

4. Aspiratul gastric – Deoarece copiii între 0-6 ani nu expectorează ci înghit secrețiile bronșice, sucii gastric reprezintă un produs în care se pot identifica frecvent *Mt* în caz de TB pulmonară (18). Metoda implică manevre care nu se pot face decât în condiții de spitalizare. Se preferă spitalizarea din seara precedentă recoltării (39).

- Condițiile de instruire a personalului medical și a pacientului sunt menționate în Anexa 3.
- Sensibilitatea metodei este de 33-40%, fiind mai mare la copiii până la doi ani și scăzând odată cu vârsta (19, 39, 43, 77).

5. Prelevări bioptice

- Examinarea țesuturilor prelevate prin biopsie se poate face prin amprentare, triturare și însămânțare pe medii de cultură sau prin examinarea microscopică a preparatelor histologice.
- Reprezintă metoda cu cea mai mare sensibilitate în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare (39).
- Sensibilitatea este de 80% în cazul adenopatiilor TB mediastinale (9, 40).
- Specimenele se recoltează în soluții nesaline. Se contraindică utilizarea formolului sau a altor fixatori în cazul în care se intenționează realizarea de culturi.

6. Alte produse: LCR, lichid pleural, urină, produse obținute prin puncție

Se prelucrează după o metodologie specială, fiecare dintre ele necesitând respectarea unor condiții speciale.

Omogenizare și decontaminare

În momentul sosirii în laboratoare, speciemenle se omogenizează cu un agent mucolitic (de ex. N-acetil-cysteina) și se decontaminează (NaOH 1-2%). Se recomandă folosirea de decontaminanți care să nu afecteze viabilitatea mycobacteriilor (32).

EXAMENUL MICROSCOPIC

Relativ precisă, rapidă și ieftină, examinarea microscopică a frotiului colorat **Ziehl-Neelsen** rămâne metoda uzuală de identificare a mycobacteriilor din produse biologice și patologice (sputa emisă spontan și indusă; aspirat bronșic și secreții laringo-traheale; aspirat gastric; LCR; urină; lichid pleural, pericardic, peritoneal, sinoval; prelevate bioptice pulmonare, bronșice, ganglionare etc.) (62-64, 67).

Examinarea microscopică are și importanță epidemiologică identificând sursele intens bacilifere (1, 32, 41) care sunt și cele contagioase. Sensibilitatea metodei este însă redusă, rezultatele pozitive indicând produse bogate în bacili (peste 5.000-10.000 germeni/ml).

Sensibilitatea examenului microscopic al sputei depinde de mai mulți factori: calitatea recoltării, tehnica microscopică, nivelul endemiei tuberculoase în teritoriul de unde provine pacientul, experiența tehnicianului de laborator (42). În funcție de elementele de mai sus, sensibilitatea variază între 22% - 80% (20-22).

Concentrarea germeilor conținuți în produsul prelevat, prin centrifugarea acestuia, crește sensibilitatea metodei (41).

Microscopia are un grad înalt de specificitate pentru identificarea mycobacteriilor, dar nu poate face discriminarea între mycobacteriile tuberculoase și netuberculoase (2, 9, 43, 49, 52, 70, 72).

Utilizarea microscopului cu fluorescență (**colorația cu fluorocromi** – auramină, rodamină) crește sensibilitatea metodei (41, 42, 52, 54, 55), permițând totodată reducerea timpului necesar examinării unui frotiu.

Un examen microscopic pozitiv pentru BAAR nu certifică tuberculoza, întrucât, în special în cazul aspiratului gastric, este posibil ca germenii acido-alcoolorezistenți identificați să nu fie *Mt*.

Fenomenul de microscopie pozitivă – cultură negativă poate să apară fie datorită eliminării de *Mt* morți datorită tratamentului antituberculos (2, 24), fie datorită unor erori de laborator: interpretarea ca BAAR a unor artefacte, medii de cultură improprie, decontaminarea cu substanțe care alterează viabilitatea *Mt* (2, 78).

Rezultatele examenului microscopic în colorația Ziehl-Neelsen se exprimă semicantitativ după cum urmează:

Numărul BAAR identificați	Câmpuri microscopice examinate	Rezultat
Nu a fost observat nici un BAAR	≥100	BAAR NEGATIV
1- 9 BAAR/ 100 câmpuri	100	Se scrie numărul exact de BAAR/100 câmpuri
10 – 99 BAAR/ 100 câmpuri	100	BAAR POZITIV +
1 – 10 BAAR/câmp	≥50	BAAR POZITIV ++
> 10 BAAR/câmp	≥20	BAAR POZITIV +++

EXAMENUL PRIN CULTURĂ

Considerată „**standardul de aur**” în diagnosticul tuberculozei, cultura poate avea o sensibilitate de 80-85% (40, 43, 52, 58-61) și o specificitate de 98% (40, 43). Din păcate, confirmarea prin culturi în tuberculoza la copil nu depășește 28-30% (40, 43).

Sensibilitatea metodei depinde de numărul de probe examinate: dacă la examinarea unui singur produs este de aproximativ 80%, la trei produse examinate sensibilitatea poate crește până la 90% (76). Rezultatele se obțin tardiv (3-8 săptămâni) datorită multiplicării lente a *Mt* (2, 43, 65, 71, 73).

Atunci când, din toate produsele însămânțate, o singură cultură este pozitivă pentru *Mt*, aceasta poate fi interpretată ca o posibilă contaminare de laborator, în special în situația în care creșterea a necesitat timp îndelungat și cultura conține puține unități formatoare de colonii (23, 24). Din contră, o cultură pozitivă, chiar în aceste condiții, în contextul unor elemente clinico-radiologice foarte sugestive pentru TB, poate fi considerată drept proba de confirmare a diagnosticului.

Examenul prin cultură are o sensibilitate mult mai ridicată decât microscopia; el poate detecta *Mt* chiar dacă numărul de germeni din produsul examinat este redus - numai 10 germeni/ml (40, 43). După obținerea culturii se pot efectua și testele de sensibilitate precum și genotiparea.

Mediile folosite pentru culturi pot fi solide, precum mediul Lowenstein-Jensen, Ogawa, Tebeglut (cu ou), Middlebrook 7H10, 7H11 (agar) sau lichide precum Middlebrook 7H12, Kirchner, Youmans (cu ser de bou) (1, 52, 54, 55, 82, 84).

Pentru fiecare produs analizat se însămânțează trei tuburi cu mediu de cultură (9 tuburi pentru 3 produse).

Pentru enunțarea rezultatelor culturilor pe mediul Lowenstein-Jensen se va folosi notația convențională prezentată în tabelul următor:

Creștere bacteriană cu caracter macroscopic sugestiv pentru Mt	Interpretare Notarea rezultatelor
Absența coloniilor în cele 9 tuburi	Cultură negativă
< 30 colonii	Cultură pozitivă Numărul de colonii/ tub de cultură
30-100 colonii	Cultură pozitivă +
>100 colonii izolate	Cultură pozitivă ++
Colonii confluențe	Cultură pozitivă +++
Suprainfecție pe două sau trei tuburi de cultură	Cultură suprainfectată

IDENTIFICAREA MYCOBACTERIILOR PRIN TESTE RAPIDE

Folosirea sistemelor de detecție rapidă a creșterii bacteriene realizează scurtarea duratei de diagnostic cu două-trei săptămâni. Costurile ridicate ale acestor sisteme le face greu accesibile în țările care nu dispun de o finanțare corespunzătoare.

Din momentul obținerii culturii mycobacteriene și până în momentul realizării testelor convenționale de identificare pot trece între 3-6 săptămâni (spre exemplu pentru realizarea testului producerii de niacină majoritatea autorilor recomandă utilizarea unor culturi de minimum 4 săptămâni) (30, 31). De aici interesul pentru metodele moderne rapide de identificare, prezentate în continuare:

(1) *Reacția de amplificare genică (PCR, Polymerase Chain Reaction)*, poate permite identificarea în mai puțin de 24 ore a secvenței de inserție IS 6110, altor secvențe de inserție, sau a genelor care codifică ARN 16S specifice pentru complexul Mt (27-29, 42, 43, 60). Scurtarea intervalului de identificare a Mt, de la 3-8 săptămâni (cât durează cultivarea), la 2-3 zile (prin PCR) este un avantaj evident (66). Studii recente au arătat că la 3,4% din tulpinile de Mt izolate în România lipsește secvența IS 6110. În această situație, diagnosticul este posibil prin depistarea secvenței Mt 308. (80)

În literatură sunt descrise modalități de depistare a mycobacteriilor direct în prelevate patologice, prin amplificarea genelor care codifică antigene majore (exemplu proteina de 65 kD), ARN 168 sau secvența de inserție IS 6110 (34, 40, 70). Spre exemplu pentru diagnosticul limfadenitei tuberculoase, ADN-ul mycobacterian a fost detectat prin amplificare genică în celulele mononucleare periferice (43, 44, 47).

Cu ajutorul metodelor moderne au fost identificate anumite tulpini mycobacteriene, cu posibile implicații din punctul de vedere al patogenității, deschizând noi capitole în cercetarea fundamentală cu aplicabilitate practică în diagnosticul infecțiilor produse de microorganisme din genul *Mycobacterium*. (85)

Rezultatele tehnicii de amplificare a țintei moleculare prin metoda – PCR se interpretează însă în contextul semnelor, simptomelor, precum și al prevalenței tuberculozei în teritoriul respectiv (43, 45, 46). La copii, nu face distincția între infecție și boală.

Amplificarea țintei moleculare prin metoda – PCR ribotipare identifică ADN-ul care codifică ARN-ul 16S. Rezultatul se obține în 24 de ore (43, 47, 48, 58, 69, 75, 76).

(2) *Sondele ADN* identifică prin hibridare secvențe nucleotidice specifice unor mycobacterii. Trusele comerciale de tipul *AccuProbe (Gen-Probe)* identifică în mai puțin de 2 ore tulpini ale speciilor din complexe de *M. tuberculosis* sau *M. Avium*, precum și tulpini de *M. kansasii* ori *M. Gordonae* (43, 47).

(3) *Spoligotiparea (Spoligotyping)* identifică în 24 de ore profilul secvențelor *spacer* caracteristice complexului *M. tuberculosis*, dar nu poate diferenția *M. bovis* de *M. bovis* BCG (34, 43, 68, 70, 75, 76). Metoda se bazează pe polimorfismul ADN din regiunea DR (*direct repeat*), propriu tulpinilor din complexul *M. tuberculosis*. Regiunea DR are un număr de secvențe nucleotidice repetate (secvențe DR), identice, cu o lungime care variază între 35-41 perechi de baze. În contrast cu secvențele DR, *spacer*-ii sunt în mod uzual prezenți o singură dată la nivelul regiunii DR. Compararea regiunilor DR provenite de la tulpini diferite de *Mt* a arătat că ordinea secvențelor *spacer* este în general aceeași, dar pot apărea deleții/insertii, ceea ce a condus la ideea utilizării acestui fenomen în vederea diferențierii tulpinilor (81).

(4) *Analiza polimorfismului fragmentelor de restricție (RFLP, Restriction Fragment Length Polymorphism)* permite studierea profilului genomic (cu utilitate epidemiologică) în interval de numai 48 de ore. Metoda constă în determinarea (pornind de la ADN-ul cromosomal) numărului și respectiv dimensiunii fragmentelor de restricție care conțin secvența de inserție IS (6110) (34, 40, 70, 85). Această secvență variază de la o tulpină la alta, în funcție de numărul copiilor și respectiv distribuția acestora la nivel genomic, și este specifică complexului *M. tuberculosis*.

(5) *Identificarea profilului acizilor mycolici*: cromatografia lichidiană de înaltă performanță – HPLC – și cromatografia gaz-lichid detectează în 24 de ore acizii mycolici specifici fiecărei specii de mycobacterii (2, 41, 46, 57, 61). Metoda se referă în special la identificarea mycobacteriilor în lichidele paucibacilare (LCR, lichid pleural) și se bazează fie pe detecția acidului tuberculostearic (23), fie pe detecția acizilor mycolici specifici fiecărei specii de mycobacterii (21, 23, 25, 27), fie pe detecția 2-eicosanolului (23) sau adenzin-dezaminazei (24, 29, 56).

(6) *Detecția respirometrică BACTEC* necesită 7-25 zile (85, 86). BACTEC este un sistem de detecție radiometric ce folosește medii care conțin acid palmitic marcat cu ^{14}C . Mycobacteriile catabolizează acidul palmitic marcat și eliberează $^{14}\text{CO}_2$ cuantificat cu ajutorul sistemului automat (ex. BACTEC 460), pe o scală etalonată de la 0 la 999 (70, 71). Numărul citit precizează indicele de creștere (*growth index*, GI). Cu cât valoarea GI este mai mare, rata de creștere a mycobacteriilor în mediu este mai mare. Sistemul utilizează un mediu de tip Middlebrook 7H12, suplimentat sau nu cu o soluție antibiotică ce conține polimixină B, azlocilină, acid nalidixic, trimetoprim și amfotericină B (PANTA). Mediul Middlebrook 7H12 are la bază mediul 7H9 suplimentat cu catalază, albumină și hidrolizat de cazeină. Tuburile speciale folosite în sistemul BACTEC sunt citite de 2-3 ori pe săptămână în primele 2-3 săptămâni și săptămânal în următoarele aproximativ 3-4 săptămâni. Timpul necesar pozitivării culturii în acest sistem este mult mai mic comparativ cu cel necesar folosirii unui mediu solid. Pentru unele mycobacterii non-tuberculoase pozitivarea poate apărea în mai puțin de 7 zile, iar pentru *Mt* în 4-25 de zile. Tot sistemul BACTEC poate identifica rapid *Mt* dacă utilizăm p-nitroacetil-amino-beta-hidroxiopropiofenona (testul NAP). Cu ajutorul sistemului BACTEC se pot face și testările sensibilității la antibiotice și chimioterapice, iar timpul necesar scade la mai puțin de 10 zile, față de cele 3 săptămâni necesare unei antibiografe convenționale. În sistemul BACTEC 9000 a fost eliminat riscul utilizării unor substanțe radioactive (70, 71).

Metoda MB/BacT monitorizează *colorimetric* multiplicarea mycobacteriană eliminând dezavantajele radiometriei. Tuburile cu mediu lichid (7H9), livrate de către producător, au fixate în partea declivă un detector colorimetric, a cărui culoare virează de la verde închis la galben, pe măsura acumulării CO_2 produs în cursul metabolismului mycobacterian (70, 71). Un dispozitiv reflectometric înregistrează la fiecare 10 minute lumina reflectată la nivelul detectorului, care crește odată cu virajul culorii acestuia. Atunci când multiplicarea bacteriană atinge o densitate de 10^6 - 10^7 germeni/ml., aparatul semnalează optic și sonor pozitivitatea culturii. Mediului de cultură i se adaugă în prealabil o soluție cu factori care stimulează multiplicarea germenilor („soluție de reconstituire”), iar în cazul produselor patologice contaminate cu floră microbiană o mixtură de antibiotice în scopul prevenirii suprainfectării culturii. Sputa se omogenizează de preferință folosind metoda cu NALC-NaOH. În tuberculoza pulmonară, rezultatul pozitiv se obține în medie cu 10 zile mai repede decât în cazul folosirii mediilor solide clasice. În 20-25% din cazuri, semnalul pozitiv poate apărea în 5-7 zile.

Aparatul MGIT 960 are un principiu de funcționare asemănător, cu o capacitate de incubare de circa 8000 de flacoane anual. Sistemul MB/BacT MGIT 960, utilizat în România, se bazează pe principiul

fluorimetric pentru a marca scăderea concentrației oxigenului din mediul de cultură (70, 71, 74). Prezintă dezavantajul că nu poate discrimina între mycobacteriile TB și netuberculoase (43). În sistemul MGIT 960 se poate efectua automat și testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor mycobacteriene izolate (43, 70, 71, 74).

Teste de sensibilitate ale *Mt*

Testele de sensibilitate pentru *Mt* au importanță deosebită în cazul suspiciunii de chimiorezistență. Orice caz nou de TB la copil, la care anamneza identifică contactul cu eliminatori de mycobacterii rezistente la medicația antiTB, prezintă un risc mare de chimiorezistență (65, 79).

Eșecurile la tratament, atunci când nu se datorează erorilor terapeutice, indică posibilitatea chimiorezistenței.

În cazurile de mai sus se recomandă efectuarea testelor de sensibilitate ori de câte ori s-a identificat o cultură pozitivă pentru *Mt*.

În România se recomandă *efectuarea testelor de sensibilitate la toate culturile pozitive identificate cu ocazia diagnosticului TB la copil*. Testele de sensibilitate de rutină se efectuează în țara noastră numai pentru Isoniazidă și Rifampicină, cu scopul de a identifica pacienții cu TB MDR. Aceștia reprezintă o grupă de risc foarte mare de cronicizare și de dezvoltare a altor chimiorezistențe. Testele de sensibilitate (antibiograma) sunt grevate de o serie de erori care pot genera fie false rezistențe, fie false sensibilități. Dintre cauzele erorilor menționăm: utilizarea de medii fără asigurarea calității acestora, erori de eșantionaj, lipsa de standardizare a inoculului ce poate induce falsă rezistență sau falsă sensibilitate.

Rezultatele testelor de sensibilitate trebuie interpretate în contextul datelor anamnestice, al evoluției sub tratament și al asigurării controlului de calitate a laboratoarelor.

DE REȚINUT:

- Examenul bacteriologic pentru evidențierea *Mt* este „standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei la copil și adult.
- Randamentul examenului bacteriologic în tuberculoza copilului este mai scăzut decât la adult, datorită produselor patologice paucibacilare și dificultății obținerii de produse adecvate examenului bacteriologic.
- Un examen bacteriologic constă din examinarea mai multor eșantioane (trei pentru spută, două din aspiratul gastric).
- Din fiecare produs se recomandă a se efectua examen microscopic, cultură și antibiogramă.
- Corectitudinea recoltării produsului asigură un examen bacteriologic de calitate. Din acest motiv se impune supravegherea recoltării produselor.
- Pentru recoltarea produselor provenite din căile respiratorii se recomandă folosirea camerelor de recoltare.
- La copiii care nu expectorează se poate recurge la examinarea aspiratului gastric și/sau al sputei induse și aspiratului bronșic.
- Utilizarea sistemelor de detecție rapidă a mycobacteriilor are avantajul reducerii semnificative a timpului pentru obținerea rezultatelor, dar costurile ridicate le fac greu utilizabile.

Anexa 1: Protocolul de instruire a pacientului pentru recoltarea sputei spontane

Pentru recoltarea sputei spontane, pacientul trebuie să efectueze următoarele manevre:

- Clătirea gurii cu apă în scopul îndepărtării resturilor alimentare.
- Efectuarea a două inspirații profunde, urmate de reținerea respirației după fiecare dintre ele timp de câteva secunde, apoi o a treia inspirație profundă urmată de expir forțat. Această manevră declanșează, de obicei, tusea, facilitând expectorația.
- Recoltarea sputei în recipient transparent (descriș anterior) care se ține cât mai aproape de orificiul bucal.
- Închiderea recipientului prin înfiletare, astfel încât să nu se creeze aerosoli infectanți.
- Spălarea mâinilor cu apă și săpun.

Se recomandă recoltarea și prelucrarea a trei probe (în 3 zile succesiv) pentru un control bacteriologic, cel puțin două sub supraveghere medicală, una dintre ele fiind sputa expectorată spontan dimineața.

Anexa 2: Protocolul de instruire a pacientului pentru recoltarea sputei induse

Se explică pacientului:

- pentru ce se folosește procedeul,
- cum funcționează aparatul de aerosoli,
- cum să deschidă și să închidă recipientul de recoltare,
- modalitatea de a expectora în recipientul standardizat.

În prealabil i se dă pacientului să bea un pahar cu apă (pahar de unică utilizare).

Pacientului i se recomandă să înceapă procedura numai după ce personalul medical a părăsit încăperea.

Se instruește pacientul:

- să utilizeze aerosolii: inspir profund – expir până când se declanșează tusea;
- să expectoreze în recipientul standardizat și etichetat anterior cu numele pacientului și data recoltării;
- să închidă recipientul și să împacheteze recipientul cu spută într-o pungă de plastic și
- să îl depună în frigider.

Se instruește pacientul să se abțină să tușească atunci când părăsește încăperea și să închidă ușa camerei de recoltat la plecarea din încăperea în care s-a aplicat ședința de aerosoli, pentru a reduce riscul transmiterii infecției la persoanele aflate în afara camerei de recoltare.

Personalul medical care supraveghează recoltarea va interveni ori de câte ori va fi nevoie.

Anexa 3: Protocolul de instruire a personalului medical pentru recoltarea aspiratului gastric

- Se recoltează dimineața înainte de prima masă.
- Se introduce sonda nazo-gastrică (de unică utilizare) prin esofag în stomac până când se poate aspira conținutul gastric.
- Se aspiră conținutul gastric cu seringă.
- Dacă secreția gastrică este insuficientă (mai puțin de 5-10 ml), se instilează în stomac 20-50 ml soluție salină sterilă, aspirând.
- Se colectează în recipientele standardizate, sterile și etichetate.
- Produsul se trimite rapid spre prelucrare la laborator cu mențiunea „aspirat gastric”.
- Dacă nu este posibilă prelucrarea rapidă, se adaugă în recipient 100 mg carbonat de sodiu.

Anexa 4: Protocolul pentru efectuarea lavajului bronho-alveolar

Timpii obligatorii ai acestei tehnici de recoltare sunt:

- preanestezie (atropină 1%, neuroleptice);
- anestezie locală: xilină 2% sau anestezie generală;
- se practică endoscopia bronșică;
- se introduc fracționat 20-30 ml ser fiziologic până la un volum de 300 ml la o temperatură de 37° C, după care se aspiră imediat;
- lichidul aspirat se recolectează în recipiente sterile, etichetate;
- se transportă direct la laborator.

7. Utilitatea endoscopiei bronșice în tuberculoza copilului

Fibrobronhoscopia a pătruns între mijloacele de investigație ale tuberculozei la copil din încercarea de a aduce argumente suplimentare diagnostice (5, 8, 9).

Teoretic, prin fibrobronhoscopie se pot recolta secreții bronșice pentru examenul bacteriologic, chiar dacă copilul nu cooperează la producerea sputei (3). Totuși, TB copilului fiind paucibacilară, proporția confirmărilor bacteriologice din aspiratele bronșice nu s-a dovedit superioară altor metode, cum ar fi aspiratul gastric (1, 2, 4, 6).

Utilitatea fibrobronhoscopiei la copilul cu TB:

- prelevarea de probe pentru diagnostic bacteriologic, citologic și histologic (7, 10)
- identificarea modificărilor endobronșice produse de leziunile TB primare (10):
 - compresiunea extrinsecă produsă de adenopatia hilară (lumen îngustat, pinteni inter-bronșici etalați, uneori și cu mucoasă bronșică congestivă)
 - identificarea fistulei ganglio-bronșice, sub forma unui orificiu fistulos înconjurat de burjoni de țesut de granulație, care pot obstrua bronhia. În cazul fistulei ganglio-bronșice, secrețiile aspirate prin fibrobronhoscopie au randament mare de confirmare bacteriologică.
 - identificarea sechelelor locale ce apar după vindecarea procesului acut: stenoze bronșice cicatriceale, bronșiectazii care pot fi sursă de hemoptizii.
- diferențierea de alte situații:
 - atelectazii prin corpi străini aspirați
 - tumori bronșice
- tratamentul unor complicații
 - obstrucția unei bronhii prin cazeum evacuat dintr-o fistulă sau prin țesutul de granulație exuberant peri-fistulos (7-9)

La copil, bronhoscopia presupune o tehnică agresivă și laborioasă, datorită lipsei de cooperare, totuși ea rămâne o metodă suplimentară de diagnostic indispensabilă în unele cazuri.

Fibrobronhoscopia poate genera unele complicații imediate:

- sângerare /epistaxis - 12.5% (8)
- febră - 3.1% (8)
- stridor
- edem subglotic
- bronhospasm
- leziuni ale limbii
- leziuni ale epiglotei, laringelui, corzilor vocale.

Incidente/ Accidente:

- spasm glotic și bronhospasm la vârsta de 2-13 ani (9,10)
- somnolență prelungită și diplopie la vârsta de 12-16 ani.

DE REȚINUT:

- Endoscopia bronșică este utilă mai ales în TB complicată cu fistulă ganglio-bronșică
- În fistula ganglio-bronșică randamentul diagnosticului bacteriologic din aspiratul bronșic este mare
- Fibrobronhoscopia este indispensabilă tratamentului complicațiilor locale: obstrucție bronșică prin dop de cazeum sau țesut de granulație.

8. Investigația biochimică și imunologică

Deși nu au o foarte mare specificitate, cu excepția, eventual, a unor teste imunologice, analizele biochimice și hematologice sunt utile pentru:

- evaluarea caracterului activ sau inactiv al tuberculozei,
- aprecierea eficienței terapeutice (criteriul bacteriologic nefiind ușor de obținut),
- evaluarea unor eventuale efecte secundare ale medicamentelor antituberculoase,
- monitorizarea unor afecțiuni asociate (1-9).

Urmărirea marker-ilor biologici ai inflamației (reactanții de fază acută) arată, ca și în alte boli infecțioase și agresiuni inflamatorii, modificări ale:

- **VSH** poate prezenta valori mari și moderate inițial (5, 34) la peste 52% dintre pacienți (valorile la copii diferinându-se cu vârsta) care scad sub tratament, pe măsură ce boala se remite. Se pare că viteza de sedimentare a leucocitelor, **VSL**, are o valoare orientativă superioară (3, 5);
- **fibrinogenul seric** este, de asemenea, nespecific; poate crește mult peste 300% în formele active, mai ales cavitare și scade lent în cursul tratamentului;
- **proteina C reactivă**, atunci când este pozitivă, poate constitui un element care confirmă activitatea bacilară, dar nu o infirmă prin negativitate (3, 4, 6, 35).

Datorită dificultăților întâmpinate în diagnosticul tuberculozei la copil, se caută noi markeri imunologici care ar putea fi utilizați ca elemente de diferențiere între infecție și îmbolnăvire:

- **Dozarea anticorpilor antimycobacterieni de tip IgG și IgM** (Ag 60IgG, Ag 38kdaIgG, Agkp90IgA) are valoare relativă, putând cel mult constitui argumente de apreciere a caracterului evolutiv al procesului tuberculos. Deși se apreciază că specificitatea unora dintre metodele de depistare poate ajunge până la 80-100%, sensibilitatea lor este interpretabilă, făcând ca aceste teste să piardă din importanță, utilizându-se din ce în ce mai rar (11).
- Studii recente asupra **antigenului MPT64** aplicat în concentrație înaltă sub formă de „patch test” se pare că au putut face diferența între „sănătoși” și „infecțați” (28).
- **Reagenul ESAT6**, în schimb, este prezent numai la *Mt*, nu și la *M. bovis* și BCG, astfel că poate fi utilizat în diagnosticul tuberculozei umane și vaccinal în tuberculoza bovină. Este înalt specific pentru infecția latentă (7, 8, 28, 30, 32).
- Detecția in vitro a **interferonului γ specific** produs de limfocite T sensibilizate de către antigene mycobacteriene (*Testele QuantiFeron și Elispot*) pare să diferențieze infecția latentă de imunizarea BCG, dar nu au oficializare sub vârsta de 17 ani (28, 30-33).

DE REȚINUT:

- Marker-ii hematologici ai inflamației (VSH, fibrinogenul seric, proteina C reactivă) nu au specificitate pentru TB, dar sunt utili în evaluarea caracterului activ sau inactiv al acesteia.
- Depistarea în sângele bolnavilor cu TB a unor anticorpi specifici circulanți are o valoare diagnostică discutabilă. Metoda poate fi ameliorată prin depistarea unor epitopi specifici aflați în curs de cercetare.
- Diagnosticul serologic se utilizează în tuberculoza extrapulmonară, pediatrică, la infecția HIV, în tuberculoza neconfirmată bacteriologic, însă datorită specificității discutabile nu reprezintă o procedură de rutină și nu substituie metodele convenționale.
- Dozarea interferonului γ specific (testele QuantiFeron și Elispot) pare o tehnică promițătoare, însă poziționarea acestor teste în diagnosticul tuberculozei la copil necesită studii suplimentare.

B. Algoritm de diagnostic al tuberculozei primare

Așa cum s-a menționat anterior, și în cazul TB - ca în orice boală infecțioasă cu agent etiologic cunoscut, diagnosticul de certitudine este dat de punerea în evidență a acestuia, dar cum acest lucru este rar posibil la copil (1-21), diagnosticul pozitiv al TB primare trebuie să folosească și alte argumente, după cum urmează:

1. Contextul epidemiologic:

- existența unei surse de infecție TB cunoscută sau suspectată și posibilitatea unui contact intim prelungit sau repetat al copilului cu aceasta; dacă sursa nu este deja cunoscută, depistarea ei face obiectul AE ascendente; o anchetă efectuată corespunzător poate descoperi sursa în cel puțin 80% din situații (4, 5).
- depistarea infecției HIV (fie și în absența simptomatologiei) obligă la verificarea co-existenței infecției TB și reciproc (20, 21).
- existența altor factori de risc care pot favoriza transformarea infecției în boală:
 - rezidenți sau angajați ai unor instituții considerate cu risc (leagăne, centre de plasament, școli corecționale, adăposturi de noapte, spitale de cronici psihici, de dezintoxicare) sau care deserveșc categorii populaționale de risc,
 - copii expuși adulților din categoriile considerate de risc (defavorizați social și economic, etnici, drogați),
 - factori de risc care pot conduce la îmbolnăvirea patentă a celor deja infectați: imunosupreși (inclusiv HIV infectați), infecție TB recentă (sub 2 ani), mai ales la copii sub 5 ani, stări patologice asociate (diabet zaharat, cancer, insuficiență renală, cașexie etc.), antecedente de TB incorect sau incomplet tratată, dependenți de droguri, etc. (20, 21).

2. Testul cutanat tuberculinic pozitiv: în condițiile obligativității vaccinării BCG la naștere, în țara noastră, testul tuberculinic capătă o valoare orientativă interpretabilă în contextul celorlalte criterii de diagnostic. Convențional **se admite că:**

- reacția sub 9 mm semnifică o eventuală alergie post vaccinală BCG (în primii ani după naștere) sau infecție cu mycobacterii netuberculoase;
- reacția moderată, 10-14 mm, semnifică infecția naturală cu *Mt* (mai ales în context epidemiologic);
- reacția intensă, peste 15 mm (hiperergia), cu/fără ulcerării, flictene, nu semnifică tuberculoza activă, ci doar probabilitatea unui risc crescut de activitate lezională;
- absența reacției la tuberculină nu infirmă TB primară, la fel cum reacția pozitivă nu confirmă decât infecția TB, fără a indica gradul de activitate;

- o reacție pozitivă surprinsă la un copil (mai ales sub 5 ani) simptomatic respirator, sau în contact cu o sursă confirmată sau suspectată de TB, ridică suspiciunea tuberculozei și obligă la investigarea în acest sens.

3. Contextul clinic sugestiv:

- tușitor de peste 3 săptămâni, fără altă etiologie confirmată și fără răspuns terapeutic satisfăcător;
- febră sau subfebrilitate și dispnee fără alte cauze;
- deficit ponderal > 10 %;
- apariția kerato-conjunctivitei flictenulare sau a eritemului nodos, adenopatiei periferice;
- la copilul foarte mic se iau în considerare: semne ale compresiei ganglio-bronșice (tirajul sau cornajul) sau hepatosplenomegalia, convulsiile, parezele sau alte semne meningo-encefalitice sugestive pentru diseminările miliare.

4. Aspecte radiologice sugestive:

Aspectul radiologic este cel mai frecvent invocat în diagnosticul tuberculozei copilului. Modificările radiologice, oricât de sugestive ar fi, nu oferă certitudinea diagnostică necesitând a fi analizate în contextul celorlalte date.

Radiografia standard, de față și profil poate pune în evidență:

- elemente ale complexului primar, mai ales adenopatii hilare și mediastinale, paratraheale, unice sau multiple, de obicei asimetrice, în stadii evolutive diferite;
- complicații ale acestora: atelectazii prin compresii bronșice centrale, însoțite de hiperinflație compensatorie și modificări ale poziției normale a mediastinului și cupolelor diafragmatice;
- opacități parenchimatose de tip bronhopneumonic micro sau macronodulare, sistematizate sau nesistematizate;
- eventual, colecții lichidiene pleurale.

5. Examenul bacteriologic este singurul care poate oferi argumentul de certitudine etiologică dar este pozitiv într-un număr redus de cazuri și necesită investigații insistente din aspiratul bronșic sau sucii gastric. Deocamdată, în țara noastră, nu se folosesc de rutină metode mai noi, ultrarapide, de detecție a mycobacteriilor pentru stabilirea diagnosticului de TB la copil.

6. Alte investigații: examenul bronhoscopic poate pune în evidență fistule ganglio-bronșice, țesut de granulație sau obstrucții endo și exogene (10-16,19).

Din cele relatate reiese că de cele mai multe ori diagnosticul de TB la copil trebuie făcut în baza unor criterii de suspiciune sau de probabilitate, ceea ce presupune coroborarea acestora, pentru a se elimina cât mai frecvent erorile de supra sau subdiagnostic.

În Tabelul 5 sunt incluse o serie de criterii ce se iau în discuție pentru diagnosticul de TB la copil. Se recomandă ca diagnosticul de TB să fie acceptat dacă au fost identificate măcar 3 din cele 5 criterii. Chiar și în această situație diagnosticul de TB rămâne tot de „probabilitate”. Singurul criteriu de certitudine este identificarea *Mt* prin cultură.

Tabelul 5 – Criterii de diagnostic în TB copilului (21 modificat)

De probabilitate (oricare 3 din următoarele):
• Contact cu o sursă confirmată sau suspectată de TB
• Simptome și semne de TB persistente ca: tuse, febră, scădere în greutate, astenie, modificări respiratorii, raluri la examenul pulmonar, limfadenopatii
• Test tuberculinic pozitiv (> 10 mm)
• Modificări radiologice ca limfadenopatii sau infiltrate
• Examen histopatologic sugestiv pentru TB
De certitudine:
• Culturi pozitive pentru <i>Mt</i> din aspiratul gastric sau alte produse

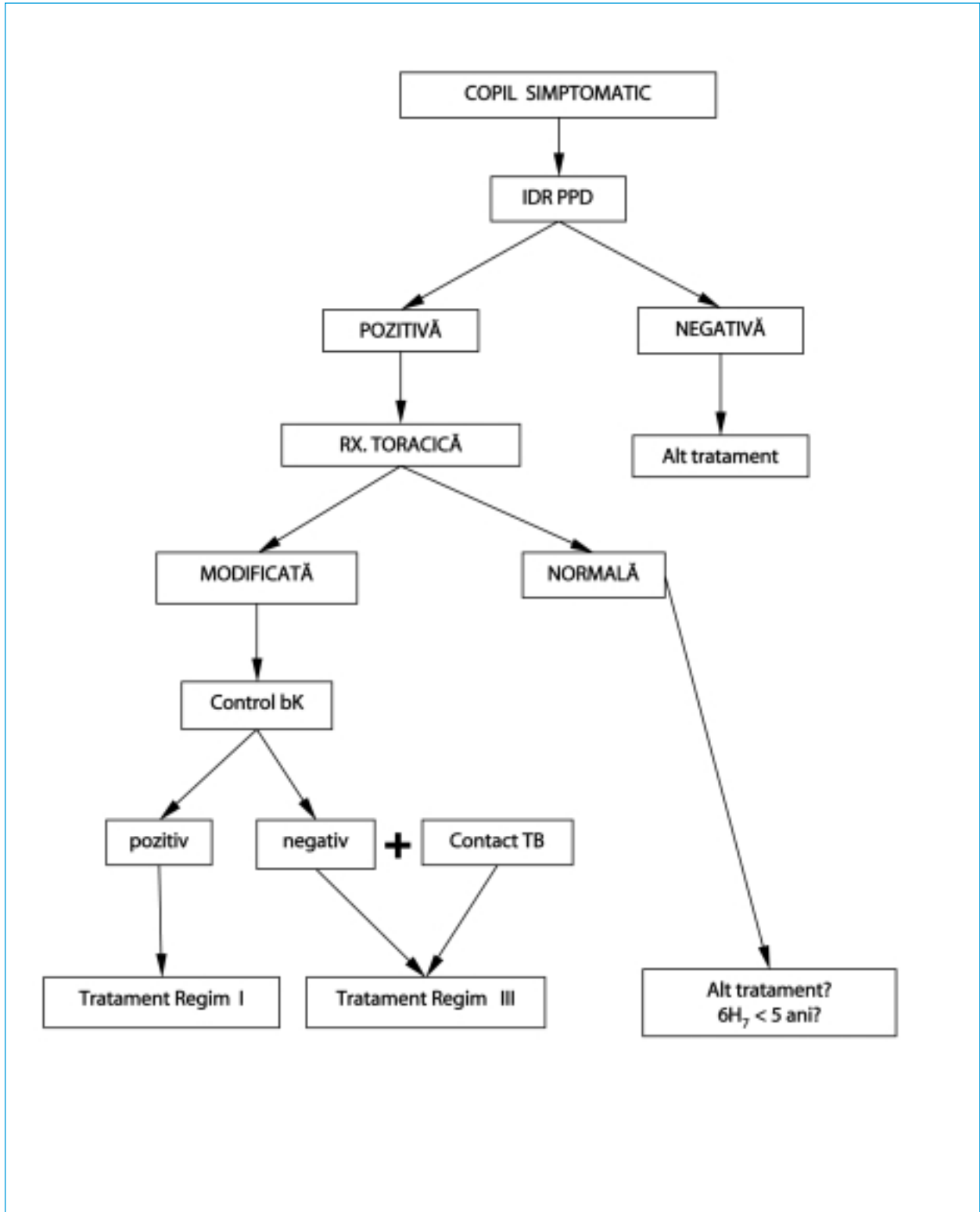
ALGORITM DE DIAGNOSTIC IN TUBERCULOZA COPILULUI

În practică, problema diagnosticului de TB la copil se pune de obicei în două circumstanțe:

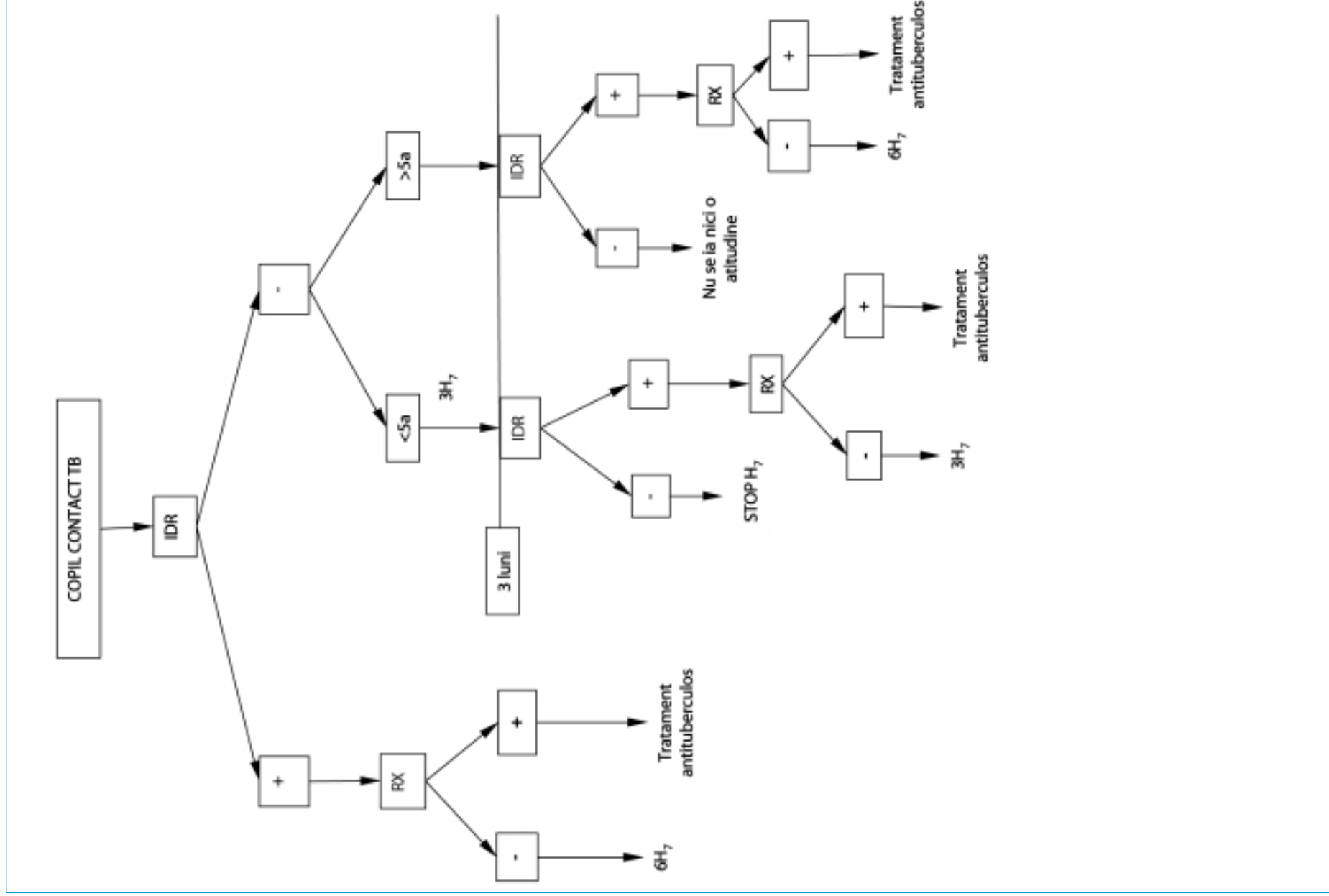
- copil care prezintă simptome ce pun și problema etiologiei tuberculoase și
- copii contacți cu bolnavi de TB.

În aceste situații procesul diagnosticului urmează frecvent pașii ilustrați în algoritmul de mai jos.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ÎN TUBERCULOZA COPILULUI



ALGORITM DE DIAGNOSTIC ÎN TUBERCULOZA COPILULUI (continuare)



C. Primoinfecția tuberculoasă

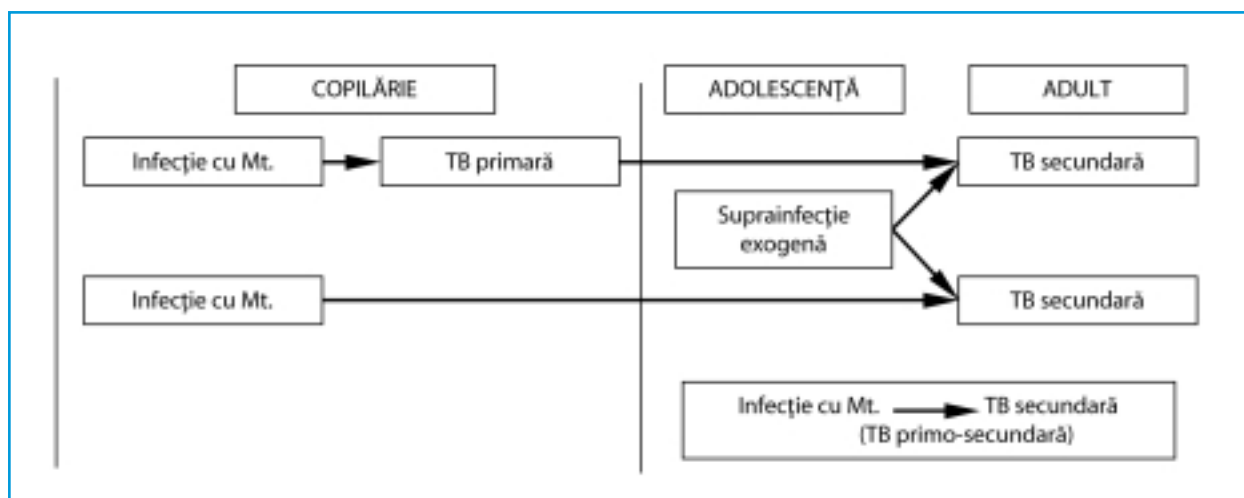
1. Introducere: definiția tuberculozei primare

Interacțiunea dintre organismul indemn și *Mt* rămâne în 70% din situații indiferentă și doar în 30% din situații se soldează cu infectarea organismului. Infecția la rândul ei se menține latentă într-o proporție de peste 90% din cazuri. Mai puțin de 10% se transformă în îmbolnăvire precoce sau tardivă (1-15, 20). Se constituie astfel două entități clinice distincte care diferențiază atitudinea terapeutică și monitorizarea tuberculozei:

- Infecția** cu *Mt* definită prin răspuns tuberculinic pozitiv, fără manifestări clinice, radiologice și bacteriologice;
- Tuberculoză boală**, activă din punct de vedere clinic și/sau bacteriologic/histologic și/sau radiologic (20, 23, 24).

Tuberculoza care apare consecutiv infecției, la persoane neinfectate anterior, este numită **tuberculoză primară**, fiind de obicei apanajul copiilor. Această formă de TB însușește ansamblul modificărilor biologice, anatomo-radiologice, imunologice și eventual clinice provocate și apărute în urma primului contact cu *Mt*. (1-29, 35).

Tuberculoza care apare la distanță de momentul infecției este numită **tuberculoză secundară** și este rezultatul fie al reactivării germenilor care au produs infecția inițială, fie al suprainfecției exogene de la o sursă recentă.



În condițiile scăderii incidenței TB, poate apărea tendința de deplasare a momentului primoinfecției spre vârsta adolescenților (29) și adulților tineri cu tablouri clinico-radiologice de **tuberculoză primo-secundară** (1-29, 35).

Tuberculoza trebuie considerată ca o boală sistemică și nu una strict pulmonară, ea fiind rezultatul unei ecuații cu două variabile: una reprezentată de *Mt* și cealaltă de **gazda umană**, aflate sub influența a doi factori esențiali: 1. *patogenitatea microorganismului* și 2. *capacitatea gazdei de a elimina microorganismul*.

Acești doi factori esențiali pot îmbrăca aspecte diferite, ceea ce explică multiplele posibilități de exprimare a infecției tuberculoase (1, 2, 4, 22, 24).

Diagnosticul tuberculozei și clasificarea cazurilor de tuberculoză au loc în cadrul serviciilor specializate în controlul TB, dar terminologia este valabilă inclusiv pentru serviciile de asistență medicală primară implicate în controlul TB (20, 30-34, 36, 37).

Tuberculoza primară poate îmbrăca diverse forme de severitate în funcție de vârsta copilului, starea sa de imunizare împotriva *Mt*, starea sa nutrițională, asocierea altor maladii precum și importanța contactului infectant. Astfel, infecția TB poate rămâne în stare latentă (primoinfecție ocultă)

sau poate căpăta forme de îmbolnăvire variate: primoinfecția clinic manifestă, forme diseminate severe (miliara și meningita tuberculoasă), forme extrapulmonare (TB ganglionară, pleurezie, TB osoasă, peritonita TB). În cele ce urmează vor fi abordate pe rând aceste situații.

2. Infecția tuberculoasă

Primoinfecția tuberculoasă este consecința interacțiunii dintre organismul indemn și *Mt* și se caracterizează prin apariția și persistența unei reacții tuberculinice pozitive neînsoțite de manifestări clinice, radiologice sau bacteriologice (1-3). Răspunsul pozitiv la tuberculină este asociat de obicei și cu un context epidemiologic, adică contactul copilului cu o sursă eliminatoare de bacili cunoscută, confirmată (1). Primoinfecția nu este o boală și nu trebuie tratată.

Frecvența

Această situație reprezintă 85%-90% din contingentul anual infectat. Diagnosticul este de obicei retrospectiv sau accidental și nu obligă la tratament decât în anumite situații (1, 2, 4).

Persistența bacililor în stare dormantă în leziunile cicatriciale este responsabilă de latența infecției TB pentru zeci de ani (1). Latența bacililor „dormanți” în leziunile sechelare, fapt atestat de persistența îndelungată a hipersensibilității la tuberculină, stă la baza reactivării endogene în condiții de imunosupresie (1). Persistența germenilor în leziunile TB a fost demonstrată chiar și după negativarea prin chimioterapie a culturilor din spută, dar și în țesutul indemn pulmonar care continuă să conțină timp îndelungat ADN bacilar în cantități semnificative (1). ADN-ul mycobacterian este reținut nu numai în macrofage ci și în alte celule fagocitare „nonprofesionale” (1).

Infecția TB latentă, definită prin răspuns pozitiv la tuberculină și aspect radiologic normal, reprezintă rezervorul principal al cazurilor viitoare de TB activă la adult.

Diagnosticul

Diagnosticul este legat de punerea în evidență a virajului tuberculinic, respectiv a pozitivării reacției tuberculinice neurmăte de o TB boală (2, 3).

Nu există un „standard de aur” („*golden standard*”) pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente (3).

Sensibilitatea și specificitatea IDR la tuberculină sunt greu de calculat (3).

Examenul radiologic poate evidenția o imagine toracică normală sau sechele ale primoinfecției (calcificări parenchimatose sau hilare) (3).

Virajul tuberculinic (pozitivarea testului tuberculinic) datorită infecției naturale trebuie diferențiat de virajul postvaccinal, care în condițiile actuale de imunizare, prin vaccin liofilizat, este destul de intens și se menține o perioadă mai îndelungată (2). Reacția tuberculinică a virajului vaccinal are însă o tendință de diminuare de la un an la altul, pe când cea de viraj natural poate prezenta o tendință la creștere (2).

O metodă nouă de diagnostic a infecției latente TB este cea de măsurare in vitro a producției de interferon γ de către limfocitele T sensibilizate de antigene mycobacteriene (Quantiferon-TB-Gold). Testul are o mai mare specificitate și poate discrimina între reacția tuberculinică postvaccinală și cea naturală (1, 5, 6).

Evoluție și prognostic

Aproximativ 90% din indivizii infectați vor rămâne în stadiul de infecție TB latentă, numai 10% din persoanele infectate se vor îmbolnăvi în următorii ani. Cei mai mulți se îmbolnăvesc în primii doi ani de la infecție (2, 7). Oricând în cursul evoluției sale infecția latentă se poate transforma într-o TB primară manifestă, poate da naștere la forme miliare generalizate, aparent primitive sau chiar forme secundare (2).

În momentul constituirii unui viraj tuberculinic nu putem ști dacă el va rămâne biologic ocult sau va lua calea unei TB primare manifeste, benigne sau maligne (2).

Riscul de transformare al infecției în boală depinde de vârsta, statusul nutrițional, statusul bacteriologic al adultului, sursa și intensitatea contactului.

Infecțiile cu **risc crescut** de transformare în boală manifestă sunt:

- Contactii de TB permanent expuși unor infecții repetate și masive (8);
- Convertorii sub 3 ani și cei la pubertate (2, 9): la aproximativ 50% dintre sugarii infectați cu *Mt* infecția se poate transforma în boală în 3-9 luni (1). Evoluția este nefavorabilă spre TB activă în săptămâni sau luni la copilul mic care este și cel mai susceptibil la forme mortale de TB, miliara TB și meningita TB (10, 11);
- Cei co-infecțiați cu HIV (11-13);
- Cei cu boli asociate preexistente și intercurente, ce contribuie prin dezechilibrul metabolic și imunologic al întregului organism: diabet zaharat, ulcer gastro-duodenal, bolile anergizante (tuse convulsivă, rujeolă, gripă, varicelă, hepatită), tratamentele cu cortizon, imunosupresoare, citostatice, radiații, hipo și hipertiroidismul, tulburări hipofizare, spasmofilie, transplant de organe, hemodializa, neoplaziile, parazitozele digestive (1);
- Cei expuși unor factori socio-economici, ecologici, de habitat și alimentari defavorizați.

Tabelul 6 - Ierarhizarea factorilor de risc de a dezvolta TB la infecțiile cu *Mt* (1):

Risc înalt	Risc crescut	Risc scăzut
SIDA Infecția HIV Transplant IRC (hemodializă) Carcinom al capului și gâtului Infecție recentă (<2ani) Leziuni fibronodulare sechelare	Diabet zaharat Subponderalitate (<90% din greutatea ideală) Vârsta la momentul infectării (<5ani)	Infecții fără factori de risc cunoscuți

DE REȚINUT:

- Infecția TB este definită prin reacția pozitivă la tuberculină, contextul epidemiologic pozitiv și absența modificărilor radiologice și clinice.
- Diagnosticul este frecvent retrospectiv și nu obligă la tratament decât în anumite situații.
- Infecția TB latentă reprezintă rezervorul principal al cazurilor viitoare de TB activă la adult.
- Riscul de transformare al infecției în boală depinde de vârsta și statusul nutrițional și iatrogen al copilului, statusul bacteriologic al sursei și intensitatea contactului.

3. Primoinfecția TB manifestă benignă

Această formă este consecința infecției organismului, anterior indemn, cu *Mt* urmată de manifestări clinice, radiologice și eventual bacteriologice sugestive (1).

- **Manifestări clinice:** în această formă tabloul clinic este necaracteristic, de cele mai multe ori copilul fiind asimptomatic. Rar poate fi prezentă o stare subfebrilă, care este pusă pe seama unei infecții respiratorii nespecifice, astenie, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală, tuse (7-9). Aceasta nu are un caracter particular, iar examenul fizic pulmonar nu duce la decelarea unor modificări patologice. Persistența tusei și a celorlalte manifestări clinice enumerate anterior impune efectuarea unei radiografii toracice, iar continuarea pe o perioadă de mai multe săptămâni a unui tratament antibiotic nespecific și simptomatic poate temporiza depistarea precoce a primoinfecției TB (10). Elemente clinice asociate care pot fi argumente valoroase pentru diagnosticul de TB primară sunt kerato-conjunctivita flictenulară sau eritemul nodos.

- **Radiografia toracică** este principala modalitate de depistare a TB primare prin evidențierea elementelor complexului primar (opacitate parenchimotoasă de 3-5 mm însoțită de adenopatie hilară sau mediastinală unilaterală). Examenul radiologic nu poate prevedea de la început modul de evoluție al complexului, acesta putând fi la început foarte zgomotos clinic și după scurt timp să se resoarbă complet fără a lăsa vreo urmă, după cum poate lua o alură gravă de la început până la sfârșit, sau să prezinte un aspect clinico-radiologic benign până într-un moment când datorită unei cauze oarecare evoluția să devină dramatică (2, 3).
- **IDR la PPD** este de cele mai multe ori pozitivă. IDR negativă la un copil simptomatic impune repetarea după 6 săptămâni, când se poate surprinde virajul tuberculinic (16), care confirmă prezența infecției recente cu *Mt.* Interpretarea IDR este grevată de reacția postvaccinală BCG.
- **AE** poate identifica în anturajul copilului un adult cu TB pulmonară activă.
- **Confirmarea bacteriologică** este rară, la circa 10% din cazuri, din aspirat bronșic sau gastric sau spută spontană; bronhoscopia poate fi utilă pentru obiectivarea modificărilor endobronșice date de adenopatia hilară: compresii pe bronhii sau chiar fistulă gangliobronșică (5).

Primoinfecția cu complicații benigne

Această formă clinică apare atunci când complexul primar în evoluție se complică local, dar simptomatologia rămâne moderată. Cele mai importante complicații sunt (6):

- **Congestia perifocală** (procese inflamatorii extensive benigne sau epituberculoze).

Termenul relevă substratul morfologic al leziunii: proces de reacție al organismului în perioada de hipersensibilitate la *Mt* (12). Această complicație ia naștere în urma unor tulburări de ventilație produse de o perforație gangliobronșică, urmată de aspirația unui embolus infectat în teritoriul unei bronhii segmentare și de apariția unei condensări juxtahilare. Clinic, simptomele sunt aceleași: febră joasă, tuse, uneori dispnee, astenie, dar există o discrepanță cu imaginea radiologică extinsă și relativ omogenă. Examenul fizic pune în evidență un sindrom de condensare, iar bronhoscopia este caracteristică datorită semnelor de compresie, stenoză bronșică cu sau fără fistule gangliobronșice. Radiologic condensările pulmonare pot fi observate în oricare segment sau lob sau în segmente sau lobi multipli cu toate că sunt mai des implicați lobii inferiori, lobul mediu și lingula și segmentele anterioare ale lobilor superiori. Opacitățile parenchimotoase sunt de obicei omogene cu marginile imprecis conturate. Dacă opacitatea ajunge la scizură aceasta va avea marginile bine determinate (2, 3). Evoluția sub tratament antituberculos este favorabilă, realizându-se resorbție integrală. Inițierea tardivă a tratamentului sau incorectitudinea lui determină sechele fibroase și dilatații bronșice (15).

- **Pleurezia serofibrinoasă** poate fi o complicație a complexului primar situat subpleural. Ea este interpretată ca o reacție de hipersensibilitate, cu evoluție favorabilă și resorbție integrală și rapidă, chiar și fără un tratament adecvat. Imaginea radiologică însă nu pune diagnosticul de infecție TB, fiind necesară corelarea datelor clinice, epidemiologice și paraclinice. Pleurezia TB este mai frecventă în TB primară decât în cea postprimară. Este o formă comună a tuberculozei adolescentului și a adultului tânăr.
- **Compresia gangliobronșică** poate determina o stenoză importantă care se manifestă clinic prin tuse iritativă, tiraj, cornaj, dispnee, wheezing. Atunci când se instalează și un mecanism de supapă se poate dezvolta un emfizem obstructiv, iar prin obstrucția completă apar atelectazii sistematizate. Datorită unor particularități anatomopatologice, procesul se localizează mai frecvent la nivelul lobului mediu.
- **Fistula gangliobronșică** reprezintă o complicație pornită de la ganglionul cazeificat și fistulizat, dar manifestările majore sunt la nivelul bronhiei. La nivelul adenopatiei se produce un proces de cazeificare care prin lichefiere determină necrozarea bronhiei adiacente și evacuare a cazeumului. Fistula poate fi considerată o complicație sau o evoluție firească spre vindecare a unei mase mari de cazeum. Când întreaga masă a fost evacuată, fistula se închide și totul reintră în normal. Fără un tratament corect procesul se poate relua de mai multe ori (fistula se închide și se redeschide). Radiologic se constată o dinamică vie a imaginii radiologice: conturul masei ganglionare se șterge, devine difuz, dimensiunile scad. Este necesară bronhoscopia, singura capabilă să evidențieze orificiul fistulei (2, 3). Aspiratul bronșic prin fibrobronhoscopie este valoros pentru examenul bacteriologic. La copiii mici deversarea unei cantități mai mari de cazeum poate determina obstrucție acută bronșică, iar la copiii mai mari determină o acutizare sau reapariția tusei.

- **Caverna primară** poate apare la locul unde a fost infiltratul parenchimos, dar este o complicație extrem de rară.

În cele 2 cazuri descrise anterior există probabilitatea mai frecventă de a pune în evidență *Mt* în aspiratul gastric sau bronșic, sau în spută. Uneori o bronhoscopie efectuată la un adult poate evidenția cicatrici de fistule fără ca anamneza să scoată în evidență un episod acut.

Evoluție și prognostic (7, 8): Primoinfecția cu complicații benigne are adesea o evoluție spre normalizare, cu sau fără tratament, cu restabilirea completă, fără sechele radiologice. Complicațiile locale târzii rezultă din instalarea sechelelor:

- Comprimarea sau stenoizarea unei bronhii lobare sau segmentare, de către adenopatie, poate determina obstrucții bronșice cu apariția wheezing-ului și tirajului.
- Bronșiectaziile din zonele mai puțin ventilate se pot suprainfecta sau pot genera hemoptizii.
- Cea mai caracteristică formă de sechelă locală o reprezintă sindromul de lob mediu, caracterizată radiologic prin atelectazie de lob mediu, calcificări hilare, iar clinic prin hemoptizii recurente și supurații.

Primoinfecția cu complicații grave

În cazul copiilor imunodeprimați, în caz de infecție masivă sau la vârste foarte mici, primoinfecția TB poate fi urmată de diseminare masivă pe cale bronhogenă sau hematogenă determinând forme severe de boală (4).

Tuberculozele cazeoase extensive se produc prin diseminare bronhogenă de la nivelul elementelor complexului primar, de obicei prin fistulizare gangliobronșică (14). Radiologic se pun în evidență adenopatii hilare paratraheale sau paraaortice, opacități parenchimotoase cu aspect pneumonic sau bronhopneumonic, cu pierdere de substanță (aspect de miez de pâine), cu multiple caverne recente. Tabloul clinic este de obicei grav cu stare generală alterată, febră neregulată, astenie, inapetență, pierdere ponderală, tuse productivă cu expectorație mucopurulentă. Examenul fizic evidențiază sindroame de condensare uni sau bilaterale, raluri subcrepitante. Frecvent, examenul bacteriologic pentru BK este pozitiv. Evoluția este gravă dar un tratament corect poate determina regresia rapidă și frecvent totală a leziunilor, pe când tratamentul introdus tardiv și/sau incorect determină evoluția rapid fatală (13).

Diseminarea hematogenă cu punct de plecare de la elementele complexului primar poate conduce la două forme severe de boală, care continuă să reprezinte principala cauză de mortalitate prin TB la sugar și copilul mic, TB miliară și meningita TB, abordate în capitole separate.

DE REȚINUT (11):

- Primoinfecția manifestă este reprezentată de tuberculoza boală, care asociază la reacția PPD manifestări clinice și radiologice compatibile.
- Elemente radiologice sugestive:
 - adenopatie hilară și opacități parenchimotoase homolaterale
 - aspectul radiologic al tuberculozei post primare este heterogen: cavități în segmentul apical și posterior al lobilor superiori și în segmentul superior al lobilor inferiori. Adenopatia este rară.
- Elemente clinice sugestive: tuse persistentă de peste trei săptămâni, scădere ponderală, subfebrilități, eritem nodos, iar la copilul foarte mic se iau în considerație tirajul, hepatosplenomegalia, convulsiile tonico-clonice, parezele, sugestive pentru diseminare miliară.
- IDR pozitiv la tuberculină la un copil nevaccinat BCG sau evidențierea unui viraj tuberculinic recent
- Examen bacteriologic pozitiv în caz de fistule gangliobronșice datorită faptului că majoritatea celorlalte forme sunt paucibacilare. Criteriul bacteriologic are valoare redusă în diagnosticul primoinfecției TB la copil.
- Bronhoscopia contribuie la diagnostic în formele cu fistulă gangliobronșică.

4. Pleurezia tuberculoasă

Introducere

Pleurezia tuberculoasă este consecința infecției cu *Mt* a spațiului pleural, cu acumulare de lichid la acest nivel.

Este o entitate rar întâlnită sub vârsta de 5 ani, fiind mai frecventă la adolescent și adultul tânăr (1-3).

Pleurezia este considerată, ca frecvență, a doua formă de TB extrapulmonară după adenopatia TB (1). Ea complică TB pulmonară la 2-38% dintre copii (1-7). De cele mai multe ori determinarea pleurală survine la 6-12 săptămâni după infecția primară (8).

Deși evoluția în sine a pleureziei este benignă, cu resorbție spontană în cele mai multe cazuri, diagnosticul corect și terapia precoce sunt importante deoarece subiecții netratați au un risc semnificativ crescut pentru reactivarea bolii pulmonare.

Există două varietăți de afectare pleurală în cadrul infecției TB: pleurezia exudativă și empiemul.

Pleurezia exudativă se dezvoltă precoce în evoluția infecției TB, în condițiile în care câteva bacterii ajung și în spațiul pleural prin unul din următoarele mecanisme:

- ruptura unui focar subpleural
- pe cale limfohematogenă
- diseminare de vecinătate de la un ganglion sau de la o vertebră afectată de infecția TB.

În spațiul pleural, microorganismul produce un răspuns de tip hipersensibilitate întârziată prin imunitate mediată celular, având drept consecință acumulare de lichid de tip exudat (9, 10). Frecvent, această formă de TB pleurală este asimptomatică. La unii copii pleurezia TB se manifestă prin febră și durere toracică (11).

Empiemul tuberculos este mult mai rar în comparație cu pleurezia exudativă. Acesta se dezvoltă tardiv în evoluția infecției specifice și rezultă prin invadarea spațiului pleural de către un număr mare de microorganisme care ajung la acest nivel prin ruptura unei caverne sau printr-o fistulă bronhopleurală (12).

Evaluare clinică

Revărsatul pleural TB este, cel mai frecvent, unilateral și în cantitate mică sau medie, mai rar masivă (1, 2, 4, 13, 14).

Relativ frecvent, pleurezia TB nu este diagnosticată și se rezolvă spontan. Uneori boala este simptomatică; debutul poate fi acut la 2/3 din cazuri.

Tabloul clinic se manifestă prin modificări generale (febră și stare generală alterată) și manifestări locale (durere toracică, tuse neproductivă). Dacă revărsatul pleural este abundent, tabloul clinic include: dispnee, matitate la percuție, diminuarea/abolirea murmurului vezicular.

Evaluare paraclinică

Intradermoreacția la PPD este pozitivă la mai mult de 75% dintre bolnavi (1, 14-17), dar poate fi și negativă, ceea ce nu permite excluderea etiologiei bacilare numai pe acest criteriu.

Lichidul pleural obținut prin toracocenteză este serocitrin. Concentrația proteinelor este >3 g% (14, 19, 20),¹ concentrația de glucoză este < 0,60 g/l (18, 20). Numărul de leucocite este >1000/mm³; citologia lichidului pleural evidențiază preponderența limfocitelor (>50%) dar, uneori, în stadii incipiente, pot predomina neutrofilele (17, 18). Microscopia directă pentru BK este de obicei negativă. Culturile pun în evidență bacilul tuberculozei la 12-30% dintre bolnavi (9, 16, 18, 21-23).

Unele metode noi pot contribui la formularea diagnosticului de pleurezie TB:

- Creșterea concentrației ADA (adenozin-dezaminaza) în lichidul pleural (≥ 40 U/L cu metoda Giusti) este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100% (14, 24-31). ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special a limfocitelor T. ADA ar putea fi un marker al imunității mediate celular, implicată în reacția de hipersensibilitate întârziată.

¹Când nivelul proteinelor în lichidul pleural are valori apropiate de 3g/100 ml diferențierea dintre transudat și exudat este posibilă în funcție de criteriile Light (13). Lichidul pleural este exudat dacă sunt prezente unul sau mai multe din următoarele criterii:

- raportul proteine lichid pleural/ proteine serice > 0,5;
- raportul LDH lichid pleural/ LDH seric > 0,6;
- LDH pleural mai mare cu 2/3 în raport cu limita superioară înregistrată în ser.

- Creșterea interferonului γ în lichidul pleural are o sensibilitate bună (89-99%) pentru diagnosticul de pleurezie TB (14, 32). Nu sunt suficiente studiile despre valoarea acestui test pentru diagnostic și metoda este costisitoare.
- PCR (Polymerase chain reaction) are sensibilitate redusă (42-81%) pentru diagnostic și este costisitoare (17, 33-35).

Puncția biopsie pleurală este metoda cea mai valoroasă pentru precizarea diagnosticului de pleurezie TB (16, 20, 36-38). Prin biopsie pleurală se obține un fragment de pleură parietală, care prelucrat histopatologic și bacteriologic poate oferi frecvent certitudinea etiologiei TB (41, 45). Culturile din țesutul prelevat prin biopsie evidențiază agentul patogen la 60% din probe (1). La peste 70% din cazuri examenul histologic din fragmentul pleural prelevat prin puncție evidențiază granuloame cu celule gigante Langhans, celule epitelioid și limfocite.

Puncția biopsie pleurală este *contraindicată* la bolnavii cu diateze hemoragice (39, 40, 47); de aceea, prealabil puncției, se evaluează hemostaza.

Tehnica puncției biopsie pleurală: la copilul mare, puncția se realizează cu pacientul așezat, cu coatele pe speteaza scaunului. Copilul de vârstă mică este ținut cu spatele către operator și imobilizat de un ajutor. Locul ales pentru puncție (în plină matitate lichidiană) este antiseptizat cu alcool; se practică anestezie locală cu xilină 1%, strat cu strat, pătrunzând cu acul perpendicular pe torace, razant cu marginea superioară a coastei care delimitează inferior spațiul intercostal respectiv. După efectuarea unei mici breșe la nivelul pielii, se introduce acul de biopsie pleurală până când vârful acestuia depășește pleura parietală (39, 40). Modalitatea de prelevare a fragmentului de pleură diferă de la ac la ac, fiind folosite truse speciale: Abrams, Cope, Vim-Silverman și, în România, acul Stoicescu-Bercea, care este prezentat în figura de mai jos.

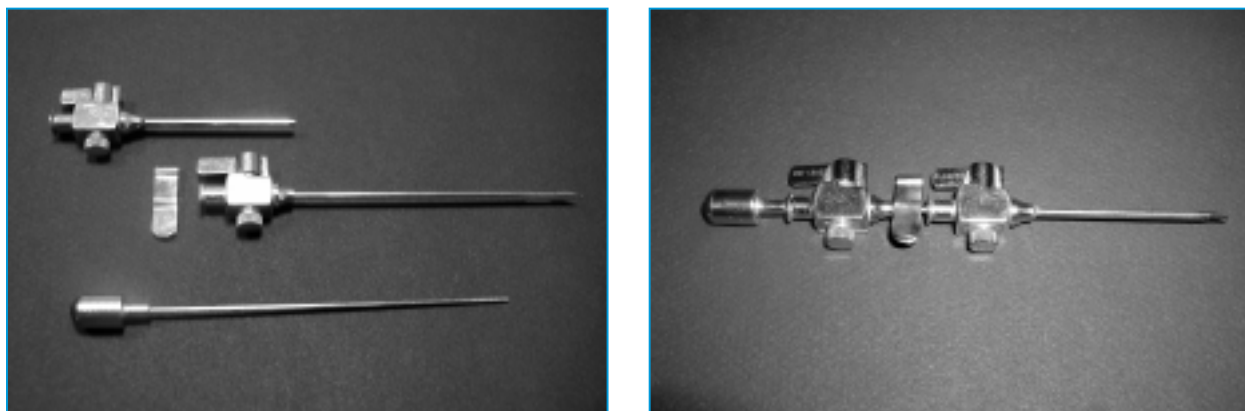


Figura 11 –Ac pentru puncție bioptică pleurală (Stoicescu-Bercea)

Majoritatea acelor sunt prevăzute cu sisteme asemănătoare de prelevare a țesutului pleural. Unele ace de biopsie au, de asemenea, robinete care permit blocarea absorbției aerului în cavitatea pleurală și drenarea lichidului prin aspirație. După verificarea poziției vârfului acului în cavitatea pleurală, se procedează la retragerea acului până când orificiul lateral al extremității distale a acestuia ajunge la nivelul peretelui toracic și medicul întâmpină rezistență la retragerea sa. Prin manevrarea acului-cuțit (ghilotină) se recoltează fragmentul de țesut pleural parietal, care are cca 2-3 mm diametru. La bolnavii cu pleurezie TB, culturile din fragmentele de pleură triturată evidențiază *Mt* la o proporție însemnată de cazuri, dar care nu depășește 30-40%. Examenul histopatologic din fragmentul pleural prelevat prin biopsie evidențiază foliculi tuberculoși, de obicei cazeificați la aproximativ 70 - 80% din cazuri (43-45, 48).

Complicațiile sunt rare (1-2% din cazuri): pneumotorax (46), hemoragie pleurală prin ruperea arterei intercostale sau lezarea vaselor de neo-formație (48), emfizem subcutanat (44), sincopă vagală (în special la tinerii anxioși și emotivi) (42), infecție secundară a lichidului pleural (48).

Când puncția bioptică a rămas fără rezultat sau nu a putut fi efectuată, prelevarea de fragmente pleurale prin *toracoscopie video-asistată* poate asigura diagnosticul în condiții superioare, întrucât obținerea fragmentelor se face prin vizualizare directă. Aceasta pune în evidență granuloame miliare alb gălbui pe suprafața pleurei, mai evidente la apex (49, 50).

Prin combinarea examinării lichidului pleural (citologie, frotiu și culturi) și prin biopsie pleurală (examen histologic și culturi) diagnosticul de pleurezie TB este posibil la 80-90% dintre pacienți (21, 51-55).

Diagnosticul imagistic

Radiografia toracică standard în pleurezia TB nu aduce informații utile diagnosticului etiologic, deoarece de obicei nu sunt vizibile leziuni la nivelul parenchimului pulmonar (56).

De cele mai multe ori revărsatul pleural este unilateral, de volum variabil. Când cantitatea de lichid este mică, *ultrasonografia* este superioară radiografiei standard în estimarea volumului lichidian și în ghidarea toracocentezei (57, 58).

Tomografia computerizată evidențiază la majoritatea cazurilor: îngroșarea pleurei, infiltrate parenchimatose pulmonare, zone de atelectazie și adenopatie hilară sau mediastinală. Această investigație nu este indicată sistematic, practicându-se doar la cazurile de pleurezie tuberculoasă complicată (59).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul etiologic de certitudine al pleureziei TB la copil este dificil deoarece:

- 1/4 din bolnavi au IDR-PPD negativ (9)
- rezultatele bacteriologice sunt pozitive în proporție redusă < 25% (60)
- fără tratament pleurezia tuberculoasă se rezolvă de cele mai multe ori spontan (61)
- practicarea puncției bioptice pleurale nu se face pe scară suficient de largă.

Diagnosticul de pleurezie tuberculoasă se poate formula dacă la prezența de lichid în cavitatea pleurală se adaugă unul dintre următoarele criterii (1):

- a. culturi pozitive pentru BK pe frotiu din spută, aspirat gastric, lichid pleural sau țesut pleural obținut prin biopsie;
- b. țesutul pleural obținut prin biopsie evidențiază aspect de granulom epitelioid (folicul tuberculos);

În cazul în care la lichidul pleural se adaugă unul dintre criteriile c sau d, pleurezia poate fi socotită probabil tuberculoasă:

- c. IDR-PPD pozitiv și cel puțin una din următoarele modificări: limfocitele în lichidul pleural > 50%, lichid pleural cu caracter de exudat (proteine > 3g% sau LDH > 200 U/L) sau concentrație crescută de adenzin-dezaminază (> 40U/L);
- d. dispariția radiologică a lichidului pleural în urma tratamentului antituberculos.

Diagnostic diferențial (Tabelul 7)

Acesta trebuie făcut cu alte cauze de revărsat pleural serocitrin și cu caractere de exudat:

- pleurezii de cauză infecțioasă netuberculoasă (bacteriene sau virale);
- revărsate pleurale asociate supurațiilor subdiafragmatice;
- pleureziile din bolile de colagen (reumatism articular acut, lupus eritematos sistemic);
- pleurezii neoplazice.

Tabelul 7 - Elemente de diagnostic diferențial al pleureziei tuberculoase

Tip revărsat pleural		Elemente de diagnostic diferențial			
		Citologie lichid pleural	Bacteriologie lichid pleural	Biopsie pleurală	Examene speciale
Transudat (insuficiență cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic, etc.) Proteine < 3 g/dl Prot pl/prot sg < 0,5 LDH pl < 200 u/l LDH pl/ LDH sg < 0,6		Lichid paucicelular	Lichid steril (nu este indicată)	Non diagnostică	Echografie cord ș.a.
Exudat Proteine > 3 g/dl Prot pl/prot sg > 0,5 LDH pl > 200 u/l LDH pl/LDH sg > 0,6	Tuberculoză	> 50% Ly	identif <i>Mt</i>	granuloame specifice	ADA pl > 40 u/l
	Para-pneumonic	predom. PMN	± floră nespecifică	non-diagnostică	ex.bact.spută
	Viral	predom Ly	lichid steril	non-diagnostică	serologie pozitivă
	Din supurații subdiafragm.	predom. PMN	lichid steril	non-diagnostică	echo abdomen, CT abdomen
	Boli colagen	nespecifică	lichid steril	± specifică (elemente de vasculită)	serologie pozitivă (RAA, LES)
	Pleurezie neoplazică	citologie tumorală	lichid steril	infiltrație neoplazică	markeri tumoral

ADA = adenzin-dezaminaza, Ly = limfocite, PMN = polinucleare neutrofile, RAA = reumatism articular acut, LES = lupus eritematos sistemic, CT = tomografie computerizată, LDH = lactic-dehidrogenaza

DE REȚINUT:

- Pleurezia TB este deseori asimptomatică și nu este diagnosticată. La bolnavul simptomatic boala se manifestă prin febră, durere toracică și tuse.
- IDR-PPD este pozitivă la > 75% dintre bolnavii cu pleurezie TB; reacția negativă nu poate exclude însă diagnosticul de TB.
- Toracocenteza în scop diagnostic este obligatorie la orice bolnav la care se suspectează pleurezie TB. Lichidul pleural este un exudat în care predomină limfocitele (> 50%). Microscopia directă este de obicei negativă, iar culturile pun în evidență *Mt* doar la 12-30% din pacienți. Valorile crescute ale adenzin-dezaminazei (≥ 40 U/L) sunt predictibile pentru etiologia tuberculoasă a pleureziei.
- Puncția biopsie pleurală este metoda de elecție pentru diagnosticul de pleurezie TB. Examenul histologic evidențiază granuloame cazeoase la peste 70% din cazuri.
- Asocierea rezultatelor oferite de analiza lichidului pleural și a țesutului pleural obținut prin biopsie crește acuratețea diagnosticului.

5. Tuberculoza miliară

La toți bolnavii cu infecție tuberculoasă în perioada de incubație, *Mt* din complexul primar **diseminează limfohematogen** la distanță în diferite organe: ficat, splină, plămân etc.

Tabloul clinic produs de diseminarea limfohematogenă depinde de răspunsul imun al gazdei și de virulența și cantitatea bacililor eliberați (1). Diseminarea limfohematogenă se poate manifesta prin două scenarii clinice:

1. *diseminarea limfohematogenă ocultă (miliara rece)*: situația cea mai frecventă, reprezintă infecția tuberculoasă asimptomatică; uneori, leziunile metastatice se pot dezvolta după luni sau ani față de infecția inițială (2);

2. *tuberculoza miliară*

Tuberculoza miliară se produce în condițiile în care o cantitate mare de bacili tuberculoși se eliberează în torentul sanguin producând leziuni în două sau mai multe organe, leziuni care pot progresa spre necroză și cazeificare. Tuberculoza miliară este o boală sistemică.

Factorii de risc pentru tuberculoza miliară sunt: malnutriția, rujeola, varicela, HIV, corticoterapia de durată, terapia imunosupresoare, standardul socio-economic scăzut (4, 6, 8).

De cele mai multe ori, ea este o complicație precoce a infecției primare, care survine în primele 3-6 luni după infecția inițială. Această formă de TB este mai frecventă la sugar și copilul mic. Rar, poate să apară la adolescent și la adultul vârstnic, situație în care diseminarea se produce dintr-o leziune primară pulmonară „vindecată”.

Procentul de TB miliară din totalitatea formelor de TB pediatrică variază mult de la un autor la altul, între 0,96%-8,3% (3-6). La copil, tuberculoza miliară se întâlnește cu predilecție în primii 3 ani de viață (6).

Modificările anatomopatologice diferă în funcție de susceptibilitatea țesuturilor la baciliile tuberculozei. *Mt* stimulează dezvoltarea la nivelul țesuturilor a foliculilor TB cu dimensiuni cuprinse între 2 mm și câțiva centimetri, în funcție de organul afectat. Tuberculii sunt mai mari și mai numeroși în plămân, splină, ficat și măduva osoasă și de dimensiuni mai mici în miocard, pancreas și creier.

Tabloul clinic depinde de intensitatea diseminării *Mt*.

Rareori **debutul** este brusc, cu tablou clinic sever, dezvoltat în câteva zile. Cel mai frecvent, debutul este subacut și se manifestă prin inapetență, pierdere ponderală, febră, alterarea stării generale (4, 6-8). În perioada de debut examenul obiectiv nu pune de, obicei, în evidență modificări. În decurs de câteva săptămâni poate să apară hepatosplenomegalia și adenopatia generalizată (4, 6-8). Aceste semne și simptome evoluează și sunt prezente, de obicei, cu câteva săptămâni înaintea precizării diagnosticului.

Simptomele și semnele întâlnite în cursul dezvoltării miliarei tuberculoase sunt cel mai frecvent tuse și febră, pierdere în greutate, inapetență, diaree și vărsături, dispnee, transpirații nocturne, hepatomegalie, splenomegalie, adenopatie, meningită (6, 8).

Meningita tuberculoasă este prezentă la bolnavii cu TB miliară în proporție variabilă: 19% - 47% (4, 6, 7, 9).

Elemente de diagnostic și investigații complementare

Context epidemiologic sugestiv – anamneza pune în evidență contactul cu un adult cu TB în 35-70% din cazuri (4, 6, 8, 10). Procentul real al contactelor este însă mult mai mare.

Intradermoreacția la tuberculină efectuată în stadiile precoce ale tuberculozei miliare poate fi negativă (în 32-74% din cazuri, în funcție de autor) (4, 6-8, 11). Asocierea dintre anergia la tuberculină și severitatea infecției tuberculoase este bine cunoscută (9). Incidența crescută a anergiei la tuberculină ar fi datorată severității bolii sau unor erori de tehnică de testare (8). **Prin urmare IDR la tuberculină negativă nu exclude diagnosticul de TB miliară.** Majoritatea copiilor cu intradermoreacție negativă la tuberculină devin pozitivi pe parcursul evoluției bolii, concomitent cu ameliorarea clinică obținută prin tratament (6-8).

O posibilă explicație pentru care tuberculoza miliară se poate dezvolta și la copiii vaccinați este expunerea constantă de lungă durată a acestora la o sursă domiciliară (6).

Radiografia toracică standard poate fi normală în primele săptămâni de evoluție deoarece leziunile miliare au dimensiuni foarte mici.

În decursul primelor 3-4 săptămâni după debut, radiografia toracică pune în evidență micronoduli bine conturați, cu dimensiunea de 2-4 mm, diseminați în ambele câmpuri pulmonare. Pot fi vizibile radiologic și alte modificări ale tuberculozei primare - adenopatie hilară sau mediastinală, în proporție variabilă (6, 11).

Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă poate pune în evidență noduli de dimensiuni foarte mici la nivelul parenchimului pulmonar, pe care radiografia toracică standard nu-i evidențiază întotdeauna (12).

Examenul fundului de ochi poate pune în evidență tuberculi coroidieni. Diferitele studii menționează valori foarte diferite (5%-87%) pentru incidența tuberculelor coroidieni la copilul cu miliară TB (8, 13).

Testele funcționale hepatice pot fi modificate prin afectarea hepatică simultană. Se înregistrează valori crescute pentru nivelul seric al bilirubinei, aspartat aminotransferazei și alanin aminotransferazei (6).

Biopsia hepatică și ganglionară pot indica modificări histologice compatibile cu diagnosticul de TB. Culturile din fragmentele obținute prin biopsie sunt deseori pozitive.

Mt se poate dezvolta pe mediile de cultură din diferitele produse patologice prelevate: aspirat gastric, LCR, spută, aspirat bronșic obținut prin bronhoscopie, urină, măduvă osoasă, fragment de ficat sau ganglion obținute prin biopsie.

Diagnostic

Tabloul clinic inițial este nespecific, putând fi pus pe seama altor infecții respiratorii.

Diagnosticul de TB miliară trebuie suspectat la orice copil cu febră prelungită de etiologie necunoscută, staționare sau scădere în greutate, tuse persistentă nonresponsivă la tratament, contact cu bolnav de TB și modificare radiologică sugestivă.

Puncția lombară și examenul fundului de ochi sunt obligatorii la orice copil cu TB miliară, deoarece se pot asocia localizări și la nivel meningeal și/sau ocular.

DE REȚINUT:

- Modificările clinice ale tuberculozei miliare sunt nespecifice: febră, tuse, inapetență, scădere în greutate, hepatomegalie, splenomegalie, adenopatie.
- Meningita TB este prezentă în proporție variabilă (19%-37%) și reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.
- IDR-PPD poate fi negativ în stadiile inițiale de evoluție ale tuberculozei miliare și în formele grave de boală.
- Deși radiografia toracică standard reprezintă principalul criteriu de diagnostic, în stadiile inițiale ale bolii aspectul radiologic poate fi normal.
- Mt poate fi pus în evidență în aspiratul gastric, spută, LCR, urină, măduva osoasă, fragment de țesut hepatic sau ganglionar obținut prin biopsie. Confirmarea bacteriologică este greu de obținut la copil.
- Puncția lombară și examenul fundului de ochi se impun la orice copil cu tuberculoză miliară.
- Diagnosticul de miliară TB necesită coroborarea datelor clinice cu cele epidemiologice, imunologice (IDR-PPD), bacteriologice și histologice.

7. Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă sau meningoencefalita TB este inflamația acută produsă de localizarea *Mt* la nivelul meningelui, straturilor cerebrale superficiale și al plexurilor coroide (1).

Incidența meningitei tuberculoase la copii este un important indicator al evoluției endemiei tuberculoase (2).

S-a dovedit că între numărul de cazuri de meningită raportate la grupa de vârstă 0-4 ani și riscul anual de infecție există un raport constant; s-a stabilit o corelație cu prevalența surselor de infecție bacilară (3).

Etiopatogenie

Localizarea *Mt* pe meninge și encefal este urmarea unei diseminări hematogene, care apare curând după primoinfecție în perioada de formare a complexului primar în primele 6 luni sau rar, diseminarea se face mai târziu, având originea în leziunile diferitelor organe intra- sau extratoracice. Stimulii care determină redeșteptarea focarelor latente depind de imunocompetența gazdei (4).

Leziunile meningeale sunt multiple, difuze, cu embolizare la nivelul vaselor mici corticale (5, 6). Leziunile de la nivelul plexurilor coroide și ale meningelor produc hipertensiunea LCR și dilatarea ventriculilor (3, 8). Leziunile de arahnoidită sunt responsabile de alterările traseelor nervoase (11).

Simptomatologie

La copilul mic simptomele sunt nespecifice și necaracteristice.

Faza de debut – poate fi insidioasă, cu febră, vărsături, constipație sau diaree, apar apoi modificări de comportament, cefalee, somnolență, inapetență, iar obiectiv se constată sindromul meningian cu redoare de ceafă și semnele Kerning, Brudzinski prezente (4).

Faza de stare – simptomele se accentuează și apar:

- fotofobie,
- hipersomnie,
- tulburări psihice,
- convulsii de tip Jacksonian (24%),
- paralizii ale membrelor,
- paralizii de nervi cranieni, cu strabism și diplopie,
- tulburări sfincteriene (9),
- sindrom de hipertensiune intracraniană: vărsături, convulsii, tulburări de puls, bombarea fontanelii.

La copilul mare

Faza de debut: apetit scăzut, curbă ponderală staționară sau descendentă, stare subfebrilă, modificări de caracter și comportament: iritabilitate, cu perioade de afectivitate și indiferență.

Faza de stare – semne de iritație meningeală, cefalee intensă și tenace, dureri musculare și articulare. Semne meningeale prezente – semne de hipertensiune intracraniană: vărsături, tulburări de ritm respirator, somnolență profundă cu privire fixă și pupile dilatate (10).

Contracturile pot fi scoase în evidență prin următoarele semne:

- semnul de rigiditate al cefei = tentativa de a flecta capul pe trunchi nu reușește;
- semnul Brudzinski = tentativa de a flecta capul pe trunchi declanșează o flectare a gambelor pe coapse;
- semnul Kerning I = tentativa de a flecta trunchiul pe bazin determină flectarea gambelor;
- semnul Kerning II = tentativa de a flecta pe bazin membrele inferioare în extensie determină flexiunea lor. (11)

Context epidemiologic

- contact de TB în familie sau anturaj.
- formele diseminate și cazeificante la copilul mic;
- orice formă de TB primară care prezintă intercurrent o boală anergizantă;
- orice formă de TB care evoluează sub tratament cu sindrom febril (4, 12, 32);

Elemente de laborator

- **Lichidul cefalorahidian (LCR)** obținut prin puncție lombară sau suboccipitală: aspect clar, apă de stâncă în 67% din cazuri, ușor opalescent (blocaj medular), presiune crescută.
 - Celule între 200-500/mm³, inițial crescute celulele neutrofile; la 72 de ore predomină limfocitele adulte în proporție de 80-90% și polinucleare neutrofile intacte și nealterate 10-15% (13).
 - Albumina crescută, peste 100 mg% (când depășește 3 gr% – suspect blocaj medular) (3, 14);
 - Reacția Pandy – intens pozitivă;
 - Lăsat în eprubetă timp de 16-24 de ore, LCR formează vâl fin (3, 11);
 - Glicorahie – scăzută la 90% din cazuri (mai mică de 30 mg%).
 - Clorurorahie – scăzută la mai puțin de 500 mg%: menținerea constant scăzută sub tratament semnifică un prognostic prost. Scăzută frecvent în cazurile care evoluează cu vărsături (9).

Evoluția modificărilor cito-chimice ale LCR

- cu cât se normalizează mai repede cu atât diagnosticul de meningită tuberculoasă este mai puțin probabil (6);
- persistența îndelungată a modificărilor patologice cito-bio-chimice este un indiciu prețios în favoarea etiologiei tuberculoase a meningitei (17).

• Examen bacteriologic

Examenul microscopic în LCR pentru *Mt* este pozitiv în aproximativ 10% din cazuri.

Cultura este pozitivă din LCR în proporție care variază în 12-80% din cazuri (3, 6, 15)

Sunt utile o serie de metode care să asigure un diagnostic cât mai precoce prin analiza LCR:

- identificarea mycobacteriilor prin tehnici cromatografice (16);
- determinarea TNF α (17);
- testul ATP – bioluminescenței (16);
- detecția antigenelor specifice ale mycobacteriilor;
- reacția de polimerizare în lanț (PCR) pozitivă în 70% din cazuri (16);
- detecția anticorpilor specifici, anti-antigene mycobacteriene (17);
- determinarea activității adenzin-dezaminazei în LCR (peste 15 ui/l) (18).

Alte investigații:

- **Radiografia toracelui** poate fi normală sau se poate pune în evidență prezența unor imagini care sugerează elemente ale primoinfecției ca: adenopatii hilare, forme extensiv inflamatorii sau miliare (30% din cazuri) (9, 19).
 - **Examenul fundului de ochi** este dificil la copilul mic, util la adolescenți – poate evidenția tuberculi coroidieni caracteristici sau stază papilară, atrofie optică, edem papilar (1).
 - **Testul cutanat tuberculinic** este pozitiv în 60% din cazuri, negativ în formele grave (anergie în 40% cazuri) (11). În cazul infecției HIV, meningita tuberculoasă apare în fazele tardive ale imunodepresiei, atunci când numărul de limfocite CD4 este mai mic de 100/mm³ (20).
 - **Tomografia computerizată toracică** este utilă pentru diagnosticul precoce, putând pune în evidență modificări sugestive invizibile pe radiografia clasică. Este de asemenea utilă în monitorizarea și evaluarea răspunsului terapeutic (1, 21). Tomografia computerizată cerebrală evidențiază hidrocefalie la 75% din copiii cu meningită (6, 22). Tuberculomul cerebral la copil reflectă un răspuns imunologic activ și poate fi prezent în 17% din cazuri (6, 23, 24).
 - **Rezonanța magnetică** poate evidenția modificări meningiene bazilare, infarctizare, edemul cerebral cât și apariția hidrocefaliei și a tuberculomului cerebral (22, 25, 26).
- Tomografia computerizată și rezonanța magnetică pot aduce argumente în diferențierea meningitei tuberculoase de cea virală, piogenă, fungică (27, 28).**

Exudatul bazal, arterita necrozantă sau obliterantă, infarctul cerebral sunt mai frecvente la copil decât la adulți (6, 29).

Diagnosticul diferențial al meningitei tuberculoase, atunci când lipsesc alte elemente epidemiologice, clinico-radiologice, se bazează în mare măsură pe caracteristicile lichidului cefalorahidian (Tabelul 8)

Tabelul 8 – Criterii de diagnostic diferențial al meningitelor cu lichid clar la copil (32)

Etiologie	Presiune mm H₂O	Celule/mm³	Proteine mg%	Glicorahie mg%/ml	Examen bacteriologic
LCR normal	70-200	0-5 limf.	20-45	50-75	-
Tuberculoză	Crescută	50-500 limf.	45-500	0-45	Examen direct negativ Culturi pozitive la 12-30%
Virale	Normală sau crescută	0-2000 limf.	Normale sau crescute	45-100	Negativ
Bacteriene insuficient tratate	Crescută	500-2000 limf. polinucleare alterate	50-1000	0-45	Germeți la ex. direct și cultură
Meningococ	Crescută	200-500 polinucleare alterate	Normale	Normală	Sediment meningococ intra- și extracelular
Meningite aseptice, traumatisme abcese și tromboză	Normală	Crescute	Normale sau crescute	Normală	Negativ
Toxoplasmoză congenitală	Crescută	50-500 monocite	Crescute	Normală sau crescută	Serologie pozitivă
Comă diabetică	Normală	Normale sau crescute	Normale	Crescută	-
Meningisme	Normală	Normale	Normale sau crescute	Normală	Negativ
Sifilis	Crescută	10-500 limf.	45-400	15-75	Serologie pozitivă
Scleroză multiplă	Normală sau crescută	Normale sau crescute	Normale sau crescute	Normală	Gamaglobuline crescute

Prognostic

Prognosticul depinde de: starea generală de la internare, precocitatea diagnosticului, vârstă, de alte localizări, asocieri morbide, starea de nutriție și prezența hipertensiunii intracraniene (6).

Prognosticul este influențat și de vârstă, și de precocitatea începerii tratamentului.

Stadializarea clinică:

- stadiul I – rațional, fără semne neurologice de focar sau hidrocefalie;
- stadiul II – prezența semnelor neurologice de focar, fără modificări ale sensibilității;
- stadiul III – semne neurologice majore (paraplegie, tetraplegie, convulsii, mișcări involuntare), cu alterări severe ale sensibilității.

Dacă tratamentul este început în stadiul I, mortalitatea este foarte scăzută, în timp ce în stadiile II și III, 15-30% din bolnavi decedează, și numai 30% se vindecă fără sechele neurologice (13, 30).

Infarctul bazal și hemoragia periventriculară, evidențiabile prin CT sunt factori de prognostic grav (7, 31).

Incidența sechelelor majore neurologice este apreciată la 55% din cazuri (7, 8).

Anergia tuberculinică are un prognostic defavorabil (20).

Pozitivarea tuberculinică după începerea tratamentului are un prognostic favorabil, evidențiind restaurarea apărării imunitare a organismului (20).

Mortalitatea în meningitele tuberculoase este estimată la 15-30% (12).

DE REȚINUT:

- Tipul și extensia leziunilor depind de amploarea infecției meningeale și de virulența bacilului precum și de răspunsul imun al gazdei.
- Formele diseminate și cazeificante, precum și orice formă de tuberculoză care evoluează, sub tratament, cu sindrom febril se însoțesc mai frecvent de meningită.
- Puncția lombară sau suboccipitală este obligatorie la orice copil cu suspiciune de meningită.
- Lichidul cefalorahidian are un aspect clar, apă de stâncă, cu predominanță de limfocite adulte (80-90%) și celularitate mică (200-500 mm³). Examenul bio-chimic evidențiază albumina mai mare de 100 mg%, glucoza scăzută sub 40 mg%, cloruri scăzute sub 500 mg%.
- Microscopia directă din LCR este negativă în 90% din cazuri, iar culturile sunt pozitive la 12-30% din pacienți.
- Persistența îndelungată a modificărilor patologice, citobiochimice este un indiciu în favoarea etiologiei tuberculoase a meningitei.
- Tomografia computerizată este utilă pentru diagnosticul precoce, monitorizarea și evaluarea răspunsului terapeutic.
- Prognosticul depinde de starea generală de la internare, diagnosticul precoce în primele 7-10 zile de boală, precocitatea începerii tratamentului, stadializarea clinică, asocieri morbide, stare de nutriție și prezența hipertensiunii intracraniene.

D. Tuberculoza extrapulmonară

Tuberculoza extrapulmonară cuprinde toate formele de TB în care leziunile specifice produse de boală se dezvoltă (și) în afara plămânilor:

- miliara TB;
- meningita TB;
- pleurezia TB;
- limfadenopatia TB;
- tuberculoza seroaselor (pericardita, ascita);
- tuberculoza osteo-articulară;
- tuberculoza urogenitală.

Unele forme de TB intratoracică (pleurezia, adenopatia hilară și mediastinală) sunt incluse convențional în categoria TB extrapulmonare. Acest tip de leziuni pot evolua ca localizare de sine stătătoare sau simultan cu localizarea pulmonară.

Adenopatia hilară singulară este acceptată totuși ca satelită unei localizări pulmonare neidentificate.

Următoarele manifestări clinice **sugerează** posibilitatea unei tuberculoze extrapulmonare când **se impun investigații** pentru excluderea sau confirmarea tuberculozei extrapulmonare (1):

- adenopatia laterocervicală sau periferică nedureroasă, care evoluează spre fistulizare;
- gibozitate cu debut recent;
- meningită cu debut subacut sau cu hipertensiune intracraniană, nonresponsivă la tratamentul cu antibiotice;
- revărsat pleural cu lichid clar, cu debut acut sau subacut;
- revărsat pericardic;
- ascită;
- tumefacție articulară nedureroasă;
- conjunctivita flictenulară, eritem nodos.

1. Limfadenopatia TB periferică (2, 3)

Este mai frecventă în țările cu prevalența crescută a TB.

Sunt afectați, de regulă, ganglionii cervicali, foarte rar cei axilari sau inghinali. De obicei este afectat un singur ganglion sau un lanț ganglionar.

La debut ganglionul/ganglionii, cu dimensiune > 2 cm, sunt duri, nedureroși, nu aderă la tegumente sau la țesuturile din profunzime. În evoluție, după săptămâni sau luni de zile, ganglionul își mărește volumul, dezvoltă inflamație în jur, devine fluctuent și poate fistuliza. Supurația are caracter persistent.

Diagnosticul se stabilește prin examenul histologic al produsului recoltat prin puncție ganglionară sau al țesutului ganglionar obținut prin biopsie precum și prin examenul bacteriologic al secrețiilor care drenează prin fistulă. Inițial se recomandă puncție ganglionară și dacă rezultatul este incert se recomandă biopsie.

Diagnosticul diferențial se impune cu:

- adenitele infecțioase de altă etiologie: stafilococică (cauza cea mai frecventă), streptococică, cu mycobacterioze atipice, boala ghearelor de pisică, infecții HIV etc.;
- limfoame;
- sarcoidoza.

Tratamentul se efectuează cu scheme asemănătoare cu cele utilizate în tuberculoza pulmonară, dar de obicei durata este mai lungă.

2. Tuberculoza osteo-articulară (2, 3)

La copil TB osteo-articulară se dezvoltă în general în primii 3 ani după infecția primară. Cel mai frecvent este afectată coloana vertebrală.

a) Tuberculoza coloanei vertebrale (/boala Pott)

Tuberculoza coloanei vertebrale are potențial de gravitate deoarece prin modificările de statică și compresiune asupra măduvei spinării poate produce sechele neurologice.

Procesul lezional începe la nivelul unui disc intervertebral și difuzează spre corpii vertebrale adiacenți cu formarea în timp a unui abces paravertebral (abcesul rece), care poate difuza spre mediastin și în spațiul retroperitoneal. Leziunile corpurilor vertebrale pot produce angularea și deplasarea acestora cu compresiune medulară și deformarea coloanei (cifoasă).

Precoce se manifestă prin rigiditate și dureri la nivelul coloanei vertebrale cu iradiere în umăr, membre inferioare sau spațiile intercostale.

În stadii mai avansate de evoluție, dacă nu a fost instituit tratamentul specific, se constată deformarea coloanei (cifoasă), manifestări neurologice (pareze, paralizii la nivelul membrelor).

Uneori abcesul poate drena în regiunea inghinală, modificare considerată patognomonică pentru diagnosticul de TB de coloană vertebrală.

Radiografia coloanei vertebrale evidențiază îngustarea spațiilor intervertebrale, eroziuni la nivelul corpurilor vertebrale cu tasarea și reducerea în volum (aspect cuneiform).

Diagnosticul diferențial se impune cu boli degenerative ale discului vertebral, spondilite de altă etiologie (stafilococică, bruceloză), metastaze.

b) TB articulară

Sunt afectate cu predilecție articulațiile mari (șold, genunchi, umăr, cot).

De regulă este afectată o singură articulație.

La debut se manifestă prin tumefierea articulațiilor cu limitarea mobilității, dar fără durere, hiperemie, căldură locală.

În evoluție, dacă nu a fost instituit tratamentul antituberculos, se produc leziuni osoase extinse cu fistulizare și compromiterea definitivă a funcției articulației.

Radiografia osteo-articulară pune în evidență leziuni la nivelul epifizelor.

Diagnosticul diferențial se impune cu artrita septică și boli degenerative articulare.

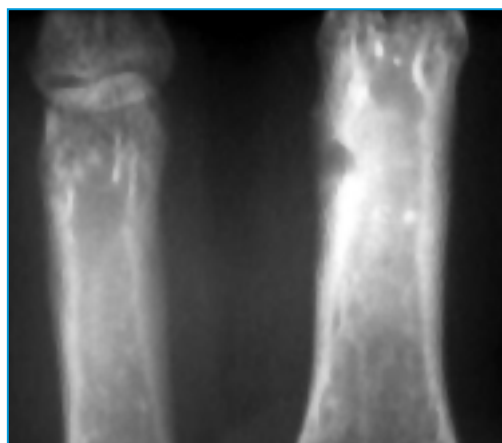


Figura 11

Leziuni la nivelul epifizelor (4)

3. Tuberculoza abdominală (2, 3)

a) TB peritoneală se poate dezvolta în paralel cu evoluția limfadenitei TB retroperitoneale sau mezenterice. Lipsește hipertensiunea portală. Lichidul obținut prin paracenteză este clar serocitrin, cu conținut bogat în proteine și limfocite. Laparoscopia evidențiază granuloame necrozate pe suprafața peritoneului. Diagnosticul se confirmă prin puncție bioptică peritoneală sau prin laparoscopie cu care ocazie se poate vizualiza aspectul macroscopic sugestiv (elemente granulomatoase multiple pe peritoneu) și se pot face prelevări bioptice. Aderențele peritoneale rezultate din agresiunea leziunilor tuberculoase pot crea blocuri tumorale care dau aspectul de „peritonită plastică”.

b) TB intestinală, excepțională la copil, afectează în special zona ileo-cecală și se manifestă prin obstrucție intestinală, mase abdominale și formare de fistule.

Miliara TB, meningita TB și pleurezia TB sunt prezentate în capitole separate.

TB renală și urogenitală sunt mai rar întâlnite la copil.

E. Tuberculoza și infecția HIV / SIDA la copil

Introducere

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) se produce prin transmitere verticală (de la mama infectată) sau prin transmitere orizontală (produse de sânge, instrumentar medical, pe cale sexuală).

Infecția cu HIV produce depresia mecanismelor imune de apărare. În aceste condiții, persoanele infectate HIV au o susceptibilitate crescută pentru diferite infecții care nu apar la persoanele neinfectate HIV. Aceste infecții de acompaniament se numesc infecții oportuniste.

În infecția HIV se produce depresia imunității celulare datorită reducerii numărului celulelor T-helper (CD₄), cu scăderea producției de citokine și reducerea capacității funcționale a macrofagelor (1-3).

Infecția HIV este cel mai mare factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei boală la o persoană infectată cu *Mt* (4).

Infecțiile date de mycobacterii (tuberculoase sau netuberculoase) sunt frecvent întâlnite la copiii cu infecție HIV. Manifestările tuberculozei la copiii infectați HIV, dar fără imunodepresie, sunt, de cele mai multe ori, similare cu cele de la copiii neinfecțați HIV.

Deoarece în România TB are caracter endemic, aceasta ocupă unul dintre primele locuri în structura etiologică a infecțiilor oportuniste la copiii cu SIDA (5, 6).

Riscul de TB boală la copiii cu infecție HIV este de 4-8 ori mai mare față de copiii seronegativi pentru HIV.

Bacilul tuberculos este un germene patogen a cărui dezvoltare este favorizată de deficitul imunității celulare și, deci, tuberculoza este agravată de infecția HIV (7). La copiii cu infecție HIV, infecția tuberculoasă este adesea rezultatul unei infecții recente care progresează de obicei către boală (8). La copiii mari și adolescenți tuberculoza activă poate fi rezultatul fie al reactivării, fie al unei infecții primare (8, 9).

Tuberculoza accelerează evoluția nefavorabilă a infecției HIV.

La copilul infectat HIV, în special la cei la care nu au apărut fenomene de imunodepresie, tuberculoza se poate vindeca, utilizând aceleași medicamente antiTB și aceeași durată a tratamentului ca la copilul fără infecție HIV.

Circumstanțe în care se suspectează infecția HIV la un bolnav cu TB

1. *Semne și simptome sugestive pentru infecția HIV (10, 11):*

- pierdere marcată în greutate;
- diaree cu durată > 1 lună;
- dureri la deglutiție (produse de candidoza esofagiană);
- dermatita generalizată pruriginoasă;
- adenopatie generalizată, cu durată > 3 luni;
- infecție extinsă cu herpes-Zoster.

2. Istoric sugestiv pentru infecția HIV:

- pneumonii recurente;
- herpes-Zoster;
- tratamente parenterale, administrare de sânge sau de produse de sânge;
- infecții transmise sexual;
- partener sexual infectat HIV.

3. Modificări de laborator sugestive pentru infecția HIV:

- anemie, leucopenie sau trombocitopenie fără o cauză aparentă;
- bacteriemie.

4. Confirmarea infecției HIV:

Suspiciunea infecției HIV impune efectuarea testului ELISA pentru această infecție. La cei cu test ELISA pozitiv, pentru confirmare, se efectuează testul Western Blott.

Diagnosticul de tuberculoză la copilul cu infecție HIV cunoscută

Orice copil cu infecție HIV cunoscută are risc crescut pentru TB și va fi testat pentru TB.

Diagnosticul de tuberculoză este dificil la copilul infectat HIV deoarece:

- există o serie de semne și simptome comune în cele două boli: scădere în greutate, inapetență, febră prelungită, tuse persistentă (11, 12);
- în infecția HIV se dezvoltă frecvent manifestări clinico-radiologice pulmonare cu evoluție trenantă: pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (cu denumirea actuală de *Pneumocystis jirovecii*), pneumonia interstițială limfoidă, alte pneumonii bacteriene sau virale.

Particularități de diagnostic și evoluție:

- Intradermoreacția la tuberculină are semnificație dacă diametrul indurației este ≥ 5 mm. Dacă testul cu 2 u PPD este negativ, se va repeta cu 10 u PPD (13, 14). În stadiile inițiale ale infecției cu HIV testul tuberculinic este pozitiv la 90% din cazuri. În formele avansate de boală testul tuberculinic este pozitiv doar la 30% (15, 16).
- Copiii HIV pozitivi neinfecțați TB vor fi testați tuberculinic anual (18).
- La copiii cu coinfecție HIV – TB, tuberculoza extrapulmonară este mai frecventă, înregistrându-se la peste 25% din cazuri (17).
- În condiții de imunosupresie avansată (limfocite CD4 $< 100/\text{mm}^3$) există un risc mai mare pentru dezvoltarea de TB miliară și meningită TB (19, 20).
- Cu cât gradul imunosupresiei este mai avansat, cu atât aspectul radiologic pulmonar este mai puțin sugestiv pentru diagnosticul de TB (21, 22, 19).
- Tuberculoza la copilul infectat HIV are deseori o evoluție particulară, deoarece se asociază frecvent cu alte infecții pulmonare sau extrapulmonare (5, 17).

Infecția cu alte mycobacterii la copilul cu SIDA

Majoritatea determinărilor pulmonare ale mycobacteriozelor atipice sunt produse de *Complexul Mycobacterium Avium* – MAC (23-26). Acest complex cuprinde următoarele bacterii: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracelularae* și *Mycobacterium scrofulaceum*. Aceste bacterii sunt germeni oportuniști, cu virulență scăzută, dar care pot produce infecții diseminate la copilul infectat HIV.

Aproximativ 90% dintre infecțiile pulmonare cu MAC sunt produse de *Mycobacterium intracelularae*.

Bacteriile complexului MAC colonizează frecvent tractul respirator cu mult timp înaintea apariției semnelor de infecție cu aceste bacterii (27).

Simptomatologia de debut în coinfecția HIV-MAC este nespecifică: anorexie, scădere ponderală, febră, dureri abdominale. Aceste manifestări de debut sunt deseori atribuite infecției HIV (28, 29). Progresiv se instalează dispneea însoțită de febră, tuse, transpirații nocturne (30). Lipsesc modificările stetacustice pulmonare.

Aspectul radiologic este foarte variabil: aspect normal, infiltrat interstițial difuz, aspect reticulonodular difuz, infiltrate heterogene bilaterale, cavități (31-34).

Diagnosticul se bazează pe evidențierea MAC în lichidul de spăătură gastrică, aspirat bronșic, sânge, măduvă osoasă, țesut recoltat prin biopsie din ganglioni, ficat (35).

DE REȚINUT:

- Copilul cu HIV are risc crescut pentru infecția TB. Acești copii trebuie testați anual la tuberculină.
- La un bolnav TB se suspectează infecția HIV în prezența următoarelor modificări: pierdere marcată în greutate; diaree trenantă; adenopatie generalizată cu durată > 3 luni; dermatită generalizată pruriginoasă; infecție extinsă cu herpes-Zoster; pneumonii recurente; anemie, leucopenie sau trombocitopenie fără o cauză aparentă.
- Suspiciunea este susținută de următoarele circumstanțe antercedente de risc pentru infecția HIV: tratamente parenterale, administrare de sânge sau produse de sânge, partener sexual infectat cu HIV.
- La copilul infectat cu HIV diagnosticul de TB este dificil deoarece:
 - există o serie de manifestări clinice comune celor 2 boli;
 - sunt frecvente complicațiile pulmonare produse de alți agenți infecțioși sau cele din cadrul pneumoniei interstițiale limfocitare.
- La copilul infectat HIV au semnificație de alergie tuberculinică dimensiunile indurației ≥ 5 mm.
- Scăderea importantă a limfocitelor CD4 favorizează trecerea TB de la forme tipice localizate la forme diseminate.
- Adesea, în cursul evoluției TB, la pacienții infectați HIV se produce bacteriemie cu Mt, motiv pentru care culturile din sânge pot fi pozitive.
- Rezultatele investigației bacteriologice pentru tuberculoză la bolnavii cu coinfecție HIV-TB sunt deseori negative, deoarece leziunile TB se dezvoltă foarte rapid, înainte ca Mt să poată fi eliminați și evidențiați în produsul patologic.

III. Tratamentul tuberculozei la copil și adolescent

Tratamentul tuberculozei la copil și adolescent respectă aceleași principii și folosește aceleași mijloace ca și tratamentul tuberculozei adultului, prezentând însă și particularități specifice.

1. Scopurile tratamentului

Scopurile tratamentului sunt (1, 4, 8, 12):

- vindecarea cazului;
- reducerea riscului de recidive;
- prevenirea deceselor;
- prevenirea instalării chimiorezistenței *Mt*;
- prevenirea complicațiilor;
- stoparea transmiterii bolii. La copil acest element se găsește pe ultimul loc, știut fiind că la aceste vârste se dezvoltă mai ales forme necontagioase de boală.

Principiile care se impun pentru creșterea eficienței terapiei și prevenirea instalării chimiorezistenței (1, 4, 8, 12):

- terapie standardizată;
- terapie etapizată (regimuri bifazice): faza de atac (inițială sau intensivă) și faza de continuare;
- asocierea medicamentelor tuberculostatice;
- regularitatea și continuitatea administrării;
- individualizarea terapiei.

La copil, schema terapeutică va avea în vedere anumite **particularități** corelate cu vârsta (5, 12, 13) și anume:

- boala este consecința primă infecției TB;
- sunt mai frecvente – în comparație cu alte categorii de vârstă – formele extrapulmonare, motiv pentru care se vor folosi medicamente cu penetrabilitate bună în diverse țesuturi și care au capacitatea de a traversa meningele;
- formele cele mai frecvente de boală sunt cele cu leziuni cazeoase închise și cu număr relativ mic de *Mt*, riscul instalării chimiorezistenței în condiții de tratament incorect fiind mai mic decât la adult;
- la copil, îmbolnăvirile cu *Mt* rezistente se produc cu tulpini dobândite de la adult (chimiorezistența primară/inițială);
- copilul, în comparație cu adultul, tolerează doze mai mari/kg greutate corporală și dezvoltă mai rar reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse la copil sunt cele hepatice și se înregistrează în special la malnutriți, când doza de izoniazidă depășește 10 mg/kg/zi;
- la vârste mici, dozarea este dificilă, deoarece nu există, în general, forme de prezentare pediatrică, motiv pentru care se recurge de multe ori la sfărâmarea sau pregătirea magistrală a unor suspensii, ceea ce comportă riscul unei biodisponibilități necorespunzătoare.

2. Medicamente antituberculoase de primă linie (esențiale)

Medicamentele antiTB esențiale folosite în terapia copilului sunt identice cu cele utilizate la adult.

Din categoria medicamentelor antiTB de primă linie fac parte: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, streptomycină și etambutolul. Aceste medicamente au următoarele proprietăți importante:

- majoritatea au acțiune bactericidă;
- capacitate de sterilizare;
- capacitate de a preveni instalarea chimiorezistenței.

Izoniazida și rifampicina sunt active pe toate populațiile de Mt sensibile și au capacitatea bactericidă cea mai puternică. În plus, rifampicina are cea mai intensă activitate de sterilizare. Pirazinamida și streptomina au capacitate bactericidă. Pirazinamida este activă numai în mediul acid. Streptomina acționează asupra Mt în faza de multiplicare rapidă. Etambutolul se utilizează în asociere cu alte medicamente antiTB pentru prevenirea apariției tulpinilor chimiorezistente.

Tabelul 9 – Medicamente antiTB esențiale, mod de acțiune, forme de prezentare, cale de administrare, dozaj în funcție de ritmul de administrare (3-5, 7, 8, 12-14, 16, 19, 20, 26, 34, 39)

Medicamentul	Forma de prezentare	Mod de acțiune	Cale de admin.	Ritm de administrare		
				7/7 (mg/kg)	2/7 (mg/kg)	3/7 (mg/kg)
Izoniazida (H)	tb. de 100 mg și 300 mg; sol. apoasă (100 mg/ml)	bactericid	oral/i.m./i.v.	5-10	15	10
Rifampicina (R)	cps de 150, 300 mg	bactericid	oral	10-20	10-20	10-20
Etambutol (E)	tb. de 400 mg, cps de 250 mg	bacteriostatic	oral	15-25	30-50	30-50
Streptomina (S)	sol. apoasă, flacon de 1 g	bactericid	i.m., i.v.	15-30	15	15
Pirazinamida (Z)	tb. de 500 mg	bactericid	oral	20-30	50	35

OMS nu recomandă regimuri bisăptămânale deoarece există un risc crescut de eșec terapeutic. La pacienții HIV pozitivi tratați bisăptămânal, riscul de eșec sau de recidive cu tulpini chimiorezistente la rifampicină este mare.

Tabelul 10 – Dozele maxime admise la medicamentele anti TB

Medicamentul	Doza		
	7/7	3/7	2/7
Izoniazida	300mg	900mg	900mg
Rifampicina	600mg	600mg	600mg
Pirazinamida	2000mg	-	-
Etambutol	1500 mg	-	-
Streptomina	1g	1g	1g

3. Regimuri terapeutice

Regimurile terapeutice pentru tratamentul TB la copil sunt identice cu cele ale adultului, ceea ce diminuează erorile de prescriere și ameliorează complianța la tratament.

În terapia pediatrică a TB, comparativ cu schemele terapeutice folosite la adult, există anumite **particularități** în ceea ce privește alegerea medicamentelor și dozajul acestora:

- etambutolul *nu este recomandat* la vârste mici, deoarece la această vârstă copilul nu sesizează modificările funcției vizuale; etambutolul în doze de 15 mg/kg/zi este bine tolerat după vârsta de 5 ani. În comparație cu streptomicina, care administrată injectabil este dureroasă, etambutolul are și avantajul administrării orale; sunt autori care menționează că la copil tulburările de vedere secundare administrării orale a etambutolului sunt reversibile, recomandând utilizarea acestuia (46, 47);
- *în meningita TB se folosește streptomicina în locul etambutolului*, deoarece acesta nu traversează bariera meningeală;
- *în TB miliară, meningita TB și TB osoasă durata tratamentului este mai lungă*, atingând și 12 luni.

Pentru a facilita comunicarea pe plan internațional, au fost stabilite coduri/simboluri care permit identificarea regimurilor terapeutice, asocierea de medicamente recomandate etc.

Un regim terapeutic are două faze: o fază inițială/intensivă și una de continuare. Cifra plasată înaintea fazei reprezintă durata acesteia în luni. Numărul ce apare subscris indică numărul de doze pe săptămână. Dacă acest număr nu există, înseamnă că tratamentul se administrează zilnic (sau 6 din 7 zile, excluzând duminica).

Exemplu: 2HRZE/4HR₃

- faza inițială durează două luni; în această fază se administrează zilnic izoniazida și rifampicina, asociate cu pirazinamida și etambutolul, în forme de prezentare și administrare separată;
- faza de continuare durează 4 luni; în această fază se continuă administrarea izoniazidei și rifampicinei, cu un ritm de administrare de 3 ori/săptămână.

Simboluri folosite în schema de tratament



Tabelul 11 – Categoriile de tratament în funcție de forma de boală

Forme de boală	Categoria și regimul de tratament
<ul style="list-style-type: none"> - TB pulmonară cu BAAR pozitiv - TB pulmonară cu BAAR negativ, dar cu leziuni parenchimotoase extinse (miliară, opacități segmentare/lobare) - TB extrapulmonară severă (TB diseminată, TB peritoneală, TB osteo-articulară, pericardita TB) 	Categoria I 2 HRZE ₇ / 4 HR ₇ sau 3 (zilnic sau de 3 ori pe săptămână)
<ul style="list-style-type: none"> - Meningita TB 	Categoria I 2 HRZS ₇ /6-10HR ₃
<ul style="list-style-type: none"> - TB pulmonară cu BAAR –negativă microscopic - forme puțin grave de TB extrapulmonară (adenopatii periferice, limfadenopatii mediastinale) 	Categoria III* 2 HRZ ₇ / 4 HR ₇ sau 3 (zilnic sau de 3 ori pe săptămână)

Aceste regimuri sunt bine tolerate. Este recomandat un supliment de piridoxină (10mg/zi) la copiii malnutriți, la cei care din considerente etnice nu consumă lapte sau carne, precum și la diabetici.

Există diferențe relativ mici între recomandările OMS, IUATLD, BTS și cele ale CDC/ATS și AAP. OMS, IUATLD și BTS nu recomandă administrarea bisăptămânală, deși aceasta este recomandată în Statele Unite (5, 7, 8, 12, 14, 16, 24, 26, 34).

4. Spitalizarea (12, 15, 40)

Toate cazurile suspecte de TB necesită câteva zile de spitalizare în vederea recoltării suctului gastric pentru examenul bacteriologic, ca și pentru inițierea tratamentului sub supraveghere medicală, în scopul depistării și tratării unor eventuale reacții adverse.

În general, tuberculoza copilului nu necesită internare decât pentru asigurarea tratamentului formelor grave, al pacienților contagioși sau pentru asigurarea tratamentului sub directă observare, când acesta nu poate fi supravegheat în familie. Internările de lungă durată au implicații în ceea ce privește costurile nejustificate, efectele psihosociale prin separarea mamă-copil, dezvoltarea improprie a copilului.

TB pulmonară manifestată prin adenopatie, cu sau fără afect primar, precum și adenopatia periferică TB nu necesită internarea de durată.

Internarea se impune în următoarele situații:

- TB pulmonară extinsă cu BAAR +;
- Tuberculoza cavitară;
- TB extrapulmonară cu risc vital.

La cei cu bacteriologie pozitivă se impune izolare până la negativarea microscopică a sputei.

Criterii de externare:

- clinice: ameliorarea tusei, rezoluția febrei, creștere în greutate;
- bacteriologic: negativarea sputei.

Modificările radiologice pulmonare involuează foarte lent. Uneori trec 2-3 ani până la normalizarea aspectului radiologic. Prin urmare, aspectul normal al radiografiei toracice nu reprezintă un criteriu de externare.

Înainte externării este anunțat medicul din serviciul ambulatoriu care va asigura medicamentele necesare la domiciliu și va stabili persoana care va supraveghea tratamentul.

* Pentru țările în care prevalența chimiorezistenței la H este de 4%, se recomandă Categoria I de tratament și la cazurile care nu îndeplinesc condițiile de încadrare în această categorie

5. Monitorizarea tratamentului (5, 8, 12, 33)

Se face periodic, asemănător TB adulților, prin:

- examenul bacteriologic al sputei sau produsului de lavaj gastric la două, cinci și șase luni de la inițierea tratamentului (dacă a fost un caz definit de TB pulmonară);
- examenul radiologic pulmonar: modificările radiologice involuează foarte lent sub tratament eficient. Persistența unor imagini patologice la sfârșitul tratamentului nu trebuie să reprezinte motiv de prelungire a acestuia, știut fiind că normalizarea imaginii toracice se poate uneori constata de-abia la 2-3 ani după terminarea tratamentului. Examenul radiologic se repetă la 2-3 luni și înainte de întreruperea tratamentului.

Monitorizarea tratamentului se face de către medicul pneumoftiziolog de la DPF teritorial.

Utilizarea medicamentelor anti TB combinate în doze fixe este dificilă datorită imposibilității de administrare a dozelor corecte, mai ales la copiii cu greutate mică.

6. Metodologia DOTS (tratament sub directă observare)

Tratamentul sub directă observare are drept scop asigurarea efectuării terapiei complete și corecte (ritm și durată de administrare) la domiciliu (5, 7, 8, 12, 14). Directa observare a tratamentului se impune deoarece, datorită duratei sale lungi și a absenței simptomelor în multe cazuri, există un risc crescut de noncomplanță.

Pentru tratamentul strict supravegheat este folosită o persoană numită observator, care supraveghează cum copilul bolnav înghite tabletele recomandate. Observatori pot fi:

- personalul medical: medic de familie, asistent medical de familie, asistent medical comunitar;
- voluntari instruiți în prealabil și a căror activitate este controlată periodic, mediatorii comunitari;
- învățători, educatori, asistenta medicală școlară pentru copiii care frecventează școala sau grădinița.

Acolo unde nu se poate asigura tratamentul de către un cadru medical, se poate administra tratamentul de către un membru al familiei instruit în acest sens. S-a constatat că membrii familiei sunt cei mai susceptibili la a renunța la tratament atunci când copilul se simte bine și/sau are reacții adverse la medicamente.

Observatorii, în special voluntarii, vor fi instruiți pe baza recomandărilor Programului Național de Control al Tuberculozei (40). Vor fi definite cu exactitate sarcinile referitoare la modul de administrare, reacțiile adverse, conduita în condițiile în care bolnavul refuză tratamentul.

Observatorul trebuie să fie agreeat atât de familie cât și de către copil. El trebuie să aibă o atitudine blândă și prietenoasă. Confidențialitatea și acceptul pacientului și părinților acestuia pentru supravegherea tratamentului sunt aspecte deosebit de importante în efectuarea corectă a tratamentului.

Medicamentele se află la observator și acesta le administrează bolnavului cu ocazia fiecărei prize terapeutice.

În cazul întreruperii tratamentului din motive obiective (lipsește de la domiciliu) se vor recupera dozele pierdute.

Pentru ameliorarea complianței la tratament se poate face apel la voluntari din aceeași etnie, cu aceleași caracteristici culturale, se poate recurge la „cadouri”, precum cărți de colorat, creioane colorate, jucării, îmbrăcăminte. Se vor acorda lunar, în limita posibilităților, tichete pentru transportul în comun, tichete de alimente, dacă pacienții se dovedesc cooperanți. Dacă sunt disponibile, se pot administra medicamente combinate în doze fixe *care au însă o utilizare restrânsă la copii, fapt explicat de dificultatea stabilirii dozelor corecte, mai ales în cazul copiilor cu greutate mică și/sau se vor folosi forme de administrare agreeate de copii, precum suspensii preparate extemporaneu. Trebuie menționat că păstrarea acestor soluții timp îndelungat le scade eficacitatea (16, 23-25, 29-32, 34, 36-39).*

7. Reacții adverse la tuberculostatice (5, 7, 8, 12-14, 33, 39)

Reacțiile adverse la tuberculostatice sunt mai rare la copil decât la adult. Înaintea inițierii tratamentului nu este necesară investigarea specială a funcției hepatice, dacă în antecedentele copilului nu se menționează o boală hepatică. Următoarele reacții adverse sunt mai frecvent citate:

- greșurile și vărsăturile pot fi secundare intoleranței digestive sau hepatotoxicității; dacă apar, se va efectua controlul funcției hepatice; dacă intoleranța digestivă nu este secundară hepatotoxicității, se va schimba ora administrării sau se va adăuga o masă;
- *rash-ul* se poate manifesta prin diferite leziuni elementare (placarde eritematoase, macule, papule, vezicule) cu caracter pruriginos sau poate avea caracter peteșial;
- *rash-ul* pruriginos, dacă nu este intens și nu influențează calitatea vieții, se va trata cu antihistaminice. Dacă este generalizat se va întrerupe administrarea medicamentelor după care se vor reintroduce treptat, câte un medicament la interval de 2-3 zile, în ordinea R, H, E și Z. Dacă reapare *rash-ul*, va fi înlocuit medicamentul incriminat. Dintre diferitele tuberculostatice Z produce cel mai frecvent *rash* pruriginos;
- *rash-ul* peteșial apare cel mai frecvent datorită R și este secundar trombocitopeniei; dacă numărul trombocitelor este scăzut, se întrerupe R;
- hepatita medicamentoasă este atestată de creșterea AST de 3 ori, în condițiile asocierii simptomelor clinice (sindrom dispeptic, icter) sau când AST crește de 5 ori la pacientul asimptomatic; se întrerupe medicația administrată și se va relua în condiții în care AST nu depășește de două ori limita superioară a normalului; vor fi folosite medicamentele care au reputația unor efecte hepatotoxice minime.

8. Interacțiunea cu alte medicamente (7)

Foarte rar diferitele medicamente asociate terapiei cu tuberculostatice modifică concentrația medicației antiTB.

Tuberculostaticele care influențează mai frecvent concentrația serică a altor medicamente sunt:

- Rifampicina
 - scade activitatea unor antibiotice (doxiciclină, cloramfenicol), a levotiroxinei;
 - reduce concentrația serică a corticosteroizilor, benzodiazepinelor, fenitoini, digoxinei, nifedipinei, propranololului, enalaprilului, teofilinei.
- Isoniazida
 - influențează metabolizarea unor anticonvulsivante: fenitoin, carbamazepină;
 - crește activitatea toxică a acetaminofenului, teofilinei;
 - crește concentrația serică a diazepamului.
- Ciprofloxacina sporește activitatea toxică a teofilinei.

9. Medicația adjuvantă

1. Corticosteroizii

- indicații:
 - meningită, miliară, adenopatie bronșică complicată, pericardită, pleurezie cu cantități mari de lichid;
 - alte forme grave de TB.
- eficiența: ameliorează supraviețuirea și poate reduce amploarea sechelelor;
- la copiii cu TB-HIV pozitivi corticoterapia poate favoriza infecțiile oportuniste;
- doze: 2 mg/kg/zi, fără a depăși 60 mg/zi;
- durată: terapia continuă 3-4 săptămâni, cu reducerea progresivă a dozei în următoarele două săptămâni și întrerupere.

Notă: Toate pleureziile, indiferent de etiologie, se pot resorbi sub corticoterapie în faza inițială a bolii. Corticoterapia poate fi utilizată în cazul în care există certitudine de diagnostic, altfel poate crea confuzii dacă este administrată simultan cu medicamentele antituberculoase.

2. Piridoxina

- indicații: malnutriți, sugari, copii care nu primesc în alimentație lapte și carne;
- doza: 10-20 mg/zi;
- durata: 2-3 săptămâni

3. Alimentație adecvată vârstei, fără restricții

4. Kinetoterapia indicată în special în pleurezia TB, pentru prevenirea unor vicii de poziție

10. Tratamentul unor forme speciale de TB extrapulmonară la copil

1. Meningita TB

Etambutolul și streptomycină au o penetrabilitate redusă la nivelul meningelui. Penetrabilitatea acestora este ameliorată în condițiile meningelui inflammat. Din aceste motive, aceste medicamente se vor utiliza doar în situații de necesitate și în special în faza inițială. H: 15 mg/kg/zi, P: 40 mg/kg/zi, R: 20 mg/kg/zi, S: 40 mg/kg/zi, E: 20 mg/kg/zi.

Pentru obținerea unor concentrații eficiente în LCR și în țesuturile intracraniene se recomandă folosirea unor doze mai mari:

- în faza inițială, pe o perioadă de două luni, se recomandă 4 tuberculostatice: H, R, Z, E sau S; în faza de continuare se recomandă 4-10 luni, două tuberculostatice: H, R.

Corticoizii se recomandă, de rutină sub formă de prednison, 2 mg/kg/zi (nedepășind 60 mg/zi) pe o perioadă de 3-4 săptămâni, după care se reduce progresiv doza, cu întreruperea tratamentului în 1-2 săptămâni. În formele foarte grave doza de prednison poate fi crescută la 4 mg/kg/zi (fără a depăși 60 mg/zi) deoarece R scade nivelul seric al prednisonului.

Pentru reducerea hipertensiunii intracraniene se recomandă:

- poziție ridicată a extremității cefalice;
- manitol 1g/kg, i.v., administrat pe o perioadă de o oră (nu se repetă doza);
- furosemid 1 mg/kg, i.v. (nu se repetă doza);
- evitarea supraîncărcării volemeice printr-un aport (oral și i.v.) care să nu depășească necesarul lichidian corespunzător vârstei și greutateii.

La cei la care s-a dezvoltat hidrocefalia se recomandă:

- acetazolamida, oral, 100 mg/kg/zi, în 3 subdoze (fără a depăși 1 g/zi);
- furosemid, oral, 1-2 mg/kg/zi, în doză unică pentru o perioadă de 4-6 săptămâni.

Tratamentul convulsiilor:

- pentru oprirea crizei convulsive: diazepam, i.v., 0,2-0,3 mg/kg/zi sau intrarectal, 0,4-0,5 mg/kg/doză;
- pentru profilaxie: fenobarbital, per os, 5-10 mg/kg/zi în două subdoze, timp de 14 zile.

2. Pericardita TB

Se recomandă terapie cu faza intensivă incluzând 4 tuberculostatice (H, R, Z, S sau E), timp de două luni, apoi faza de continuare timp de 4 luni cu H și R, zilnic sau 3/7.

Dacă prin cantitatea mare de lichid se produce tamponadă cardiacă se recomandă drenajul cavității pericardice. În evoluție, dacă se dezvoltă pericardita constrictivă este indicată pericardectomie.

3. TB osteoarticulară

Tratament cu faza intensivă cuprinzând 4 tuberculostatice (H, R, Z, E) timp de 2 luni și tratament de continuare cu H, R în următoarele 7-10 luni.

Uneori este necesar tratamentul chirurgical sau ortopedic.

4. TB diseminată (inclusiv miliară)

Tratament cu 4 medicamente pentru o perioadă de 6-9 luni.

În TB miliară este indicată corticoterapia, după aceeași schemă ca cea recomandată în meningită.

11. Terapia în situații speciale**1. Tuberculoze la copilul cu infecție HIV (3, 5, 7, 10, 12, 14, 16, 39)**

Principii:

- tratamentul tuberculozei are prioritate în raport cu tratamentul antiretroviral;
- răspunsul terapeutic cel mai bun se obține dacă schema terapeutică include H și R; R este indicată pe toată durata tratamentului;
- pe parcursul tratamentului există riscul infecțiilor oportuniste, motiv pentru care se va administra tratament profilactic cu cotrimoxazol.

Tratamentul antiTB

Durata tratamentului:

- TB pulmonară: 6-9 luni;
- TB extrapulmonară: 12 luni.

Scheme terapeutice:

- cura de atac: 2HRZ₇;
- cura de întreținere: 4-10 HR₇ sau _{3/7}.

Profilaxia cu cotrimoxazol prelungește supraviețuirea și reduce complicațiile infecțioase respiratorii:

- doza: 5-7 mg/kgc, cu un maximum de:
 - < 5 ani: 240 mg/zi
 - > 5 ani: 480 mg/zi.

Terapia antiretrovirală cu activitate înaltă:

- rifampicinele reduc nivelul seric (cu 20-80%) al medicamentelor antiretrovirale;
- întrucât rifampicinele au cea mai mare eficiență în tratamentul TB la copiii infectați cu HIV, se recomandă amânarea medicației antiretrovirale cu două luni sau până se încheie cura cu tuberculostatice;
- în situațiile în care terapia cu antiretrovirale a fost începută anterior diagnosticului de TB, se vor asocia cele două terapii, având în vedere interacțiunea dintre R și antiretrovirale.
- rifabutina poate fi administrată în doza de 10-20 mg/kgc/zi, în locul rifampicinei, la pacienții care primesc terapie antiretrovirală cu NNRTI și /sau IP.

2. TB cu tulpini rezistente la medicația antituberculoasă (1, 3, 5, 7, 8, 16, 39, 46)

- rezistența la medicația antituberculoasă este consecința erorilor de prescriere sau a noncompliancei;
- deoarece rata de vindecare este < 50%, este esențială prevenirea instalării rezistenței;
- rezistența poate fi izolată (monorezistență) sau pentru mai multe medicamente (multirezistență);
- cel mai frecvent se înregistrează rezistența pentru H și/sau rifampicină;
- în cazul monorezistenței la H:
 - dacă rezistența este cunoscută de la inițierea terapiei, se adaugă etambutolul ca al patrulea medicament în faza intensivă, iar faza de continuare se va prelungi cu 2-3 luni;
 - dacă rezistența la H se descoperă în cursul tratamentului, se recomandă asocierea altor două tuberculostatice precum: etambutol, aminoglicozide, etionamidă/protionamida, fluorochinolone (cu rezerve la copil).
- multirezistența la medicația antituberculoasă:

- este consecința transmiterii unei tulpini rezistente de la adult;
- se administrează 3 sau mai multe medicamente anti TB eficiente pentru tulpinile izolate și testate prin antibiogramă și neutilizate anterior chiar la cazul sursă;
- tratamentul durează 12 luni sau mai mult;
- la tulpinile izolate de la copil sau de la sursa de infecție care sunt sensibile, se indică medicamentele anti TB esențiale;
- dacă există sensibilitate pentru etambutol se va prefera acest medicament, deoarece în doze mari (25 mg/kg/zi) are efect bactericid.

Tabelul 12 – Medicamente antiTB de rezervă (de linia a doua) (OMS)

Medicamente de rezervă	Mod de acțiune	Doza medie / zi (mg/kg)	Min. (mg)	Max. (mg)	Forma de prezentare
Amikacin Am	bactericid	15-30 În doză unică	750	1000	sol. apoasă, fiole de 500 mg / 1g; i.m., i.v.
Capreomicin Cm	bactericid	15-30	750	1000	sol. apoasă, fiole de 1g; i.m., i.v.
Cicloserina Cs	bacteriostatic	10-20	500	750	caps. (250 mg)
Etionamida Et	bactericid	10-20	500	750	tb. (250 mg)
Kanamicina Km	bactericid	15	750	1000	sol. apoasă, flac. 0,5/1g
PAS	bacteriostatic	150	8 g	12 g	granule în pachete de 4 g; sol. apoasă pentru administrare i.v.
Protionamida Pt	bactericid	10-20	500	750	tb. (250mg / 500mg)
Ciprofloxacina Cx	bactericid	10-20	1000	1500	tb. / caps (250mg / 500mg)
Ofloxacin O	bactericid	7,5-15	600	800	caps / tb. (200 mg)

3. Tuberculoza și sarcina (7, 8, 12, 16)

Dacă adolescentele bolnave de TB sunt și însărcinate li se administrează medicamentele antiTB esențiale (HRZE), exceptând streptomina, care este ototoxică pentru fetus și nu este indicată în sarcină. Gravida va primi și 10-20 mg piridoxină/zi. Instituirea tratamentului antituberculos nu reprezintă o indicație pentru avortul terapeutic.

Alăptarea este permisă, tânăra mamă neîntrerupând tratamentul antiTB.

Nou-născutului i se recomandă în mod profilactic izoniazida pentru minimum trei luni după momentul vindecării mamei. Vaccinarea BCG a nou-născutului va fi amânată până după terminarea chimioprofilaxiei. Nou-născutul va primi piridoxină.

4. Contracepția orală în TB (8, 12)

Rifampicina interacționează cu medicația contraceptivă orală scăzând șansa de protecție a anticoncepționalelor.

O adolescentă bolnavă de TB care are viață sexuală trebuie sfătuită să utilizeze două mijloace contraceptive dintre care unul mecanic.

5. TB și bolile hepatice (7, 8, 12, 14, 16, 39)

H, R și Z au efecte hepatotoxice. Dintre acestea Z are cea mai mare activitate hepatotoxică. Din acest motiv, la bolnavii cu afecțiuni hepatice, nu se va administra Z.

Terapia antiTB la bolnavul hepatic include HR și alte două chimioterapice fără hepatotoxicitate (exemplu: S și E).

Nu există consens terapeutic pentru hepatita virală acută. Unii autori recomandă întreruperea tratamentului antiTB până la vindecarea hepatitei, alții recomandă pentru faza inițială 3SE₇ și pentru faza de continuare 6-9HE₇.

6. TB la bolnavul cu insuficiență renală (3, 7, 8, 12, 16, 39)

H, R și Z se administrează în doze normale.

S și E se elimină pe cale renală, motiv pentru care se vor folosi doze mici (în funcție de clearance-ul creatininic) și se va monitoriza funcția renală pe durata tratamentului cu aceste medicamente.

Acestor pacienți li se recomandă administrarea bisăptămânală a Z, E și S.

La bolnavii hemodializați, medicația antiTB se administrează imediat după ședința de hemodializă.

DE REȚINUT:

- Pentru tratamentul TB la copil se folosesc aceleași scheme ca la adult.
- Durata tratamentului antiTB este de cel puțin 6 luni.
- Se folosesc asocieri de două sau mai multe medicamente.
- Pentru faza intensivă a tratamentului se recomandă minimum 3 medicamente.
- Spitalizarea nu este recomandată de rutină la copil. Nu este recomandată spitalizarea de lungă durată a bolnavilor cu TB pulmonară, deoarece aceștia devin necontagioși la scurt timp după începerea tratamentului. Durata internării depinde de gravitatea afecțiunii, imposibilitatea administrării sub directă observare în ambulatoriu a tratamentului și alte condiții speciale.
- Tratamentul la domiciliu va fi administrat sub directă observare a unei persoane special instruite în acest sens. Administrarea medicației de către membrii familiei se admite numai după o instruire riguroasă prealabilă, după semnarea unui document de responsabilizare a părinților, în cazul în care nu există alte soluții.
- Pe parcursul tratamentului se recomandă asocierea piridoxinei 10-20 mg/zi pe o perioadă de 2-3 săptămâni.
- Corticoterapia este indicată în meningită și miliară. În cazul pericarditei și pleureziei nu se administrează corticoterapie. Administrarea corticoterapiei poate falsifica diagnosticul – toate pericarditele și pleureziile se resorb în faza inițială sub corticoterapie. Corticoizii NU SUNT tuberculostatice!
- Tuberculoza cu tulpini Mt chimiorezistente este transmisă, de cele mai multe ori, de către adult. Această formă de boală necesită tratament în centre specializate. Alegerea medicamentelor va fi efectuată după antibiograma tulpinilor izolate și validate de un laborator de referință.
- În TB la copilul infectat HIV are prioritate terapia antiTB. Tratamentul antiretroviral va fi amânat cu cel puțin 2-3 luni, dacă infecția HIV permite acest lucru.
- Dacă adolescentele bolnave de TB sunt și însărcinate, li se administrează medicamentele anti TB esențiale (HRZE) exceptând streptomycină. Alăptarea este permisă fără ca mama să întrerupă tratamentul antiTB.
- Adolescencele bolnave de TB care au viață sexuală trebuie să folosească două mijloace de contracepție.

12. Medicamente anti TB de prima linie (detalii)

Izoniazida, hidrazida acidului izonicotinic, are efecte intens bactericide pe bacilii tuberculoși în curs de replicare.

Rapid absorbită, difuzează în toate fluidele și țesuturile. Timpul de înjumătățire plasmatică, determinat genetic, variază de la 1 h la acetilatorii rapizi, la mai mult de 3 h, la acetilatorii lenți; este excretată prin urină în 24 de ore sub forma unor metaboliți inactivi. Se administrează pe cale orală, dar poate fi aplicată și prin injecții intramusculare sau intravenoase.

Precauții: Se recomandă monitorizarea transaminazelor hepatice, mai ales în cazul unei afecțiuni hepatice preexistente. Creșterea transaminazelor de 2-5 ori este deseori întâlnită, dar nu necesită întreruperea tratamentului dacă examenul clinic și alte teste biochimice sunt normale. La pacienții cu risc de neuropatie periferică – malnutriți, diabetici, la adolescenții cu diete inadecvate, copii din minoritățile etnice care nu consumă lapte sau carne - se adaugă vitamina B₆ 10 mg/zi. În comunitățile sărace vitamina B₆ ar trebui administrată de rutină.

Medicamentele antiTB interacționează cu anticonvulsivantele utilizate în epilepsie, de aceea dozajul acestor medicamente trebuie scăzut în cazul asocierii cu H (fenitoin, carbamazepină). Absorbția H este diminuată de Al(OH)₃.

Supradozarea se manifestă prin greață, vărsături, vertij, tulburări de vedere, tulburări de vorbire ce apar la 30 de minute până la 3 h de la administrarea supradozei.

Otrăvirea masivă e urmată de coma precedată de detresa respiratorie și stupor. Pot apărea de asemenea crize convulsive severe. Provocarea vărsăturii și lavajul gastric, cărbunele activ, anticonvulsivantele și soluția de bicarbonat de sodiu i.v. sunt eficiente dacă sunt aplicate la scurt timp după ingestie; poate fi aplicată și hemodializa. Vitamina B₆ se adaugă pentru a preveni crizele convulsive. Adolescenții pot prezenta hepatite cronice mai frecvent decât copiii.

Rifampicina este derivat semisintetic al rifamicinei, antibiotic macrociclic complex ce inhibă sinteza ARN-ului la un număr mare de agenți microbieni. Are acțiune bactericidă și efect sterilizant puternic asupra *Mt* atât în mediu intra cât și extracelular. Este liposolubilă și este rapid absorbită după administrarea orală, distribuindu-se în toate țesuturile și lichidele organismului; penetrează meningele inflamate atingând concentrații semnificative în LCR. Reciclată în circulația enterohepatică, metaboliții formați prin acetilarea hepatică se elimină prin fecale.

Dezvoltă rapid rezistența, de aceea se administrează în asociere cu alte medicamente antimicrobiene. Se administrează cu 30 de minute înainte de prânzuri (luată concomitent cu alimentele, absorbția sa scade). E posibil ca fenomenul să nu fie semnificativ iar alimentele să reducă intoleranța la acest medicament.

La reluarea tratamentului cu R trebuie avute în vedere anumite *precauții* întrucât poate să se instaleze IRA prin reacții imunologice, hemoliză, trombocitopenie, leucopenie, flu-like syndrome și reacții de hipersensibilitate. Acestea sunt rare la copii, apar mai ales în administrare intermitentă, situație în care R se întrerupe definitiv.

R este bine tolerată dacă se respectă dozele recomandate, altminteri poate să apară intoleranță digestivă severă. Produce colorarea în oranj a secrețiilor.

R are rol de inductor enzimatic hepatic, de aceea uneori dozele de medicamente metabolizate în ficat trebuie crescute (corticosteroizi, contraceptive orale, hipoglicemizante orale, anticoagulante orale, fenitoin, cimetidină). Medicamentele curențe antiretrovirale (NNRTI sau PI) interacționează cu R putând duce la ineficiența tratamentului antiretroviral, al celui tuberculos sau la risc crescut de chimiotoxicitate. În caz de supradozare, lavajul gastric este util aplicat în primele ore după ingestie. Dozele mari de R deprimă SNC-ul; nu există antidot specific și tratament de susținere.

Pirazinamida este analog sintetic de nicotinamidă, slab bactericid pe *Mt*, dar cu activitate sterilizantă puternică mai ales în mediul acid din interiorul macrofagelor și în zone de inflamație acută.

Se absoarbe bine din tractul digestiv și este rapid distribuită în organism; este metabolizat hepatic și eliminat pe cale urinară.

Precauții la pacienții cu diabet zaharat – glicemia poate varia mult. Poate exacerba guta. Dintre reacțiile adverse: intoleranțele gastrointestinale, creșterile moderate ale transaminazelor serice,

hepatotoxicitatea severă sunt rare – mai ales la copii, ca și hiperuricemia, de cele mai multe ori asimptomatică. Artralgiile la nivelul umerilor cedează la analgetice. Administrarea intermitentă a Z diminuează atât hiperuricemia cât și artralgiile.

Supradozajul poate declanșa insuficiență hepatică acută și hiperuricemie; tratamentul este simptomatic. Declanșarea vărsăturii și lavajul gastric practicate în primele ore după ingestie sunt valoroase. Nu există antidot sau tratament de susținere.

Pirazinamida are rol major în perioada inițială a regimurilor de scurtă durată cu maxim efect în primele două luni de tratament.

Streptomicina – antibiotic aminoglicozidic derivat din *Streptomyces griseus* folosit și în tratamentul infecțiilor cu bacterii gram negative sensibile. Nu se absoarbe la nivelul tractului intestinal, dar după administrarea intramusculară, difuzează repede la nivelul extracelular din țesuturi, atingând concentrații bactericide, mai ales în cavernele TB. Pătrunde puțin în LCR, dar penetrația crește prin meningele inflamate. Este excretată nemetabolizată prin urină.

Precauții: reacții de hipersensibilitate care, dacă apar (cel mai frecvent în prima săptămână de tratament), obligă la întreruperea imediată a administrării medicamentului. Ulterior se poate încerca desensibilizarea. Este evitată folosirea ei la copii din cauză că administrarea este dureroasă și poate declanșa leziuni auditive ireversibile; și pacienții cu afecțiuni renale sunt vulnerabili, de aceea monitorizarea funcției renale este necesară pentru a putea reduce dozele dacă este cazul. Se evită administrarea în cursul sarcinii (traversează placenta și cauzează leziuni de nerv VIII și nefrotoxicitate la făt). Reacții adverse: injecțiile sunt dureroase; pot apărea abcese sau noduli la locul injectării.

Reacțiile alergice pot fi severe și se întâlnesc frecvent; funcția acustico-vestibulară este destul de rar afectată. Streptomicina este mai puțin nefrotoxică decât alte aminoglicozide dar funcția renală trebuie controlată. Interacționează cu alte medicamente oto și nefrotoxice (alte aminoglicozide, cefalosporina, furosemid, vancomicina).

Supradozarea necesită hemodializă, nu există antidot sau tratament de susținere.

Streptomicina este bine tolerată de copii; se asociază H și R în formele severe de TB; administrarea poate fi întreruptă după 1-3 luni, dacă ameliorarea clinică este evidentă.

Etambutolul este congener sintetic al 1,2 etan diaminei, activ pe *Mt*, *M. bovis* și alte mycobacterii, utilizat în asociere cu alte tuberculostatice pentru a preveni instalarea chimiorezistenței. Absorbit prin tractul digestiv, este eliminat prin urină parțial nemodificat și ca metabolit inactiv hepatic; 20% este eliminat prin fecale, nemodificat.

Precauții: poate declanșa tulburări de vedere sau de percepție a culorilor; este necesară și evaluarea funcției hepatice înainte de începerea tratamentului. Se poate utiliza în sarcină.

Efecte adverse: nevrita optică declanșată de doze inadecvate reversibilă dacă se oprește imediat tratamentul; rareori apar semne de nevrită periferică. Supradozajul se tratează cu declanșarea vărsăturii sau lavajul gastric aplicate precoce. Uneori este necesară dializa renală. Nu are antidot specific și nici nu beneficiază de tratament suportiv. Nu este recomandat, de rutină, la copiii sub 5 ani la care testele de discriminare a culorilor nu se pot efectua. Administrarea se limitează la școlari și adolescenți atunci când se suspectează o TB MDR sau se poate introduce în schemele terapeutice atunci când există forme severe de TB.

IV. Profilaxia tuberculozei la copil

A. Profilaxia medicamentoasă a tuberculozei (1-72)

După categoria de pacienți căreia i se adresează, profilaxia medicamentoasă a TB poate fi:

- **Profilaxie primară (chimioprofilaxia – CSS)** ce vizează protecția celor neinfecțați dar expuși contagiuului, în special copiii sub 5 ani (1-15, 62, 66, 67);

Profilaxia medicamentoasă a infecției TB se justifică numai în contextul unor programe eficiente de control, care asigură depistare eficientă a cazurilor noi și tratamentul corect al cazurilor active. În caz contrar riscul de infecție rămâne ridicat și eficiența CSS este diminuată. Nu se justifică cheltuieli exagerate pentru CSS când rata de vindecări este sub 85% (1-15, 19, 24, 26, 27, 52, 61).

- **Profilaxie secundară (chimioterapie preventivă – CTP)** ce vizează prevenirea evoluției spre boală manifestă la cei deja infecțați.

Eficacitatea monoterapiei preventive cu H a fost demonstrată atât experimental, cât și pe studii clinice controlate la oameni. Rezultatele au arătat că aceasta asigură un grad de protecție variabil, mergând de la nesemnificativ până 60-70% după 6 luni. Dacă se continuă administrarea zilnică până la 12 luni, procentul protecției se poate ridica la 90-93%. Dacă nu se produce o reinfecție, efectul protector poate dura toată viața (3, 5, 7-10, 12-14, 16, 20, 23, 27, 54, 60).

Tratamentul infecției TB nu are un raport cost-beneficiu mai bun decât tratamentul cazurilor active simptomatice, astfel că acesta **trebuie să se adreseze țintit unor categorii populaționale cu risc și nu nediscriminatoriu** (24, 26-28, 33, 61-66). Se consideră important și beneficiul pentru comunitate, deoarece prevenția cazurilor de TB stopează transmiterea ulterioară a infecției (24-28, 33, 61-63, 65-68).

Infecția TB recentă descoperită la un copil sub 5 ani constituie indicație de profilaxie medicamentoasă.

- **Etapele prealabile inițierii profilaxiei medicamentoase** (18, 26, 52, 60-63, 65-67):

- deoarece există riscul selectării de tulpini mutante rezistente prin administrarea monoterapiei, trebuie exclusă posibilitatea TB-boală prin: examen clinic, radiologic și bacteriologic (mono sau biterapia este incompatibilă cu tratamentul corect al TB active, când numărul de bacili este crescut).

- *evaluarea efectelor secundare posibile:* recomandările de utilizare ale H sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pe toată viața pentru prevenirea TB-boală (24, 27, 61). Se consideră grupe cu risc crescut pentru toxicitate hepatică:

- folosirea cronică a altor medicamente (fenitoin, carbamazepină),
- istoric de administrare anterioară de H cu efecte secundare: cefalee, amețeli, greață, afecțiuni cronice hepatice,
- neuropatie periferică (DZ),
- infecția HIV simptomatică.

La aceștia se monitorizează lunar funcția hepatică (18, 24, 26, 27, 52, 60-67).

- *evaluarea riscului de noncompliance.* Îmbunătățirea compliancei la profilaxia medicamentoasă vizează:

- administrarea supravegheată,
- informarea și educația,
- creșterea motivației,
- simplificarea administrării prin monodoze (51),
- asistență socială.

În cazul copiilor, medicamentele pot fi încredințate mamei sau unui aparținător/supraveghetor instruit special (32, 60, 66, 67).

- Profilaxia medicamentoasă constă în **monoterapie cu H**. La copii, se recomandă doza de 5 mg/kgc/zi, sau 200mg/m² suprafață corporală, maximum 300 mg/zi, timp de 6 luni, sau intermitent, bi sau trisăptămânal câte 15 mg/kgc, maximum 600 mg/zi (24, 31, 62). H este eficientă numai pe mycobacteriile active metabolic sau în multiplicare (17).

În cazul unui **contact cu sursă bK H rezistentă**, profilactizarea poate fi efectuată cu R 10-20 mg/kgc/zi sau H + R cu o durată de 6-12 luni (12, 24, 26, 27, 34, 39, 59, 62, 66, 67).

Există situații speciale în care contactii cu surse eliminatoare de *Mt* chimiorezistente pun probleme deosebite care se soluționează individualizat.

Chimioprofilaxia dublă sau cu mai multe medicamente este, în principiu, interzisă.

Se recomandă asocierea piridoxinei (vit. B₆) sugarilor alăptați la sân, copiilor cu dietă carentată proteic, infecțiilor HIV, celor cu manifestări parestezice periferice (62).

- Contraindicațiile profilaxiei cu H vizează:
 - TB activă,
 - reacțiile adverse grave la H,
 - antecedente de profilaxie corectă (52, 62, 67),
 - boala hepatică cronică gravă sau semne clinice și biologice de hepatită activă (24, 55-59, 68-71).

• **Profilaxia medicamentoasă la nou-născutul din focar tuberculos**

Prevenirea infecției și a bolii la noul născut este corelată strict cu controlul TB la mamă. Conform recomandărilor OMS și IUATLD, în cursul sarcinii survenită la o femeie cu TB activă se poate administra chimioterapia standard în cură scurtă, în condiții de siguranță pentru făt, pentru toate medicamentele antituberculoase de primă linie, mai puțin S, deoarece aceasta poate determina (la fel ca toate aminoglicozidele) toxicitate renală (24, 26, 27, 61, 64, 72). Prin administrarea medicamentelor la mamă, concentrațiile mici ale acestora realizate în laptele matern sunt bine tolerate de către sugari, însă nu pot asigura un nivel terapeutic sau profilactic adecvat (15, 27, 61, 64,72).

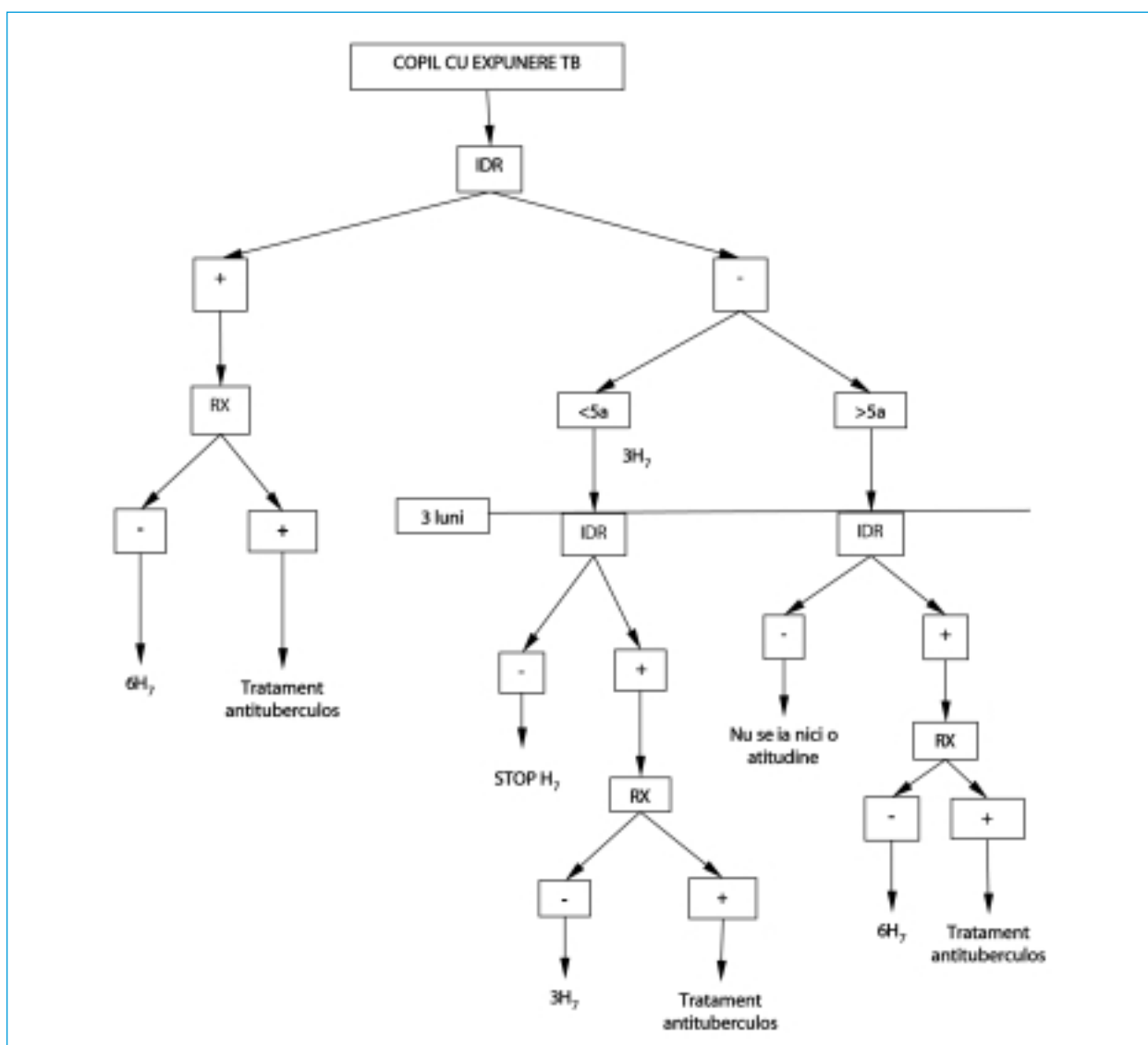
În funcție de statusul bacteriologic și terapeutic al mamei la naștere sau al altei surse contagioase domiciliare se adoptă următoarele atitudini (vezi și algoritm cap. BCG):

- dacă mama este contagioasă sau are o formă diseminativă (meningită, miliară, TB osoasă etc.) nou-născutul este controlat pentru excluderea TB congenitale și izolat în vederea chimioterapiei standard sau numai a profilaxiei, până la conversia bacteriologică maternă (24, 64, 66). Dacă sugarul a rămas neinfecat după 3 luni de profilaxie (IDR negativă) poate fi vaccinat BCG, sau continuă profilaxia cu 3H₇, dacă IDR s-a pozitivat;
- în condițiile în care nou-născutul nu poate fi izolat va fi supus profilaxiei medicamentoase la domiciliu și reevaluat după 3 luni, urmând etapele de mai sus;
- dacă mama sau sursa contagioasă se află de cel puțin 6 săptămâni sub chimioterapie standard și sunt negativate bacteriologic, nou-născutul va fi vaccinat BCG în maternitate și inserat familial fără tratament; mama poate alăpta (1-3, 18, 19, 21, 27, 36, 50, 54, 60, 64, 66, 72).

Aceeași strategie încurajează chimioprofilaxia copiilor contacti neinfecțati din focare, și nu vaccinarea lor BCG, efectul protector al primei fiind mult mai prompt, față de intervalul de 1 - 3 luni cât durează imunogeneza vaccinală (3-49).

DE REȚINUT:

- Deși supusă controversei, profilaxia medicamentoasă vizează în special copiii sub 5 ani, contacți neinfecțați ai bolnavilor contagioși, precum și pe cei infecțați (dar nu îmbolnăviți), în scopul preîntâmpinării evoluției infecției spre boală activă.
- Profilaxia infecțiilor se adresează ținut unor categorii de persoane și nu nediscriminatoriu.
- Raportul cost/beneficiu al profilaxiei medicamentoase este negativ în condițiile unei endemii mari și al unei rate de vindecare sub 85%.
- Nou-născuții din mame contagioase, care nu pot fi izolați de focar, sunt supuși profilaxiei și abia într-o etapă ulterioară sunt vaccinați BCG, dacă testul tuberculinic se menține negativ.
- Eficiența profilaxiei medicamentoase este variabilă, funcție de durata administrării, schema de tratament, contextul epidemiologic, absența reinfectării, terenul pacientului, complianță, efecte secundare.
- Monoterapia cu H recomandă 5mg/kgc/zi (300 mg/zi), sau 200mg/m² suprafață corporală sau 15mg/kgc bi sau trisăptămănal, timp de 6 luni.
- Contraindicațiile profilaxiei cu H vizează TB activă, antecedentele profilactice corecte, reacțiile adverse la H, hepatita activă sau alte boli hepatice grave.
- Pe lângă monoterapia cu H se acceptă și asocieri de tuberculostatice dictate de antibiograma sursei contagioase sau de decizia colectivă adoptată pe baza unor argumente obiective.

ALGORITMUL PROFILAXIEI MEDICAMENTOASE

B. Profilaxia vaccinală antituberculoasă (BCG)

Vaccinarea BCG este o metodă de imunizare activă prin care se realizează o profilaxie antituberculoasă relativă, care nu împiedică infectarea cu *Mt* și nu întrerupe lanțul epidemiologic al bolii, ci protejează împotriva transformării infecției în boală (1-12, 18, 19, 23, 40, 45, 57). Este unanim acceptat că imunitatea vaccinală previne doar diseminarea hematogenă (bacilemia), metastazele postprimare și crește capacitatea de rezistență la suprainfecția ulterioară exogenă (1-12, 18, 19, 23, 43-52, 66, 67).

Factorii care condiționează politica vaccinală sunt: prevalența tuberculozei multi-drog rezistente, prevalența infecției HIV, posibilitatea de transmitere nosocomială a tuberculozei, migrația și libera circulație a populației (22, 45, 46, 57, 67, 78, 86, 93). Grupul de studii OMS asupra principiilor utilizării BCG recomandă ca acesta să fie folosit în continuare în lupta antituberculoasă (alături de depistarea și tratarea promptă a cazurilor de TB), iar în țările în care tuberculoza are prevalență ridicată, ca în România, vaccinarea BCG să fie practică la o vârstă cât mai precoce (17, 25, 45, 51, 57, 67, 78, 84, 93, 95). Țările cu incidență scăzută, cu RAI (risc de infecție anuală) sub 1%, nu recomandă vaccinarea (SUA, unele țări vest europene) (55, 93).

OMS recomandă *sistarea vaccinării de masă* numai atunci când:

- incidența meningitei tuberculoase la copiii sub 5 ani devine inferioară la 1 caz la zece milioane și
- rata anuală a cazurilor pozitive este sub 5% (55, 78, 88, 90, 93, 96).

1. Imunogeneza și protecția vaccinală

Tulpina vaccinală – bacilul Calmette-Guerin – a fost obținută pornind de la *Mycobacterium bovis*; bacilii bovini atenuați prezenți în vaccin sunt nepatogeni pentru om, dar își păstrează proprietățile antigenice, determinând imunizarea și instalarea alergiei tuberculinoase la persoanele vaccinate, similar cu „tiparul” infecției naturale (92, 95, 97). Nu există o corelație măsurabilă strictă între IDR postvaccinală și imunitate sau protecție vaccinală (31, 32, 53-55, 60-62, 65-67, 80, 82).

În cazul contactelor din focar TB, o reacție tuberculinoasă >10 mm se consideră infecție naturală.

Rezultatele numeroaselor studii efectuate în cei peste 80 de ani de utilizare, referitoare la capacitatea protectivă a vaccinului BCG, sunt contradictorii, variind în limite extrem de largi: de la 0% până la 80% (41, 44, 55, 61, 67, 88, 92, 95, 96).

Gradul de protecție privind transformarea infecției în boală variază în funcție de termenii luați în considerare: reduce riscul de îmbolnăvire cu 46-100% în meningită și miliară, cu 53-74% la contactii focarelor cunoscute, iar la adolescenți și adulți tineri cu 77% (13, 57).

Mortalitatea totală este redusă cu 6% prin vaccinarea BCG.

Controversele asupra eficacității BCG derivă din faptul că:

- nu previne primoinfecția
- nu previne reactivarea infecției latente
- nu influențează tuberculoza pulmonară a adulților; de altfel, efectul pe termen lung asupra vaccinaților din anii '40 este în observație (13, 57).

Explicații ale gradului variabil de protecție au fost date prin:

- variații ale tulpinilor vaccinale utilizate;
- diferențe genetice și nutriționale ale populației;
- expunere solară;
- păstrarea defectuoasă a vaccinului;
- expunere la mycobacterii atipice din mediu (13, 43).

2. Indicațiile vaccinării

În România, **vaccinarea BCG vizează obligatoriu doar nou-născuții** (39), la vârsta de 4-7 zile (dacă nu există contraindicații), odată cu externarea din maternitate și fără testare tuberculinică prealabilă. Dacă din varii motive nou-născutul nu a putut fi vaccinat în maternitate și nu prezintă contraindicații, urmează să fie recuperat vaccinal de către maternitate, prin intermediul medicului de familie, până la vârsta de 3 luni, *fără testare tuberculinică*.

Deși prematuritatea și malnutriția protein-calorică nu mai reprezintă contraindicații (4, 52, 59), este prudent să se temporizeze vaccinarea până la recuperarea greutateii minime de 2500 g.

Controlul formării cicatricii postvaccinale (CPV) se efectuează după vârsta de 6 luni a sugarului și necesită refacerea vaccinării la cei cu cicatrici <3 mm sau absente. Refacerea vaccinării se poate efectua până la vârsta de 1 an numai după prealabila testare PPD, păstrând un interval de 30 de zile față de orice altă vaccinare (32, 34, 35, 57, 67, 90). Cei cu răspuns pozitiv la PPD nu se revaccinează.

Revaccinarea la copiii mai mari și adolescenți nu se justifică (33, 36, 43-60, 68, 78, 83-86, 88, 93-96). Revaccinarea s-a sistat și în România (38, 39).

Situații particulare:

- pentru **nou-născuții în focare de tuberculoză** se pot adopta următoarele atitudini (vezi algoritm):

- vaccinarea BCG în maternitate, urmată de izolarea acestora pe o perioadă de minimum două luni, până la instalarea imunității vaccinale, având în vedere că vaccinarea BCG și chimioterapia sunt incompatibile, ultima inhibând reacția imunologică a vaccinului (3,13, 20, 22-24, 39-49, 57); dacă sursa contagioasă se află deja sub tratament de minimum 6 săptămâni, nou-născutul vaccinat poate fi inserat familial, fără tratament specific;

- atunci când izolarea nu poate fi realizată, se temporizează vaccinarea în favoarea chimioprofilaxiei (H₇) pentru o perioadă de 3 luni și abia într-un al doilea timp se efectuează vaccinarea, dacă testarea tuberculinică rămâne negativă. Dacă IDR devine pozitivă (fără să se instaleze TB activă) continuă profilaxia medicamentoasă (3 H₇), sau se instituie tratament antituberculos dacă s-a produs îmbolnăvirea (3, 35, 39, 95).

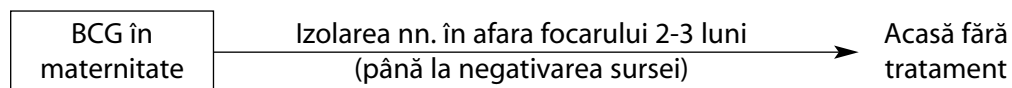
- pentru **copiii contacți neinfecțați din focare** se recomandă chimioprofilaxia, și nu vaccinarea lor BCG, efectul protector al primei fiind mult mai prompt, față de intervalul de 1-3 luni cât durează imunogeneza vaccinală (3-49, 84, 88, 93, 94).

Vaccinarea BCG a copiilor neinfecțați din focarul bacilar este rezervată doar situațiilor în care chimioprofilaxia nu poate fi efectuată (intoleranță sau/și chimiorezistență cunoscută) și cu condiția izolării copilului până la instalarea protecției vaccinale, adică minimum două luni (22, 44-54, 57, 67, 84, 88, 94).

- **nou-născuții HIV pozitivi fără imunodepresie** (asimptomatici), mai ales în zonele cu endemie ridicată de TB, pot fi vaccinați (1, 2, 4, 41, 44-48, 50, 57, 67-69, 78, 79, 95).

3. Opțiuni profilactice pentru nou-născut în focar TB

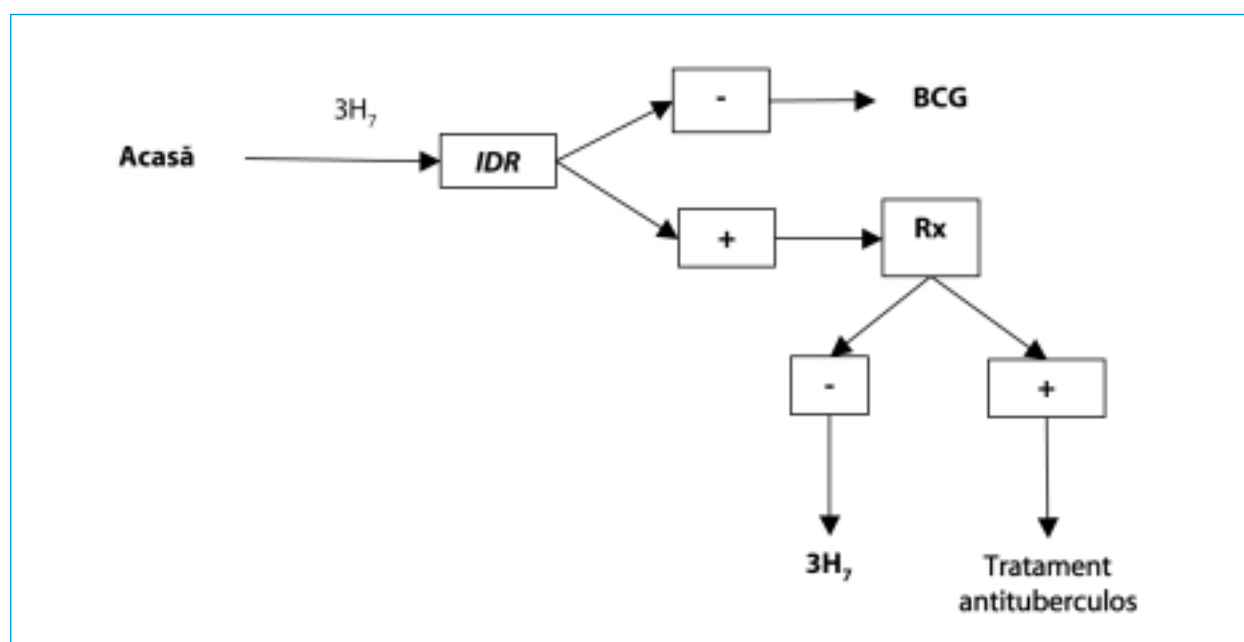
1) CAZ NETRATAT, DESCOPERIT ODATĂ CU NAȘTEREA COPILULUI



2) CAZ CUNOSCUT AFLAT SUB DOTS DE MINIMUM 6 SĂPTĂMÂNI



3) CAZUL SURSĂ SAU NOU NĂSCUTUL NU POT FI IZOLAȚI



4. Tehnica vaccinării BCG (4-12, 19, 95):

În România, vaccinarea BCG se efectuează cu tulpina IC-65 (derivată, ca toate cele aflate în uz, din cea originală Calmette-Guérin) produsă de Institutul „I. Cantacuzino” din București, echivalentă tulpinii Copenhaga 1331 și aprobată de OMS (43-45, 95).

Vaccinul este livrat în două fiole separate: o fiolă vidată, care conține pulberea liofilizată vaccinală; a doua fiolă care conține mediu lichid special Sauton în soluție protectoare de glutamat de sodiu 1,5%, pentru realizarea suspensiei vaccinale. Odată reconstituit, vaccinul are o concentrație de 1 mg/ml BCG. Produsul conține aproximativ 4-5 milioane de germeni/1g de vaccin.

Vaccinarea se efectuează numai de către personal mediu special instruit sub responsabilitatea medicală și legală a medicului. Fiola vidată în care se găsește pulberea vaccinală se deschide sub protecția foliei plastice existente în ambalaj pentru a preveni răspândirea conținutului la pătrunderea aerului în fiolă, după care se dizolvă cu 2 ml mediu Sauton anexat. Suspensia obținută, clar opalescentă, se barbotează cu ajutorul seringii până la omogenizare și se utilizează în maximum 30 de minute. Fiola conține aproximativ 20 de doze vaccinale, dar pierderile pe ac împiedică efectuarea unui număr echivalent de vaccinări. Produsul neutilizat se inactivează și se aruncă.

Pentru menținerea viabilității germenilor în preparat - factor esențial al unei vaccinări reușite - păstrarea vaccinului este obligatorie la întuneric și 4°C, în caz contrar degradându-se și putând conduce la eșecuri vaccinale.

Vaccinarea constă în injectarea strict intradermică a 0,1 ml (0,1 mg BCG) suspensie vaccinală, în treimea superioară a brațului stâng - fața postero-externă, după dezinfectia tegumentelor. Dacă tehnica a fost corectă se obține o papulă cu diametrul de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală”, care nu se tamponează.

5. Evoluția reacției post-vaccinale

Majoritatea celor corect vaccinați (~90%) dezvoltă în următoarele 1-3 săptămâni la locul injectării un nodul roșu violaceu cu baza ușor indurată. Acesta se poate transforma în pustulă care ulcerază și care formează ulterior o crustă, după care regresează spontan în 2-3 luni, lăsând în urmă o cicatrice (CPV) inițial violacee, apoi alb sidefie, permanentă, care denivelează tegumentul, având diametrul de 3-6 mm.

CPV poate lipsi la aproximativ 10% din cei vaccinați (26, 37). Lipsa de formare a CPV este asociată cu precocitatea efectuării vaccinării (de exemplu, în primele 48 h de la naștere), iar *absența ei nu echivalează cu absența protecției vaccinale*, fapt confirmat in vitro de testul de inhibare a migrării leucocitelor (59). La nivelul reacției vaccinale nu se aplică nici un fel de tratament local.

După 6-8 săptămâni se instalează alergia postvaccinală (IDR pozitivă – viraj tuberculinic postvaccinal). Instalarea alergiei depinde de: calitatea vaccinului și corectitudinea tehnicii vaccinale, condițiile de păstrare (la 4° C și întuneric) și manipulare a vaccinului, respectarea termenului de valabilitate al produsului și a timpului scurs de la reconstituirea suspensiei și utilizarea ei (41, 57). **Dimensiunea IDR nu este concordantă cu gradul de protecție vaccinală și nu este un indicator fidel al acesteia** (31, 32, 53, 54, 60-62, 65, 66, 80, 82, 91, 94).

Dacă se respectă tehnica prezentată, aproximativ 90% din vaccinări sunt reușite, iar riscul de îmbolnăvire va fi redus de 3-4 ori la populația vaccinată pentru o perioadă de 3 - 10 ani (1-16, 66-68, 88).

Criteriile de apreciere a eficacității vaccinării sunt:

- CPV > 3 mm,
- răspunsul pozitiv la testarea PPD (viraj tuberculinic postvaccinal),
- gradul de cuprindere vaccinală a nou-născuților: trebuie să tindă către 100% (44-47, 52, 60, 95).

6. Complicațiile postvaccinale

Sunt rare, dar nu imposibile (56-58, 68-76, 84, 87, 88, 95). Mai frecvent pot să apară:

- **ulcerații trenante ale pustulei vaccinale**, care pot dura până la câteva luni, sau chiar abces subcutan, care necesită tratament conservativ, antiflogistic (toaletare cu rivanol 1%), fără a recurge la incizie sau aplicări de antibacilare; pot fi urmate de cicatrizări cheloide;
- **limfadenite satelite supurative**, care fistulizează de obicei spontan și se tratează prin drenaj și tratament nespecific; folosirea locală sau sistemică a antibacilarelor nu se justifică (57);
- **reacțiile nespecifice de tip vasculitic**, ca eritemul nodos, kerato-conjunctivita, reacții lupoide, precum și diseminările miliare sunt descrise rar, la fel ca și **osteitele sau osteomielitele post-vaccinale** (56, 57, 68-74), și vizează de obicei sugarii cu deficite imunologice grave. Astfel de complicații au fost descrise în Finlanda și Suedia în relație cu tulpinile Paris și Copenhaga (30, 55, 57);
- **boala BCG sistemică**, considerată anterior rară (un caz la un milion), pare totuși subestimată. A fost semnalată în anii '90 în legătură cu deficite imunologice grave (defecte ale receptorului 1 al γ interferonului, defecte ale IL12 și receptorului ei, SIDA).

Toate complicațiile sistemice ale BCG se tratează ca și TB activă gravă, cu scheme care NU includ Z - la care *M. bovis* este rezistent natural (15, 27, 30, 57, 67-69, 79, 87, 95).

Ca orice produs vaccinal cu germeni vii (chiar dacă sunt atenuați), BCG este în atenția forurilor internaționale de supraveghere a purității și siguranței folosirii lui (75, 76, 78).

7. Contraindicațiile vaccinării și recuperării vaccinale BCG

Acestea pot fi:

1. **contraindicații temporare:**

- starea febrilă
- leziunile tegumentare eruptive
- infecția HIV simptomatică
- imunodeficiențe congenitale
- imunodeficiențe dobândite (leucemii, limfoame, neoplazii generalizate)
- tratamente imunosupresoare (corticosteroizi, agenți alkilanți, antimetaboliți, iradiere)
- sarcina (95).

2. **contraindicații definitive:**

- reacția pozitivă la tuberculină
- antecedentele bacilare confirmate (9, 10, 68).

8. Vaccinuri noi, experimentale

Există în studiu la ora actuală mai multe soluții de îmbunătățire a tradiționalului vaccin BCG (17, 45), precum și de înlocuire a lui cu **infrastructuri genetice nepatogene**, capabile de stimulare imunologică (43, 63-65, 67). Utilizarea vaccinurilor genetice la oameni este condiționată de obținerea siguranței administrării: de a nu deveni oncogenetice și de a nu determina boli autoimune (63). Momentan ele **nu** au avizul organismelor internaționale de aplicare în masă (45).

DE REȚINUT:

- Vaccinarea BCG este o metodă de imunizare activă specifică ce previne doar starea de bacilemie, metastazele postprimare și crește capacitatea de rezistență la suprainfecția exogenă, dar nu împiedică infectarea cu *Mt* și nici nu întrerupe lanțul epidemiologic al bolii.
- Vaccinarea BCG este obligatorie în România la nou-născuți la externarea din maternitate, dacă nu există contraindicații. În acest caz vaccinarea se face fără testare tuberculinică prealabilă.
- Refacerea vaccinării BCG vizează doar sugarii de 6-12 luni fără CPV sau cu CPV < 3mm, după prealabilă testare tuberculinică.
- Riscul de îmbolnăvire este redus de 3-4 ori la populația vaccinată pe o perioadă de 3-10 ani, dar gradul de protecție prezintă variații individuale mari (între 0 și 80%), în funcție de vârstă, context epidemiologic, teren biologic; vaccinarea reduce mortalitatea totală cu ~6%.
- Complicațiile vaccinării BCG sunt rare și au drept cauze posibile erorile de tehnică și deficitele imunologice ale nou-născutului.
- Contraindicațiile temporare ale vaccinării și recuperării BCG sunt: starea febrilă, leziunile tegumentare eruptive, bolnavi cu infecție HIV simptomatică, corticoterapia sau alt tratament imunosupresiv. Malnutriția proteincalorică și prematuritatea nu mai constituie o contraindicație, ca de altfel și infecția HIV asimptomatică, mai ales în zonele cu endemie de tuberculoză ridicată.
- Contraindicațiile definitive sunt reacția pozitivă la tuberculină și antecedentele bacilare confirmate.

C. Lupta în focar

1. Ancheta epidemiologică

Definiție

Ancheta epidemiologică (AE) este un element de strategie în controlul TB recomandat de OMS și IUATLD, alături de tratamentul prompt și corect al bolnavilor diagnosticați cu TB, profilaxia contactilor și infecțiilor și educația pentru sănătate a bolnavilor și populației receptive (1-3).

AE reprezintă complexul de măsuri și acțiuni care urmărește descoperirea a cât mai multe persoane care fac parte dintr-un lanț de transmisie a infecției (bolii), și a relațiilor de cauzalitate dintre ele (4). Aceasta este **ancheta epidemiologică de filiație** (5).

Obiective

AE urmărește:

- depistarea cât mai rapidă a persoanelor infectate (în special copii), precum și a celor cu semne de boală aflate în contact cu un caz index (6);
- investigarea și instituirea tratamentului preventiv sau curativ în cel mai scurt timp;
- descoperirea precoce a cazurilor adiționale pentru întreruperea lanțului epidemiologic.

AE de grup sau teritorială privește fenomenul epidemiologic dintr-un teritoriu sau dintr-o colectivitate de indivizi mai largă ori mai restrânsă (7).

În funcție de obiectivul propus, AE poate fi (1, 2):

- **Ascendentă (AEA)** – se aplică în cazul diagnosticării unui caz de TB la copil pentru identificarea sursei de infecție (8, 9).

Principala sursă de infecție TB o reprezintă bolnavul de TB, de regulă localizată pulmonar, care elimină *Mt* (cel mai frecvent prin tuse și expectorație, dar și prin vorbit și strănut, cântat etc.) (10, 11).

Cel mai frecvent, sursa pentru copilul mic infectat este intrafamilială, intradomiciliară (12-14).

Sursa copilului mare se poate afla extradomiciliar, în colectivitățile pe care le frecventează (15).

Cei mai contagioși sunt bolnavii care elimină cantități mari de bacili (microscopie pozitivă) (10, 16, 17).

- **Descendentă (AED)** – AED se declanșează la confirmarea oricărui caz de TB pulmonară (2) cu scopul de a depista persoanele (inclusiv copii) infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă (caz index) (8, 9, 18).

Cele două tipuri de anchetă, ascendentă și descendentă, practic, sunt intricate. Când ancheta ascendentă descoperă sursa, aceasta va fi tratată ca un caz nou, declanșându-se o anchetă descendentă pentru a se identifica și alte cazuri infectate și/sau îmbolnăvite.

Uneori este destul de dificil de realizat descoperirea sursei, ea putându-se afla extradomiciliar (8). Mai multe viraje tuberculice depistate într-o colectivitate de copii reprezintă un semnal de alarmă, impunând declanșarea unei AE ascendente vizând adulții (personalul instituțiilor).

Metodologia AE

AE se declanșează în maximum 72 de ore de la anunțarea unui nou caz de TB.

Ancheta se recomandă a fi efectuată de către rețeaua de medicină primară sub coordonarea medicului epidemiolog în colaborare cu cabinetul de pneumoftiziologie teritorial. Este un act medical colectiv și are caracter integrat (5).

TB fiind o boală cu declarare nominală, AE respectă reguli stricte de desfășurare în timp - maximum 30 de zile (5).

Continuarea anchetei este necesară chiar și în situația izolării cazului index deoarece se mai pot descoperi noi îmbolnăviri sau infecții (viraje tuberculice) în următoarele luni (8).

AE folosește datele anamnestice și investigații specifice (IDR, ex. radiologic) în scopul stabilirii cronologiei și filiațiunii îmbolnăvirilor (8).

Anamneza:

AEA: în cazul unui copil suspectat de TB, identificarea anamnestică a contactului cu un adult suspectat sau confirmat cu TB activă reprezintă o importantă informație epidemiologică pentru diagnostic (19).

AED: la orice caz nou depistat de TB pulmonară la un adult, trebuie identificați copiii din focar. Copiii mici aflați în contact apropiat cu un caz pozitiv la microscopie prezintă risc crescut de infecție sau boală TB.

Se consideră **contact** al unui bolnav de TB persoana care stă în preajma acestuia, la distanța necesară unei conversații, o durată de cel puțin 4 ore (2, 21).

Contactul poate fi:

intradomiciliar – persoana care conviețuiește cu bolnavul. Riscul de infecție este cu atât mai mare cu cât contactul a fost mai strâns (apropiat) și mai prelungit, ca în cazul relației sugarului și a copilului mic cu mama sau altă persoană care îl îngrijește la domiciliu.

extradomiciliar – persoana care a venit în contact cu un bolnav mai mult de o zi, în ultimele 3 luni anterioare diagnosticării (2).

Riscul de transformare a infecției în boală este mai crescut la copiii sub vârsta de 5 ani decât pentru copiii mai mari. La sugari, transformarea infecției în boală se poate produce în câteva săptămâni. În cazul copiilor mai mari de 5 ani, îmbolnăvirea poate surveni în primii doi ani de la infecție.

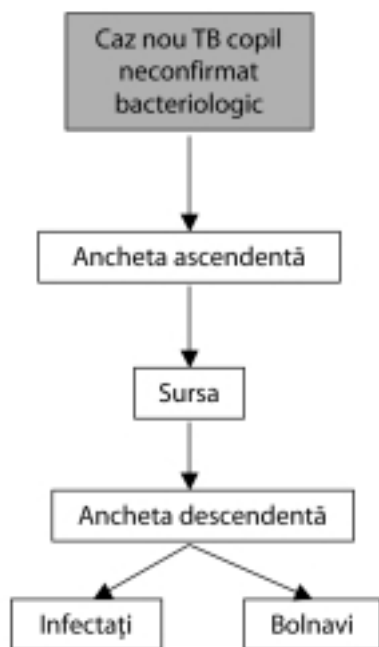
Investigații:

- În funcție de vârstă, contactii sunt controlați prin: **IDR** la 2 u.i. PPD la cei sub 19 ani (2). În cazul unui rezultat pozitiv al testului, controlul se completează cu **examen radiologic toracic**. Cei simptomatici, dar cu test PPD negativ, vor fi controlați radiologic și dacă nu prezintă modificări se retestează tuberculinic la 3 luni (18). Pentru contactii simptomatici se recomandă și **examen bacteriologic**. Pentru alte situații vezi algoritmul de la subcapitolul Profilaxia medicamentoasă (pag. 71).

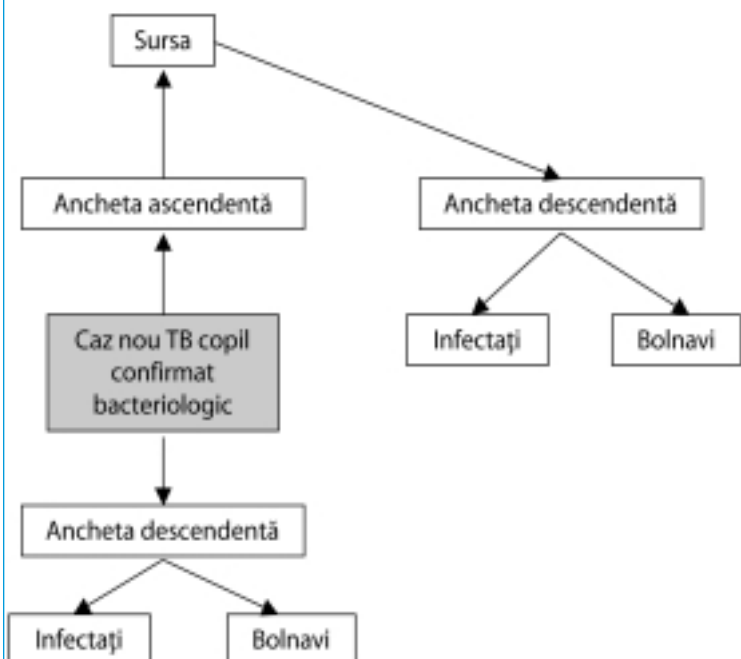
Un test tuberculinic pozitiv confirmă infecția, nu boala.

În prima etapă a AE vor fi examinați contactii cei mai apropiați (membrii familiei), ancheta extinzându-se treptat la celelalte categorii de contacti (extradomiciliari, colectivitate) (20).

Algoritm decizional pentru AE la caz nou de TB la copil neconfirmat bacteriologic



Algoritm decizional pentru AE la caz nou de TB la copil/adolescent confirmat bacteriologic



Evaluarea calității AE certifică eficacitatea acesteia. Pentru evaluare se folosesc o serie de indicatori:

- de promptitudine: apreciază intervalul de timp mediu de la diagnostic până la declanșarea AE (recomandat sub 3 zile) și procentul anchetelor declanșate la un interval mai mare de 3 zile. Se calculează pe minimum 25 de cazuri.
- numărul mediu de contacti identificați pentru un bolnav înregistrat – recomandat 4-5 contacti pentru un bolnav înregistrat.
- procentul contactilor examinați din cei identificați – recomandat peste 90%.
[contacti controlați/contacti identificați x 100]
- procentul surselor depistate din anchetele efectuate la copii – procentele diferite în funcție de vârsta copilului.
[număr AE cu surse identificate/număr AE la copii analizate x 100]

DE REȚINUT:

- AE este un element important de strategie în controlul TB.
- Metodologia AE se referă la utilizarea anamnezei pentru identificarea contactilor și la utilizarea unor investigații specifice și nespecifice (IDR la PPD, examen radiologic, examen bacteriologic).
- AE poate fi ascendentă pentru identificarea surselor (cel mai frecvent utilizată pentru îmbolnăvirile TB la copii) sau descendentă (utilizată pentru copii eliminatori de bacili – în special copii mari – și în cazul adulților).
- Calitatea AE se verifică prin evaluarea unor indicatori: timpul scurs de la depistarea cazului până la declanșarea anchetei, numărul mediu de contacti identificați pentru un bolnav înregistrat, procentul contactilor examinați din cei identificați, procentul surselor depistate din anchetele efectuate la copii.

2. Transmiterea *Mycobacterium tuberculosis* către și de la copii și adolescenți

Transmiterea tuberculozei de la adult

Sursa de bacili tuberculoși este aproape întotdeauna adultul bolnav de TB. Tuberculoza este transmisă aproape în exclusivitate pe calea aerului (1). Caracteristicile pacienților care se corelează cu contagiozitatea au fost studiate în amănunt (Caseta 1) (2, 3). Riscul de a inhala o singură picătură infectată este crescut dacă durata contactului cu pacientul contagios este mai lungă, dacă rata îndepărtării picăturilor infecțioase din aer este scăzută sau dacă generarea de particule infecțioase este mai mare (4, 5). Frecvența și forța tusei au fost de asemenea asociate cu contagiozitatea (6).

Caseta 1. Factori legați de pacient care sporesc transmiterea Mt

- Spută pozitivă*
 - Cavitate pulmonară sau infiltrat extins al lobului superior
 - Tuse puternică/frecvența tusei
 - Nu doresc/nu pot să acopere gura atunci când tușesc
 - Manevre de expir forțat – cântat, strigat
 - Spută cu volum crescut/vâscozitate scăzută
 - Durată prelungită a simptomelor respiratorii
 - Fără tratament sau cu tratament inadecvat
- *testul pozitiv al conținutului gastric nu a fost corelat cu infecțiozitate la copii.

Pentru a putea cultiva bacili tuberculoși din secrețiile respiratorii este nevoie de aproximativ 1000 de bacili prezenți pe mililitru (1). Pentru a detecta bacili prin microscopie directă a sputei este nevoie de prezența a 30.000 până la 50.000 de bacili pe mililitru. Pacienții cu cavități pulmonare sau cu infiltrate extinse ale lobului superior, în special cei cu afectare bilaterală, au concentrații mai mari de bacili în secrețiile lor respiratorii. A fost dovedit că există o corelație între contagiozitate și concentrația de bacili viabili în secrețiile respiratorii (1, 7-9).

Un subiect cu implicații majore pentru controlul tuberculozei este tuberculoza nosocomială (transmiterea în cursul spitalizării de la bolnavii aflați în tratament). O revizie recentă de literatură a ajuns la concluzia că în rândul pacienților ale căror secreții respiratorii erau inițial negative microscopic și pozitive în culturi, după două săptămâni de terapie nu mai erau detectabili bacili viabili (1).

În general se admite că după două săptămâni de tratament pacienții devin necontagioși (1, 10-14).

Transmiterea de la copii

Pentru a determina contagiozitatea copiilor cu TB trebuie examinat mediul în care contagiunea de la copil poate fi separată de contagiunea de la o sursă adultă. O serie de rapoarte din orfelinatelor din Europa, din prima jumătate a secolului XX, au remarcat un fenomen comun: atunci când un adult care lucra în orfelinat avea TB pulmonară, frecvent câțiva sau chiar mai mulți copii se îmbolnăveau de asemenea de TB, dar când un singur copil din orfelinat avea TB, nici un alt copil nu dezvolta TB (17, 18). Totuși, multe rapoarte susțin transmiterea *Mt* în secțiile sau spitalele pentru copii (19-30). În toate aceste cazuri, originea epidemiei a fost fie un adult angajat al acestor unități, fie un adult care a vizitat spitalul, iar uneori părintele unui copil suspectat de TB. De asemenea, este evident din aceste rapoarte că expunerile potențiale într-o unitate sanitară de pediatrie pot perturba extrem de mult activitatea obișnuită din unitate din cauza timpului, efortului și costurilor realizării unei investigații a contacturilor și anxietății create în rândul personalului, părinților, pacienților și administratorilor.

Sunt puține cazuri raportate de posibilă transmitere a *Mt* de la un copil la alți indivizi (29-36). Rapoarte recente discută transmisia de la un copil de 9 ani, și respectiv de la unul de 7 ani, în mediul din familiile, școlile și grădinițele lor (31, 32). Ambii copii aveau afecțiunea pulmonară extinsă, tuse puternică productivă și spută pozitivă. Pe scurt, ei aveau TB tipică adultului (neobișnuită de regulă în cazul copiilor).

În rezumat, copiii cu TB primară tipică – tuberculoza care apare ca o complicație directă a infecției inițiale – sunt rar, sau poate niciodată, contagioși pentru alți indivizi. Acei puțini copii care au caracteristicile TB de tip adult – prezența unei cavități sau infiltrat extins al lobului superior observabile prin radiografie, tuse frecventă și productivă sau prezența bacililor în spută detectată prin microscopie – trebuie să fie considerați potențial contagioși și plasați într-un mediu protejat corespunzător.

Măsuri de control în unitățile sanitare

În 1994, CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) a publicat un ghid pentru a veni în ajutorul unităților sanitare pentru a diminua transmiterea *Mt* (37).

Elementul de pornire pentru toate instituțiile ar trebui să fie un program de control al TB, care să specifice măsurile care trebuie să fie întreprinse în general și în cât mai multe situații specifice posibil de anticipat. Elementele măsurilor de control se împart în 3 părți: administrative, tehnice și de control al protecției personalului (Caseta 2). Un element important al controlului administrativ este menținerea unui nivel înalt de suspiciune pentru TB în rândul pacienților cu risc înalt, care sunt internați sau tratați în unitatea sanitară. Alte elemente de control administrativ includ disponibilitatea testelor de diagnostic, în special teste rapide care permit depistarea imediată a persoanelor cu TB sau a celor care sunt posibil infectate. Unitatea sanitară trebuie să aibă medii protejate pentru procedurile cu risc înalt cum ar fi inducerea sputei și bronhoscoopia. Această arie include procedurile generale de decontaminare pentru a evita fie culturile fals pozitive, fie transmiterea *Mt* de pe bronhoscoape sau alt echipament.

Controlul tehnic reprezintă acele aspecte ale spațiului fizic și ale circulației aerului care asigură orientarea picăturilor potențial infectate departe de lucrătorii sanitari și de alți pacienți. Știința orientării aerului include ventilația, amestecul aerului, direcționarea fluxului de aer folosind presiunea negativă și pozitivă și circulația fluxului de aer. Este stabilit cert că folosirea presiunii negative în camerele de izolare cu ventilație corespunzătoare descrește semnificativ riscul de transmitere a *Mt* către angajații spitalului (48, 49). Atunci când nu sunt posibile măsurile corespunzătoare de control al ventilației aerului, alte măsuri, cum ar fi radiațiile ultraviolete și filtrele cu înaltă eficiență sunt adjuvanți utili pentru dezinfectarea aerului pentru a preveni infecția. Un alt aspect al controlului tehnic este menținerea unei protecții corespunzătoare în arii specifice ale spitalului cum ar fi sala de autopsie,

Caseta 2. Măsurile de control pentru a limita răspândirea nozocomială a TB:**Administrative**

- plan de control al TB
- „Gândeți-vă la TB!”
- Screening pentru simptome de TB contagioasă, radiografii, epidemiologie
- Capacitate excelentă a laboratorului – teste rapide
- Proceduri/manevre cu risc înalt desfășurate în mediu protejat
- Decontaminare – curățenie, dezinfecție

Tehnice

- Camere de izolare – în ambulatoriu și în spital – ventilație, presiune negativă, circuite
- Filtre HEPA
- Radiații ultraviolete
- Proceduri și încăpere pentru autopsie
- Proceduri și design al laboratorului

Protecție Personală

- Măști speciale
- Program de testare cutanată la tuberculină
- Investigarea contactelor

laboratorul bK, aria de păstrare a specimenelor, unde aerosolizarea necorespunzătoare a materialelor infectate poate duce la infectarea angajaților spitalului.

Cel de al treilea element de control al TB este protecția personală. Cea mai evidentă metodă este folosirea unei măști personale pentru a preveni ca picăturile și alte particule infectate să pătrundă în plămâni în cursul respirației (40). Pe lângă folosirea unei măști corespunzătoare din punct de vedere al puterii de filtrare, instituțiile trebuie să dezvolte programe pentru a asigura adaptarea acestor măști diferitelor mărimi și forme ale feței angajaților.

Măsurile de control în unitățile de pediatrie

Riscul transmiterii *Mt* în unitățile de pediatrie „pare” să fie în general foarte scăzut. Din cauza costurilor, multe dintre măsurile recomandate pentru unitățile de adulți sunt dificil de implementat în absența unor dovezi că există o problemă sau o potențială problemă (41-45). Un studiu publicat recent a trecut în revistă experiența controlului TB la spitalul de copii din Cincinnati (41). În decurs de 4 ani, 20 de copii suspecți de TB au fost internați în spital. Trei copii cu TB pulmonară au fost internați fără măsuri de izolare respiratorie, posibil expunând 9 pacienți și 42 de angajați; cu toate acestea nici unul dintre acești indivizi nu s-a infectat și nu a dezvoltat boala. Rata conversiei testului IDR în rândul angajaților spitalului a fost 1,9 la 1000 de angajați-pacienți îngrijiți pe an. Nu a existat nici o dovadă ca vreuna dintre aceste conversii ale testului cutanat a fost rezultatul expunerii la un copil în spital.

Un aspect foarte important al controlului TB în unitățile pediatrice este posibilitatea transmiterii TB de la adulții care însoțesc sau vizitează copilul în spital. Câteva studii au documentat transmiterea *Mt* de la un vizitator la un angajat al spitalului și rar la copiii din spital (27-28). Acest fenomen are o importanță specială pentru copiii suspecți de TB și este legat de fiziopatologia TB pediatrice. Perioada de incubație la copii este scurtă, adesea de doar câteva luni. Cazul sursă de infecție este posibil să nu fie încă diagnosticat cu TB deși simptomele bolii sunt prezente. Un părinte sau un vizitator al copilului poate să fie persoana cu TB contagioasă și care nu a fost încă descoperită.

La spitalul de copii din Texas, din 1992 până în 1998, 59 de copii suspecți de TB au fost internați în spital (46). Ca parte a măsurilor de rutină pentru controlul TB, tuturor adulților care au însoțit acești copii la spital li s-a făcut o radiografie pulmonară la internare, pe cheltuiela spitalului. Din cei 105 contacti adulți care au fost investigați în această manieră, 16 (15%) au avut anomalii ale radiografiei compatibile cu TB pulmonară activă. În final, 14 din acești 16 adulți au avut culturi din spută pozitive și majoritatea au avut spută pozitivă. Prin urmare, pentru aproape fiecare 1 copil din 4 internați cu TB, un adult care îl însoțea avea boala potențial infecțioasă și nu fusese recunoscută anterior. Prin realizarea

screeningului radiologic, autorii studiului au fost capabili să evite 16 investigații ale contactilor, costurile și anxietatea care ar fi rezultat. O notă importantă este că boala TB (nu infecția TB) este markerul transmiterii recente și este evenimentul care ar trebui să inițieze screeningul adulților care însoțesc copii la spital.

Concluzii

Deși studii și rapoarte privind apariția și prevenția transmiterii *Mt* de la adulți în unitățile sanitare sunt de ordinul sutelor, mult mai puțină informație este disponibilă privind nevoia de măsuri specifice de control pentru a preveni transmiterea de la copii suspecți de TB sau diagnosticați cu TB. Marea majoritate a copiilor cu TB pulmonară aparent nu sunt contagioși și nu reprezintă un pericol în unitățile sanitare. La fel de clar este că nou-născuții și copiii cu forme extinse de boală, în special cei cu atribute similare tuberculozei de tip adult (cavități, infiltrate extinse, tuse puternică și productivă, spută pozitivă) și care sunt potențial contagioși, ar trebui să fie tratați cu aceleași măsuri de control aplicate adulților suspecți de TB. Unitățile sanitare care îngrijesc copii cu TB trebuie să dezvolte un plan de control și mecanisme prin care să identifice rapid pacienții și vizitatorii potențial contagioși, în așa fel încât măsurile corespunzătoare de control să fie instituite. Pe de altă parte, triajul corespunzător atât al pacienților cât și al vizitatorilor lor adulți va ajuta la evitarea transmiterii *Mt* în cadrul unităților sanitare pediatrice.

V. Educația pacientului cu TB

În TB, mai mult decât orice altă boală, educația pacientului are un rol crucial în succesul demersului terapeutic. Fără o înțelegere corectă de către pacient a bolii, a implicațiilor sale și a conduitei corecte, toate eforturile de a rezolva cazul pot eșua.

În cazul pacienților copii lucrurile devin mai complexe, deoarece în procesul de educație trebuie implicată și familia și eventual școala. Toate acțiunile educative trebuie adaptate unui subiect copil, care se poate speria de contactul cu medicul sau poate refuza să comunice.

Necesitatea de a educa corect pacientul se datorează și duratei lungi a tratamentului, în marea majoritate a timpului pacientul având o stare generală bună și putând avea tendința de a întrerupe prematur tratamentul.

Obiectivele educației sunt:

- informarea în legătură cu boala și implicațiile sale
- informarea despre tratament și controalele periodice
- înlăturarea prejudecăților despre TB
- explicarea consecințelor unui tratament incorect

Când se face educația pacientului?

- Cel mai mare volum de informații se transmite pacientului la momentul punerii diagnosticului și începerii tratamentului.
- Totuși, nu ne putem aștepta ca acest puls de informație să fie suficient, astfel încât informațiile trebuie reîmprospătate cu ocazia controalelor periodice de pe durata tratamentului.
- Cu ocazia anchetei epidemiologice trebuie explicat contactul modalitatea de transmitere a bolii și măsura în care există un risc de contagiune de la un copil.

Cui se adresează educația?

- copii
- părinți
- profesori și colegi de școală

Întrucât pacienții sunt copii, este firesc ca educația legată de boală să se adreseze nu numai lor ci și părinților. Pentru copiii mici, părinții sunt cei care-și vor asuma întreaga răspundere a îngrijirii copilului. La copiii mai mari însă, aceștia pot manifesta o dorință certă de a fi informați direct despre starea lor și este bine ca ei să fie luați parteneri activi în acțiunile îndreptate spre vindecare.

Pentru copiii de vârstă școlară apare o problemă educativă suplimentară, școala. În această situație, rolurile se inversează, școala devine din factor educativ un element care trebuie educat. Este în general cunoscut că există prejudecăți legate de TB, prezente la profesori la fel ca la orice altă categorie socială, și există riscul ca un copil bolnav să fie izolat de comunitatea școlară. Profesorii și colegii de școală trebuie informați în ce constă riscul de îmbolnăvire de la cazul în discuție, despre măsurile reale de prevenție care se pot lua și despre importanța AE în școală.

Ce informații trebuie transmise?

- Cu ocazia punerii diagnosticului
 - Informații despre boală
 - Cine o produce
 - Ce organe poate afecta
 - Dacă este vindecabilă
 - Informații despre calea de transmitere
 - Calea de transmitere aeriană (nu alimente, tacâmuri, clanțe)
 - De la cine se poate lua și în ce măsură un copil bolnav poate fi contagios
 - Importanța AE
 - Informații despre diagnostic
 - Investigații necesare (dacă sunt indicate aspiratul gastric sau bronhoscopia, trebuie explicat pacientului de ce trebuie să suporte disconfortul acestor manevre)
 - Investigații necesare monitorizării bolii

- Informații despre tratament
 - în ce constă
 - Durata
 - Ritmul de administrare
 - Importanța tratamentului sub directă observare
 - Reacții adverse posibile și abordul lor în funcție de gravitate
- Informații despre prognosticul bolii
 - Ideea de boală vindecabilă cu tratament
 - Consecințele lipsei tratamentului
 - Consecințele unui tratament incorect
- Cu ocazia AE (la domiciliu și comunitatea școlară)
 - Importanța controlului contactilor adulți
 - Gradul redus de contagiozitate a bolii la copilul bolnav
- Cu ocazia controalelor periodice
 - Reamintită importanța unui tratament corect și complet
 - Criteriile de monitorizare a bolii

De către cine trebuie făcută educația?

- Medic specialist (pneumolog sau pediatru, din spital și ambulator)
- Asistente medicale (din spital și ambulator)
- Sora de ocrotire
- Asistenți comunitari
- Medic de familie

Toți cei care interacționează cu pacientul, familia și anturajul său au obligația de a transmite informații corecte și concordante. Desigur, rolul esențial revine medicului specialist, orchestratorul întregii acțiuni de punere de diagnostic, inițiere a tratamentului și de educare a subiecților. Dar toți ceilalți factori, cu care pacientul și familia lui se întâlnesc ulterior pe durata tratamentului, trebuie să întărească prin propriile explicații aceleași concepte și să fie capabili să răspundă întrebărilor lor.

Cum trebuie făcută educația?

Pacienții fiind copii, informațiile trebuie formulate pe înțelesul lor, simplu, în termeni adaptați vârstei și nivelului lor de instrucție, folosind exemple concrete și analogii familiare.

Este esențial ca procesul să fie interactiv. Educatorul trebuie să afle, prin întrebări, care sunt conceptele pacientului și ale părinților despre boală, să combată cu argumente logice prejudecățile acestora și să explice informațiile corecte. Este de așteptat ca și copilul și părinții să se sperie de diagnosticul de TB și să aibă tendința de a nu-l accepta.

Având în vedere volumul mare de informații care este transmis copilului și părinților la momentul diagnosticului, trebuie ca înțelegerea lor să fie verificată prin întrebări de control. Lucrurile importante trebuie spuse la început și la sfârșit. De asemenea, cu ocazia întâlnirilor ulterioare informațiile trebuie repetate și înțelegerea lor verificată. Repetarea informațiilor despre tratament, considerate esențiale, trebuie făcută cu ocazia tuturor controalelor periodice.

În toate discuțiile explicative, educatorul trebuie să adopte o atitudine prietenoasă, permisivă, respectuoasă, care să creeze un cadru în care copilul să se simtă liber să pună întrebări și să ceară explicații.

Având în vedere că de cele mai multe ori tuberculoza copilului nu îmbracă forme severe și nu este contagioasă, nu este recomandată internarea de lungă durată. Acești copii își pot face deci tratamentul în mediul lor familial (și familiar), ceea ce face ca implicațiile psihologice ale bolii să fie reduse la minim. Practic, pentru acești copii nu este apăsătoare decât grija pentru tratamentul zilnic.

În situația în care se impune însă internarea pe termen lung (copiii cu forme grave de boală sau cu forme contagioase), copiii sunt separați de familie, de anturajul familiar, pierd contactul cu școala, sunt nevoiți să se adapteze unui mediu pe care-l pot percepe ca ostil. Acești copii trebuie să beneficieze de suport psihologic în spital, atât de la personalul medical cât și suport specializat (psihologi), care să organizeze diverse activități, jocuri menite să îi ajute să se adapteze.

VI. Dispensarizarea cazului de TB și monitorizarea tratamentului (1-10)

Conform Legii nr. 3/1978 privind prevenirea și combaterea bolilor transmisibile și Ordinului Ministrului Sănătății nr. 860/2004 privind aprobarea Listei bolilor transmisibile prioritare în România, TB se numără printre bolile supravegheate pe baza unei metodologii de supraveghere.

Dispensarizarea și monitorizarea tratamentului intră în sarcina **dispensarului de pneumoftiziologie (DPF)** și face parte integrantă din strategia Programului Național de Control al TB (PNCT).

Anunțarea, înregistrarea și declararea cazurilor

Orice caz de TB, confirmat bacteriologic sau histopatologic sau la care medicul pneumolog a decis începerea tratamentului antituberculos, **va fi anunțat** de către medicul care a diagnosticat cazul și a inițiat tratamentul, în termen de 48 de ore, prin fișa de anunțare (vezi Anexa 5), **dispensarului de pneumoftiziologie (DPF)** pe teritoriul căruia cazul (copilul) are domiciliul stabil; dacă pacientul nu are domiciliu, se va anunța DPF de care aparține zona în care părinții / însoțitorii legali declară că își duc existența. După ce DPF verifică adresa dată, **cazul va fi înregistrat în baza de date scrisă (registru local) precum și în cea electronică** (locală) primind un „cod pacient” util identificărilor ulterioare. Declararea cazului va deveni reală o dată cu transmiterea datelor în baza de date națională, în cursul procesului de „sincronizare”.

Înregistrarea pacientului va fi urmată de imprimarea fișei de declarare din calculator. Fișele de declarare înregistrate într-o lună calendaristică vor fi trimise până la data de 5 a lunii următoare la Direcția de Sănătate Publică Județeană (DSPJ).

Procesul descris mai sus se desfășoară în cazul diagnosticării TB în secția de pneumoftiziologie sau în altă unitate medicală (domiciliară sau nu). Dacă diagnosticul s-a stabilit în DPF de domiciliu, medicul pneumoftiziolog înregistrează și declară cazul direct.

Declararea cazurilor noi de TB se face numai de către DPF de domiciliu.

Clasificarea lor se realizează conform următoarelor criterii:

1. Localizarea bolii :

Tuberculoza primară poate avea localizarea (2-10):

- **pulmonară:** care include leziunile parenchimotoase, precum și cele din arborele traheo-bronșic și laringe;

Forma cea mai comună de TB primară, adenopatia traheo-bronșică (ATB), fără alte determinări, se înregistrează ca TB extrapulmonară. Confirmarea bacteriologică (din spută sau alt produs) **a unui astfel de caz, determină încadrarea ca pulmonară (10).**

Un caz care asociază TB pulmonară și extrapulmonară se declară caz de TB pulmonară.

- **extrapulmonară:** care afectează alte organe decât plămânul, putând avea localizare:
 - respiratorie nonpulmonară** (amigdale, urechea medie și mastoidă, glandele salivare, pleurezia) sau
 - alte localizări**, dintre care mai frecvente:
 - o TB ganglionară inclusiv ATB,
 - o meningo-cerebrală,
 - o osoasă,
 - o renală,
 - o intra-abdominală (enterita și peritonita),
 - o mai rare: oculară, cutanată, pericardică, endocrină, a glandelor exocrine, genito-urinară.

Toate aceste forme sunt complicații ale tuberculozei primare, secundare diseminării hematologice din faza post-primară sau prin diseminare hematogenă în cadrul tuberculozei miliare.

TB miliară este clasificată ca TB *pulmonară* având leziuni și în plămâni.

Diagnosticul acestor localizări se bazează pe cultura pozitivă din produsele fiziologice sau patologice, examenul histopatologic specific sau decizia clinică a specialiștilor de profil.

Încadrarea TB extrapulmonare cu mai multe localizări este hotărâtă de localizarea cea mai severă.

2. Rezultatul examinării bacteriologice (10):

- **Cazul de TB pulmonară confirmat bacteriologic poate fi:**
 - **pozitiv la microscopie (M+)** înainte de începerea tratamentului:
 - un pacient cu 2 sau mai multe frotiuri din spută pozitive pt. BAAR;
 - un pacient cu un frotiu din spută pozitiv pt. BAAR plus modificări radiologice de TB pulmonară activă;
 - un pacient cu cel puțin un frotiu din spută BAAR pozitiv, plus cultură (C+) pozitivă pentru *Mt*.
 - **pozitiv la cultură (C+):**
 - un pacient cu cel puțin o cultură pozitivă pentru *Mt*, indiferent de rezultatul microscopiei.
- **Cazul de TB extrapulmonară confirmat bacteriologic este:**
 - cazul cu cel puțin o cultură pozitivă pentru *Mt* sau
 - un examen histopatologic pozitiv pentru TB
- **Cazul de TB neconfirmat:** este cazul de TB pulmonară sau extrapulmonară care nu întrunește nici unul din criteriile de confirmare de mai sus, dar care are decizia colectivului de specialiști de a efectua un tratament complet cu medicație antiTB;

În condițiile unui program cu servicii de microscopie performante și criterii de diagnostic corect aplicate, confirmarea cazurilor prin microscopie trebuie să reprezinte cel puțin 65% din totalul cazurilor pulmonare înregistrate la adulți și 50% sau mai mult din totalul cazurilor.

3. Istoricul tuberculozei tratate anterior

Clasifică TB în funcție de tentative terapeutice anterioare, astfel încât să se identifice pacienții cu posibile chimiorezistențe, iar pe de altă parte să servească monitorizării epidemiologice a TB la nivel regional și național (5-7). Astfel, cazul de TB poate fi (2-9):

- **NOU (N):** - un pacient care nu a mai urmat niciodată tratament pentru TB sau
- un pacient care a luat medicație antiTB pentru mai puțin de o lună.

Chimioprofilaxia TB cu un singur medicament sau cu două (în cazul copiilor infectați HIV) nu se consideră tratament antiTB.

- **RECIDIVĂ (R):** - un pacient care a fost evaluat „vindecat” sau cu „tratament complet” după un tratament anterior pentru TB și care este rediagnosticat cu TB bacteriologic pozitivă (frotiu sau cultură).
- **RETRATAMENT DUPĂ EȘEC (E):** - un pacient care a început un nou regim de tratament după eșecul celui anterior.
- **RETRATAMENT DUPĂ ABANDON (A):** - un pacient pozitiv bacteriologic care se reîntoarce la tratament după o întrerupere de 2 luni sau mai mult.
- **TRANSFER:** - un pacient cu TB care a fost transferat dintr-un alt teritoriu și trebuie să-și continue tratamentul.
- **CRONIC:** un pacient cu frotiu pozitiv la sfârșitul unei cure de retratament.

Notă: deși cazurile neconfirmate și cele cu afectare extrapulmonară pot recidiva, pot deveni eșecuri sau cronice, aceste cazuri trebuie să reprezinte situații rare, susținute de probe bacteriologice (culturi) sau anatomopatologice.

4. Severitatea bolii

Considerentele după care se apreciază severitatea bolii TB sunt (2, 7):

- încărcătura bacilară (infecțiozitatea);
- extinderea bolii;
- localizarea anatomică, atunci când aceasta are risc vital (exemplu pericardita TB), de handicap sever consecutiv (exemplu TB coloanei vertebrale) sau ambele (exemplu meningita TB).

TB diseminată (miliară) se consideră formă gravă.

Dintre TB extrapulmonare se clasifică:

- **severe:** TB meningo-cerebrală, pericardică, peritoneală, intestinală, genito-urinară, pleurezia TB bilaterală, morbul Pott
- **mai puțin severe:** TB ganglionară, pleurezia TB unilaterală, TB osteo-articulară periferică, cutanată.

Medicul pneumolog din DPF **informează**, prin **scrisori medicale** (vezi Anexa 5), atât **pe medicul epidemiolog** al teritoriului respectiv, cât și pe **medicul de familie** la care este înscris pacientul, de existența cazului precum și de necesitatea declanșării urgente a anchetei epidemiologice.

În cazul în care pacientul nu este înscris pe listele nici unui medic de familie, scrisoarea medicală va fi trimisă medicului de familie căruia îi este arondat epidemiologic teritoriul în care copilul/adolescentul/familia afirmă că locuiește.

Orice tratament antiTB impune, chiar de la instituirea acestuia, întocmirea unei **fișe de tratament** (vezi Anexa 5); ea constituie un instrument de lucru permanent pentru tot personalul medical ce intervine în îngrijirea pacientului și care îl însoțește în toate unitățile în care acesta va efectua tratamentul.

În fișa de tratament este menționată administrarea fiecărei doze de tratament imediat după ce pacientul a înghițit medicamentele. La încheierea tratamentului, fișa va rămâne în plicul pacientului de la DPF unde acesta a fost înregistrat și declarat (1).

Testarea HIV este indicată la toate cazurile la care s-a decis instituirea tratamentului antiTB, după consiliere pretestare și după obținerea consimțământului scris și semnat din partea părinților/insoțitorilor legali sau a pacienților. Rezultatele vor fi comunicate de către același personal medical – special instruit – care va efectua de altfel și consilierea post testare.

Infirmarea cazului de TB este operată numai de către medicul pneumolog din DPF, în evidența căruia se află pacientul, dacă diagnosticul de TB s-a dovedit a fi incorect sau face obiectul infirmării într-o altă unitate decât DPF și a fost anunțat prin intermediul **fișei de anunțare a infirmării** (vezi Anexa 5) (1).

Decesul unui bolnav de TB (anunțat) în spital se semnalează DPF în 24 de ore prin **fișa de anunțare a decesului în spital** (vezi Anexa 5).

Transferul unui bolnav dintr-un DPF în altul (odată cu modificarea adresei) se va opera electronic începând cu anul 2006, iar documentația va urma pacientul.

Toate categoriile operaționale descrise fac parte din fluxul informațional standardizat al Programului Național de Control al TB și facilitează supravegherea epidemiologică a TB.

Evaluarea rezultatelor tratamentului TB (1)

Cazurile de TB înregistrate și declarate sunt obligatoriu evaluate atunci când se cunosc toate informațiile necesare și nu mai târziu de 12 luni de la data declarării.

Categoriile de evaluare sunt:

- **Vindecat (V):** pacientul cu TB pulmonară confirmată bacteriologic, care este negativ la sfârșitul unei cure complete de tratament și cu cel puțin încă o ocazie anterioară.
- **Tratament complet (T) - situația cea mai frecventă a copiilor:** pacientul care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile de a fi evaluat ca vindecat sau eșec (nu a fost confirmat bacteriologic, sau a fost, dar nu are două controale bacteriologice negative sau a avut o localizare extrapulmonară).

- **Eșec (E):** pacientul confirmat bacteriologic care rămâne sau redevine pozitiv la orice control între luna a cincea a tratamentului și sfârșitul acestuia.
- **Abandon (A):** pacientul care întrerupe tratamentul două luni consecutive sau mai mult; întreruperile mai scurte de două luni se recuperează prin numărul corespunzător de doze.
- **Decedat (D):** pacientul care decedează din orice cauză în timpul tratamentului pentru TB; idem cazurile declarate post-mortem.
- **Mutat (M):** pacientul transferat într-un alt DPF pe parcursul tratamentului.
- **Pierdut (P):** pacientul care nu mai poate fi găsit după un abandon.
- **Continuă tratamentul (C):** pacientul care continuă tratamentul peste 12 luni.

Toate datele referitoare la bolnav și consemnate în Registrul Unic TB fac obiectul raportărilor către eșaloanele superioare în ierarhia PNCT: Registrul Unic Județean, Unitatea Centrală a PNCT din Institutul Național „Marius Nasta”, precum și către diversele instituții abilitate - (Direcția de Sănătate Publică Județeană - DSPJ, Casa de Asigurări Sociale de Sănătate Județeană - CASJ), registrul TB al dispensarului și în baza de date electronică. Unitatea județeană își va extrage informațiile despre toate cazurile înregistrate în dispensarele din județ din server, iar bazele de date locală, județeană și națională vor fi utilizate pentru elaborarea de rapoarte către diversele instituții abilitate (DSPJ, CASJ) și pentru evaluarea corectă a endemiei TB din România și a monitorizării eficienței PNCT.

Spitalul
 Județul

Către Dispensarul PF
 Județul

FIȘA DE ANUNȚARE A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

Nume Prenume Cod pacient

CNP Sex M F Data nașterii (zz/ll/aaaa)

Localitatea/Județul/Țara nașterii

Domiciliul real

Domiciliul legal

Asigurat Da Nu Medic de familie Adresa MF

Data internării (zz/ll/aaaa)

Categorie caz* N R E A C Localizare** P E

Diagnostic principal TB

Diagnostice secundare TB

Boli asociate

Examen histopatologic

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic

Data intrării produsului în laborator	Laboratorul	Nr. registru laborator	Rezultat microscopie	Rezultat cultură

Antibiograma: sensibilitate rezistență

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa)

Regimul terapeutic: 1 2 3 individualizat medicamente/doze (mg)
 ritm de administrare:/7

Anunțat post-mortem Data decesului (zz/ll/aaaa)

Data completării MEDIC (semnătura și parafa)

*N = caz nou; R = recidivă; E = retratament după eșec; A = retratament după abandon; C = cronic.
 **P = pulmonară; E = extrapulmonară.
 Tipărit cu suportul financiar al Organizației Mondiale a Sănătății - Biroul pentru Controlul Tuberculozei în Balcani

Dispensarul de pneumoftiziologie

Județul

Către **DI / Dna Dr.**

Specialitatea

Adresa

SCRISOARE MEDICALĂ

Stimate coleg,

Vă informăm că pacientul (nume, prenume)

cu CNP de sex, născut la data de

în localitatea, județul

domiciliat în localitatea județul (sectorul)

str. nr. bl. sc. et. ap.

a fost diagnosticat cu: Tuberculoză pulmonară extrapulmonară

BK microscopie cultură

În consecință, vă rugăm să declarați ancheta epidemiologică pentru acest caz de tuberculoză și să țineți legătura cu medicul pneumoftiziolog teritorial pentru a primi informații suplimentare.

Vă mulțumim,

Data Medic pneumoftiziolog (semnătura și parafă)

.....

Tipăriți cu suportul financiar al Organizației Mondiale a Sănătății - Biroul pentru Controlul Tuberculozei în Boricani

Dispensarul de pneumoftiziologie

Județul

Data primirii fișei de anunțare --/__/----

Data anunțării medicului epidemiolog --/__/----

Data anunțării medicului de familie --/__/----

Data declanșării anchetei epidemiologice --/__/----

ANCHEȚA EPIDEMIOLOGICĂ

Nume Prenume Cod pacient

CNP ----- Sex _ Data nașterii _/_/____ B.I.

Locul nașterii (localitatea / județul / țara)

Cetățenia Naționalitatea

Adresa reală

Adresa legală

Ocupația

Categoria socială Locul de muncă

Nr. registru TB ___ Data declarării _/_/____ Asigurat _ Medic de familie

Anul primei înregistrări ___ Anul ultimei înregistrări ___

Localizarea TB _ Diagnostic principal

Diagnostice secundare

Examen bacteriologic inițial: M C.....

ABG: sensibilitate, rezistență

Examen histopatologic: MDR ___

Boli asociate: Istoric detenție --

Cicatrice BCG (la copiii 0-15 ani) mm

Internat la spitalul județul din data _/_/____

Data începerii tratamentului: _/_/____

Regimul ___ Asocierea ----- Ritmul _/

Sursa de îmbolnăvire: identificată da / nu

Numele și prenumele sursei:

Codul de pacient al sursei:

Locuința: nr. camere _ Nr. persoane în locuință ___ din care copii ___

Alte observații:

.....

Contactii Intradomiciliari:

• **Adulți:**

Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
------	---------	---------------	--------------	------	------------

_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

• **Copii:**

Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
------	---------	---------------	--------------	------	------------

_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Contactii extradomiciliari:

Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
------	---------	---------------	--------------	------	------------

_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Anexa 5: -Ancheta epidemiologică (continuare)

Măsuri luate:

Mențiuni speciale:

Data încheierii anchetei epidemiologice: __/__/____

Efectuat de:..... Validat de:

Tipărit cu suportul financiar al Organizației Mondiale a Sănătății - Biroul pentru Controlul Tuberculozei în Balkani

Cod pacient

FIȘA DE TRATAMENT A TUBERCULOZEI

Nume și prenume.....		Dispensarul TB		Localizare		<input type="checkbox"/> Caz nou <input type="checkbox"/> Recidivă <input type="checkbox"/> Transfer <input type="checkbox"/> Eșec <input type="checkbox"/> Abandon <input type="checkbox"/> Cronic	
CNP..... Sex MF Vârsta Greutate.....		Județul		<input type="checkbox"/> Pulmonară <input type="checkbox"/> Extrapulmonară			
Adresa reală		Medicul de familie					
Diagnosticul		Adresa MF					

Regim standard ¹	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	individualizat ²	<input type="checkbox"/>	Modificat pentru ³	Data /...../.....
Faza inițială ⁴	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ritm:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Semnătura și parafa	
	H R Z E S		7/7 3/7		
Faza de continuare	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ritm:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Semnătura și parafa	
Regim individualizat					
Data /...../.....	Asocierea ⁵	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ritmul .../ 7	Semnătura și parafa	
	Dozele			
Data /...../.....	Asocierea	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ritmul .../ 7	Semnătura și parafa	
	Dozele			
Data /...../.....	Asocierea	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ritmul .../ 7	Semnătura și parafa	
	Dozele			

Evaluare: V <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/>					
Data evaluării					

Anul	Ziua																																							
Luna	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Semnătura pacientului ⁶								

Se va nota cu „X” în dreptul zilei în care s-a administrat medicație strict supravegheată, „A” în cazul medicației autoadministrate și „-” în cazul în care s-a omis priza.
 1,2,3,4,5,6 Vezi verso.

Spitalul

Județul

Către Dispensarul PF

Județul

FIȘA DE ANUNȚARE A INFIRMĂRII DIAGNOSTICULUI DE TUBERCULOZĂ ÎN SPITAL*

Nume Prenume Cod pacient

CNP Sex M F Data nașterii (zz/ll/aaaa)

Domiciliul real

Data internării (zz/ll/aaaa)

Categorie caz** N R E A C Localizare*** P E

Diagnostic principal TB

Diagnostice secundare TB

Examen histopatologic

Examen bacteriologic la internare: produsul patologic

Rezultat microscopie Rezultat cultură

Antibiograma: sensibilitate rezistență

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa)

Regimul terapeutic: 1 2 3 individualizat

Data trimiterii fișei de anunțare a cazului

Diagnostic final

Motivele infirmării

Data completării MEDIC (semnătura și parafa)

*Se completează de către medicul din spital în cazul în care un pacient cu tuberculoză anunțat anterior este infirmat în cursul internării.

**N = caz nou; R = recidivă; E = retratament după eșec; A = retratament după abandon; C = cronic.

***P = pulmonară; E = extrapulmonară.

Tipărit cu suportul financiar al Organizației Mondiale a Sănătății - Biroul pentru Controlul Tuberculozei în Balcani

Anexa 5: - Fișa de anunțare a decesului pacientului cu tuberculoză în spital

Spitalul

Județul

Către Dispensarul PF

Județul

FIȘA DE ANUNȚARE A DECESULUI PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ ÎN SPITAL*

Nume Prenume Cod pacient

CNP Sex M F Data nașterii (zz/ll/aaaa)

Domiciliul real

Data internării (zz/ll/aaaa)

Categorie caz** N R E A C Localizare*** P E

Diagnostic principal TB

Diagnostice secundare TB

Boli asociate

Examen histopatologic

Examen bacteriologic la internare: produsul patologic

Rezultat microscopie Rezultat cultură

Antibiograma: sensibilitate rezistență

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa)

Regimul terapeutic: 1 2 3 individualizat

Data trimiterii fișei de anunțare a cazului

Data decesului Cauza decesului: TB altă cauză

Data completării MEDIC (semnătura și parafa)

*Se completează de către medicul din spital în cazul în care un pacient cu tuberculoză anunțat anterior este infirmat în cursul internării.

**N = caz nou; R = recidivă; E = retratament după eșec; A = retratament după abandon; C = cronic.

***P = pulmonară; E = extrapulmonară

Tipărit cu suportul financiar al Organizației Mondiale a Sănătății - Biroul pentru Controlul Tuberculozei în Balcani

BIBLIOGRAFIE

I. Istoria naturală

1. Wallgren, A. – Primary pulmonary tuberculosis in childhood. *Am J Dis Child*, 1935; 49: 1105-1136.
2. Marais, B. J., Gie, R. P., Schaaf, H. S. et al. –The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004; 8(4): 392-402.
3. Wallgren, A. – The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 1948; 29: 245-251.
4. Feigin, R. D., Cherry, J. D. –Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Third Edition, Volume II, W. B. Saunders Company, 1326-1337.
5. Gedde-Dahl, T. – Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. *Am J Hygiene*, 1952; 56: 139-214.
6. Bentley, F. J., Grzybowski, S., Benjamin, B. –Tuberculosis in childhood and adolescence. The National Association for the Prevention of the Tuberculosis, London, England, Waterlow and Sons Ltd, 1954; 1-213 and 238-253.
7. Lincoln, E. M., Sewell, E. M. – Tuberculosis in children. New York, NY, McGraw-Hill Book Company Inc, 1963; 1-315.
8. Miller, F. J. W., Seal, R. M. E., Taylor, M. D. – Tuberculosis in children. London, UK, J and A Churchill Ltd, 1963; 163-275; 466-587.
9. Wallgren, A. Pulmonary tuberculosis – relation of childhood infection to disease in adults. *Lancet*, 1938; 1: 5973-5976.
10. Brailey, M. – Prognosis in white and colored tuberculous children according to initial chest x-ray findings. *Am J Public Health*, 1943; 33: 343-352.
11. Davies, P. D. B. The natural history of tuberculosis in children. *Tubercle*, 1961; 42 (Suppl): 1-40.
12. Hoskyns, W. Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med J*, 2003; 79: 272-278.
13. M. I. Popa, – Tuberculoza, 2002, capitolul XV, în Aurel Ivan red., *Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile*, Editura Polirom, 623-635

II. Diagnosticul pozitiv al tuberculozei primare

A. Elemente de diagnostic al tuberculozei la copil

1. Contextul epidemiologic

1. C. Anastasatu, Z. Barbu, O. Bercea, Gh. Bungetianu, St. Dumitru, C. Ionescu, V. Moisescu – *Tratat de fiziologie - sub redacția Virgil Moisescu*; Editura Dacia Cluj-Napoca, 1977, pp 526-528
2. P. Mihăilescu – The relationship between bacillary sources of infection and tuberculosis disease in children, *Buletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, Vol 64, Nr 1, March 1989, 17-19
3. Implementarea strategiei DOTS de control al TB in Romania. *Indrumar de supraveghere epidemiologica a TB și de monitorizare a aplicării Programului National de control al TB, Romania 2005*
4. Robert J. Nolan, J. R., MD – Childhood Tuberculosis in North Carolina; A Study of the Opportunities for Intervention in the Transmission of Tuberculosis to Children. *AJPH (America Journal of Public Health)*, 1986, Vol 76, No 1; 26-30
5. Corlan E. – Tuberculoza, cap XVII din Gherasim L (sub red) *Medicina Interna*, vol 1 pp 263-341. Ed Medicala București, 1995.
6. Mihaela Raduță – Actualități în Tuberculoza copilului. *Editura Medicală Universitară IULIU HATIEGANU Cluj-Napoca 2003* 14, 16,-18, 73-76

2. Manifestări clinice în tuberculoza copilului

1. Geppert, E. F., Leff, A. –The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. *Arch Intern Med*, 1979; 139:1381-1383.
2. Korzeniewska-Kosela, M., Krysl, J., Muller, N., et al – Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study. *Chest*, 1994; 106: 28-32.
3. Snider, D. E., Rieder, H. L., Combs, et al – Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1988; 7: 271-278.

4. Pineda, P. R., Leung, A., Muller, N.L., et al – Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases. *Tuber Lung Dis*, 1993; 74: 261-266.
5. Starke, J. R. – Tuberculosis in children. *Prim Care*, 1996; 23: 861-881.
6. Abernathy, R. S. – Tuberculosis: an update. *Pediatr Rev*, 1997; 18: 50-58.
7. Miller, F. J. W. – Tuberculosis in children. *Edinburgh: Churchill Livingstone*, 1982: chapter 1.
8. Houwert K.A.F., Borggreven P.A., Schaaf H.S., Nel E., Donald P.R., Stolk J. – Prospective evaluation of World Health Organization criteria to assist diagnosis of tuberculosis in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 1116–1120
9. George, R. H., Gully, P. R., Gill, O.N., et al – An outbreak of tuberculosis in a children's hospital, *J Hosp Infect*, 1986; 8: 129–142
10. Beaven, P. W. – An analysis of tuberculosis infection from birth to old age: its relationship to clinical tuberculosis and deaths from tuberculosis. *Diseases of the Chest*, 1950; 17: 280–292.

3. Testul cutanat la tuberculină

1. Mihaela Raduță – Actualități în Tuberculoza copilului. *Editura Medicală Universitară IULIU HATIEGANU Cluj-Napoca 2003* 42-52
2. Lee B. Reichman: M. D. F. C. C. P. –Tuberculin Skin Testing: *Chest*, 1979, Supplement, 76, 764-770
3. Hsu Katharine H. K., MD, – Tuberculin reaction in children treated with isoniazid, *Am J Dis Child* 1983 ;137: 1090-92
4. American Toracic Society; Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children; *Am. J. Respir Crit. Care Med.* - 2000, Vol 161. pp 1376-1395
5. George W. Comstock – False Tuberculin Test Results, *Chest*, 1975, Supplement, 68:3. 465-469
6. *Îndrumar pentru medicii pneumologi*, 2004, implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în Romania. MS, Istitutul de Pneumologie Marius Nasta
7. C. Anastasatu, Z. Barbu, O. Bercea, Gh. Bungetianu, St. Dumitru, C. Ionescu, V. Moisescu – *Tratat de fiziologie - sub redacția Virgil Moisescu*; Editura Dacia Cluj-Napoca, 1977, pp 502-510.
8. David Schlossberg, MD, FACP, Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. Fourth Edition, W.B.Saunders Company. 1999, 11-13; 314-315.
9. I. Wang, M. O. Turner, R. K. Elwood, M. Schultzer, J. M. FitzGerald. –A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002 ; 57:804-809
10. John Crofton, Norman Horne, Fred Miller *Clinical Tuberculosis*. Second Edition. MACMILLAN. 1999, 96-97; 201-203.
11. GH. Bungetianu, *Investigatia tuberculinica. Culegere de materiale documentare și metodologice* 1970;7 ;97-108
12. A. L. Escobar, C. E. A. Coimbra, Jr. L.A.B. Camacho, R. V. Santos –Tuberculin reactivity and tuberculosis epidemiology in the Pakaanova (Wari)Indians of Rondonia, south-western Brazilian Amazon: *Int J Tuberc Lung Dis* 8(1) 45-51, 2004
13. I. Calciu, R. Barbulescu. M. Calciu. D. Plopeanu, B. Calciu – Cercetari vizind stabilirea unor criterii de evaluare a prevalentei și incidentei infecției tuberculoase la copiii și tineri, în teritoriul în care vaccinarea BCG este obligatorie. *Probleme de tuberculoza și alte boli pulmonare cronice*. 1985 Vol XX, 29-39
14. Starke J. R., Taylor-Watts K. T. – Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989; 84; 28-35
15. K. Styblo – Le rapport entre le risque d'infection tuberculeuse et le risque de voir apparaitre la tuberculoose contagieuse. *Bulletin de l'Union Internationale contre la Tuberculose*. 1985 Vol. 60 No 3-4 125-127
16. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics*. Vol .114 Nr .4 October 2004 , 1175-1198
17. Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale, Ordinul Nr 893/13.XII.1965 privind introducerea în practica a extrasului purificat de tuberculina P. P. D. I. C 65 Culegere de materiale documentare și metodologice 1966, 3; 32-38.
18. C. Delacourt, M. Albertini, B. Decludt, P. Scheinmann, C. Marguet – Quels sont les examenes utiles devant un enfant expose, asymptomatique, ayant une intra-dermo reaction a la tuberculine (IDR) positive et une radiographie thoracique normale? *Rev. Mal. Resp*. 2004; 21; 3513-3523

19. Clsie Lee and Robert S. Holtzman – Evolution and Current Use of the Tuberculin Test, *Clinical Infectious Diseases (CID.)* 2002; 34, 365-370
20. American Thoracic Society. 1981 The tuberculin skin test. 1981 *American Review of Respiratory Diseases*; 124, 346-351.
21. R. E. Watkins, R. Brennan, A. J. Plant. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004. 4(10):895-903
22. Michael D Iseman A Clinician's Guide to Tuberculosis; Lippincott Williams & Wikins. 2000 ; 259-260.
23. Kheder A. I. Zaharini, Hamdan A. L. Jahdali, Dick Menzies – Does size matter? Utility of size of Tuberculin Reactions for the diagnosis of Mycobacterial Disease - *American J Crit Care Med*, 2000, Vol 162 pp 1419-1422
24. John B. Bass, Jr. and Robert A. Serio – The Use of Repeat Skin Tests to Eliminate the Booster Phenomenon in Serial Tuberculin Testing. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1981, Vol 123 , Nr 4, 394-396
25. Dick Menzies – Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Boosting, Conversion and Reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Vol 159. pp 15-21
26. Ricardo L Sepulveda, MD, Constanza Burr, RN, Ximena Ferrer, RN, and Ricardo U Sorensen, MD, Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year – old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile, *Pediatr Infect Dis J*, 7; 578-581, 1988
27. Everett R. Rhoades M.D, and Richard E. Bryant M.D The Influence of Local Factors on the Reaction to Tuberculin. *Chest* 1980, 77:2, 190-193
28. Popa M. I., Tuberculoza, 2002, capitolul XV, în Aurel Ivan red., *Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile*, Editura Polirom, 623-635
29. Loredana Popa, M.I. Popa, Simona Iacob, 1997, Date relevante cu privire la imunopatogeneza tuberculozei, *Infomed.*, 4, 12-19
30. Popa M. I., 2004, Genul Mycobacterium. Mycobacterium tuberculosis, în *Bacteriologie, Noțiuni de Imunologie și Micologie* (Mircea Ioan Popa, Loredana Gabriela Popa ed), ediția a II-a, editura APP, ISBN 973-9073-18-2, 108-111.
- 4. Elemente imagistice de diagnostic în tuberculoza copilului**
1. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children. A Guide for Low-Income Countries* 2003
2. Weber A. L., Bird K. T., Janower M. L. – Primary tuberculosis in childhood with particular emphasis on changes affecting the tracheobronchial tree. *AJR* 1968; 103:123-132.
3. Leung A. N., Muller N. L., Pineda P. R., FitzGerald J. M. – Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182:87-91.
4. Kim W. S., Moon W. K., Kim I, et al – Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR* 1997; 168:1005-1009.
5. Choyke P. L. , Sostman H. D., Curtis A. M., et al – Adult-onset pulmonary tuberculosis. *Radiology* 1983; 148: 357-362.
6. Im J. G. , Song K. S., Kang H. S., et al – Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology* 1987; 164: 115-119
7. Pombo F., Rodriguez E., Mato J., Perez-Fontan J., Rivera E., Valvuela L. – Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. *Clin Radiol* 1992; 46:13-17.
8. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1992;146:1623-1633
9. Krysl J., Korzeniewska-Kosela M., Muller N. L., FitzGerald J. M. – Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. *Can Assoc Radiol J* 1994; 45:101-107.
10. Berger H. W., Granada M. G. – Lower lung field tuberculosis. *Chest* 1974; 65:522-526
11. Snider D. E., Rieder H. L., Combs D., Bloch A. B., Hayden C. H., Smith MHD – Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:271-278.
12. McAdams H. P., Erasmus J., Winter J. A. – Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1995 Jul;33(4):655-78.
13. Lee K. S., Yoon J. H., Kim T.K., Kim J. S., Chung M. P., Kwon O. J. – Evaluation of tracheobronchial disease with helical CT with multiplanar and three-dimensional reconstruction: correlation with bronchoscopy. *RadioGraphics* 1997; 17:555-567.
14. Ok Hwa Kim, Woo Sun Kim, Min Jung Kim, Jin Young Jung, and Jung Ho Suh – US in the Diagnosis of Pediatric Chest Diseases. *RadioGraphics* 2000; 20: 653.
15. Thoracopaedia: An Imaging Encyclopedia of Pediatric Thoracic Disease
16. <http://www.ajronline.org/cgi/content/full/179/4/979>
- 5. Diagnosticul diferențial radiologic al tuberculozei copilului**
1. Fraser R. S., Müller N. L., Colman N, Paré P.D. Fraser and Paré's diagnosis of diseases of the chest 4th ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1999; 2287-2289.
2. Barcan F., Diagnosticul diferențial radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1981
3. Barcan F., Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1980
- 6. Examenul bacteriologic**
1. Evans K. D., Naakasone A. S., Sutherland P. A., et al – Identification of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium – M. intracellulare directly from primary bactec cultures by using acridinium-ester labeled DNA probes, 1992; 30:2427-31
2. Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and U. S. Department of Health and Human Services, P. H. Mycobacterium tuberculosis: Assessing your laboratory. Atlanta, Ga: Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and Center for Disease Control and Prevention, 1999.
3. Salfinger M. – Role of the laboratory in evaluating patients with mycobacteria disease. *Clin Microbiol News* 1995; 17(14):108-11
4. Roberts G. D., Koneman E. W., Kim Y.K. – Mycobacterium. In: Balows A.
5. Cernoch P. L., Enns R. K., Saubolle M. A., et al – Laboratory diagnosis of the mycobacterioses. In: Weissfeld AS, ed. *Cumitech* 16. American Society for Microbiology. Washington, D. C. 1994.
6. Metchock B. G., Nolte F. S., Wallace R. J. Jr. et al – Mycobacterium. In Murray P. Baron E, Pfaller M. A., Tenover F. C., Tenover R.H., eds. *Manual of clinical microbiology* (7th edition). Washington, D. C. 1999; 399-437.
7. Master R. N., Isenberg H. D., eds. – *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington, D. C. American Society for Microbiology; 1992; 3:5-9
8. American Thoracic Society – Levels of laboratory services for mycobacterial diseases. *Am. Rev. Res. Dis.* 1983; 128:213
9. Laszlo A. – Tuberculosis: 7 laboratory aspects of diagnosis. *Can Med Assoc J* 1999; 160:1725-9.
10. Anderson C., Inhaber N., Menzies R. I. – Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152:1570-4
11. Carr D. T., Karlson A. G., Stilwell G. G. – A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 1967; 42:23-5
12. Elliot R. C., Reichel J. – The efficacy of sputum specimens obtained by nebulization versus gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1963; 88: 223-7
13. Hensler M. M., Spivey C. C. Jr. Dees T. M. – The use of hypertonic aerosol in production of sputum for diagnosis of tuberculosis. *Dis Chest* 1961; 40 (639):642
14. Chawla R., Pant K., Jaggi O. P., et al – Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Euro Resp J* 1988; 1:804-6
15. So S. Y., Lam W. K. , Yu DYC – Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy; *Tuberc* 1982; 63:195-200
16. Wallace J. M., Deutsch Al. Harrel J. H., et al – Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am. J. Med* 1981; 70:1189-94
17. Chan H. S., Sun A. J. M., Hoheisel G. B. – Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Lung* 1990;168: 215-20
18. Bahammam A., Choudhri S. H., Long R. Utility of gastric aspirates lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:735-8.

19. Abadco D. L., Steiner P. – Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 11:735-8
20. Gordin F., Slutkin G. – The validity of acid-fast smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:1025-7
21. Boyd JC, Marr J. J. – Decreasing reliability of acid-fast smear techniques for detection of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1975; 82:489-92
22. Kim T. C., Blakman RS, Heatwole KM, et al – Acid - fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129:264-8
23. Burman W. J., Stone B. L., Reves R. R., et al – The incidence of false – positive cultures for mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 155: 321-6
24. Dunlap N. E., Harris R. H., Benjamin WHJ, et al – Laboratory contamination of Mycobacterium tuberculosis cultures. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 152:1702-4
25. Clarridge J. E., Shawar R. M., Shinnick T. M., et al – Large - scale use of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriologic laboratory. *J. Clin Microbiol* 1993; 31(8):2049-56
26. Jonas V., Alden M. J., Curry J. I., et al – Detection and identification of Mycobacterium tuberculosis directly from sputum sediments by amplification rRNA. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31(9):2410-6.
27. Nolte F. S., Metchock B., Mc Gowan J. E., et al – Direct detection of mycobacterium tuberculosis in sputum by polymerase chain reaction and DNA hybridization. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31(7):1777-82
28. Daley C. L., Small P. M., Schecter G. F. et al – An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl J Med* 1992; 326(4):231-5
29. van Soolingen D, Hermans P. W., de Haase P. E., et al – Occurrence and stability of insertion sequences in Mycobacterium tuberculosis complex strains: Evaluation of an insertion sequence – dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29(11):2578-86
30. Hermans PW, van Soolingen D, Dale JW, et al. Insertion element ISP86 from Mycobacterium tuberculosis a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28(9):2051
31. Daniel T. M., Debanne S. M. – The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacteria disease by enzyme - linked immunosorbent assay. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 135:1137-51
32. American Thoracic Society – Diagnosis Standards and Classification of Tuberculosis in Adult and Children
33. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease ; march 1995
34. R.K. Elwood, V.J. Cook, E. Hernandez Garduno Risk of tuberculosis in children from smear-negative source cases, may 2004
35. Zar H., Hans I. E. D., Apoless P., Swingler George, Hussey G. – Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. 2005
36. Mwinga Alwyn. Challenges and hope for the diagnosis of tuberculosis in infants and young children, 2005
37. Bureau of Tuberculosis Control New York Dep. of Health. Clinical Policies and protocols, 1999
38. Paedian J. – Management of tuberculosis in children, 2000
39. Nobert E., Chernick V. – Tuberculosis: 5. Pediatric disease, 1999
40. Laszlo A. – Tuberculosis: 7. Laboratory aspects of diagnosis, 1999
41. Frieden R., Sterling R, Munsiff Sonal, Watt J, Dye C. – Tuberculosis, 2003
42. Carol E. D, Clark J. E., Cant A. J. – Non-pulmonary tuberculosis, 2001
43. Raduță Mihaela – Actualități în tuberculoza copilului, Editura Medicala, Universitatea „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, 2003; 7-9, 57-63.
44. Starke J. R. Flor Munoz. Tuberculosis. In: Behrman R.E., Kligman M.R., Arvin A.M. (eds): Nelson Textbook of Pediatrics section 6, chap. 252, p. 885-897, WB Saunders Co Philadelphia USA 2000
45. WHO Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Geneva, Switzerland 2001 WHO/CDS/TB/2001/287
46. Popescu V., Stefanescu Radut Mihaela – Tuberculoza pulmonara. In: Patologia aparatului respirator, cap. 60, p.716-759 Ed. Teora, București, 1999
47. Popescu V., Stefanescu Radut Mihaela – Tuberculoza pulmonara de primoinfectie. *Rev. Rom. de Ped.* 2001, 4: 489-507
48. Mihaescu T. (sub red) – Tuberculoza: o introducere in pneumologie. Ed Dan, Iasi, 1999
49. Rossman M. D., Mac Gregor R. R. – Tuberculosis Clinical Mangement and New Challenghes. Mc Graw Hill Inc. SUA, 1995
50. Tobin M. J. – Tuberculosis and other lung infection and socioeconomic issue in AJRCCM in 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002; 165:631-641
51. Raviglione M. C., O'Brien R. J. – Tuberculosis chap. 169. in: Harrison's principles of internal medicine, vol 1, 15th Ed. 2001 Mc Graw Hill. Med Publishing divisions NY USA, P. 1024-1035
52. Diaconescu Cornelia, Homorodeanu Daniela, Popa M. I. – Ghid de bacteriologie a tuberculozei, 1998. Ministerul Sănătății București
53. Barnes P. F. – Rapid diagnosis test for TB: progress but not gold standard. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1497-1498
54. Jacobs R. F., Starke J. R. – Mycobacterium tuberculosis in: Lowy SS pickering LK, Prober CG eds. Principles and Practice of pediatric infection Dys N.Y.; Churchill Livingston inc. 1997:881-914
55. Warren N., Body B. – Bacteriology and diagnosis In: Rosmann MD, Mc Gregor RR . Tuberculosis clinical management and new challenghes. Mc Graw Hill Inc USA, 1995; 35-55
56. Kantaria Y., Khurshid I. – Adenozin Deaminase in the Diagnosis of TB Pleura Effusion. *Chest* 2001; 120:334-335
57. Combate R., Dalisay C. – Use of immunocromatographic test in the rapid diagnosis of pulmonary TB. *Chest* 2001; 120:3225
58. Ishaq M., Esfaq M., Khan S. M. I. – Polymerase chain reaction (PCR) as dependable adjunctive diagnosis tests loadening the spectrum of investigative procedures in patiens with TB difficult to diagnose otherwise with routine diagnostic test. *Chest* 2001; 120: 3255
59. McNervy R. – Simple low cost tests for drug resistant TB. *Bull WHO,* 2000;78-1374
60. Aguado J. M., Rebollo N. Y., Palenque E., Folgueria L., – Blood based PCR assay to detect pulmonary TB. *Lancet* 1996; 347: 836-837
61. Saltini C., Peona V. – Le micobatteriosi. Standardizzazione delle diagnosi di tubercolosi. Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1998; 68: 300-301
62. Lucas S. – Histopatology. In: Clinical Tuberculosis 2nd Ed. Edited by Davies PDO. London Chapman & Hall 1998
63. Rizvi M., Rao N. A., Husain M. – Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000; 4:147-151
64. Kathrine Asn, More T. – Tuberculosis pleural effusion *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001; 155:1173-1174
65. Merino J. M. Theresa Alvarez, Marreiro M. et al – Microbiology of pediatric pulmonary tuberculosis *Chest* 2001; 119
66. Jacobs R. F., Pediatric Tuberculosis. Chap. 8 IN: Rossman M. D., Mac Gregor R. R. Tuberculosis Clinical Mangement and New Challenghes. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995; 129-144
67. Starke J. R. – Diagnostique et traitement de la tuberculose de l'enfant. *Annales Nestle* 1997; 55: 10-24
68. Bishai W. R., Graham N. M., Harrington S. et al – Molecular and geographic patterns of TB transmission after 15 years of directly observed therapy. *JAMA* 1998; 280: 1679-1684
69. Noordkoek G. T., Kolk H. J., Bjuene G., Catty D., Dale J. W., Fine P. E., et al – Sensitivity and specificity of PCR for detection of mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 277-84
70. Pop Monica – Ghid de ftiziologie. Ed. Med. Universitara „Iuliu Hatieganu” University Publishing House, Cluj-Napoca, 2003
71. Homorodeanu Daniela. Optimizarea utilizarii sistemelor automate de detectie a mycobacteriilor. Masa rotunda. Ocy. 2000, Cluj-Napoca
72. Zamora C. D., Pop Monica – Ftiziologie. Manual Ed. a II-a. Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2003
73. Reynolds H. Y. Chap. 27 Bronchoalveolar Lavage in Murray J.F., Nadel J.A. Textbook of Respiratory Medicine 2nd Ed. 1994, W. B. Saunders Co. Philadelphia, p. 782-798
74. Long R.. – Canadian Tuberculosis Standards, 2000

75. Grosset J., Monton Y. – Is PCR a useful tool for the diagnosis of tuberculosis in 1995? *Tuber lung Dis* 1995;76:183-4
76. Kantor Isabel, Kim Jae Sang, Laszlo Adalbert et al – Laboratory services in tuberculosis control.
77. Siupun Chan, MBBS, Douglas L. Abadco – Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis, *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13:506-6
78. Blic Jacques, Azevedo Ines, Burren C., Bourgeois M., Lallemand D., Scheinmann P. – The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis.
79. Schluger N. – Changing Approaches to the diagnosis of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol 164, p. 2020-2024, 2001
80. Oprișan G., Popa M. I., Bălășoiu M., Teodor I., Oțlea D., 1997, –Identification techniques evaluation of IS 6110 and Mt 308 as molecular markers of M. tuberculosis strains isolated in Romania, *Pneumophysiol.*, XLVI, 1, 35
81. Popa M. I., Y. Goguet, Irina Teodor, Loredana Popa, Mirela Ștefan, Dorina Bănică, Brigitte Gicquel, 1997 – Genomic profile of Romanian M. tuberculosis strains appreciated by spoligotyping, *Rom. Arch. Microbiol. Immunol.*, 56, 1-2, 63-75
82. Popa L. G., Popa M. I., Ștefan M., 2004 – Diagnosticul de laborator în infecții produse de microorganisme din genul Mycobacterium, în Diagnosticul de laborator în microbiologie (Mircea Ioan Popa ed.), Editura Infomedica, ISBN 973-7912-37-3, 208-210
83. Popa M. I., Dana Niculescu, Henriette Stavri, D. Stavri, Irina Teodor, M. Bogdan, Emilia Ciomu, C. Marica și Anca Macri, 1997 – Utilitatea evidențierii prezenței anticorpilor anti-mycobacterieni. Studiul comparativ a două tehnici diferite, *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 3, 179-81
84. Popa M. I., D. Stavri, Irina Teodor, Dana Niculescu, Henriette Stavri, 1998 – Teste minime de identificare a tulpinilor mycobacteriene implicate patogenic, *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 43, 1-2, 95-96
85. Loredana Gabriela Popa, Mircea Ioan Popa, 1999 – Identificarea bacililor acido-rezistenți, în *Tratat de Microbiologie Clinică*, D. Buic, M. Neaguț ed., Ed. Medicală, 861-876, ISBN 973-39-0398-1
86. Cornelia Diaconescu, Daniela Homorodean, M. I. Popa, Dorina Bănică, O Bercea, 1998 – Ghid de diagnostic bacteriologic al tuberculozei, 1-120, *Atelierul Tipografic al Centrului de Calcul și Statistică Sanitară și Documentare Medicală, Ministerul Sănătății*, ISBN 973-0-00655-5
- 7. Utilitatea endoscopiei bronșice în tuberculoza copilului**
1. Anderson C., Inhaber N., Menzies R. I. – Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 152: 1570-4
2. Chawla R., Pant K., Jaggi O. P., et al – Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Euro Resp J* 1988; 1:804-6
3. So S. Y., Lam W. K., Yu D. Y. C. – Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy; *Tuberc* 1982; 63:195-200
4. Wallace J. M., Deutsch A. I., Harrel J. H., et al – Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am. J. Med* 1981; 70: 1189-94
5. Chan H. S., Sun A. J. M., Hoheisel GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Lung* 1990;168:215-20
6. Bahammam A., Choudhri S. H., Long R. – Utility of gastric aspirates lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 11:735-8.
7. Reynolds H. Y. Chap. 27 Bronchoalveolar Lavage in Murray J.F., Nadel J. A. – *Textbook of Respiratory Medicine* 2nd Ed. 1994, W. B. Saunders Co. Philadelphia, p. 782-798
8. Siupun Chan, MBBS, Douglas L. Abadco – Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis, *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13:506-6
9. Blic Jacques, Azevedo Ines, Burren C., Bourgeois M., Lallemand D., Scheinmann P. – The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis.
10. Schluger N. – Changing Approaches to the diagnosis of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol 164, p. 2020-2024, 2001
- 8. Investigația biochimică și imunologică**
1. Panghea D., Bercea O. – Tuberculoza. Diagnostic. Tratament. Profilaxie. Ed. Muntenia, Constanța, 1996
2. Popescu M., Stoicescu I. P., Didilescu C. – *Pneumologie clinică* p 5-35, Ed Universității „Lucian Blaga”, Sibiu, 1999
3. Zamora C. D., Monica Pop, – *Ftiziologie*. Casa Cărții de știință, Cluj, 1998
4. Doina Todea, Zamora C. D., Cirstoniu Mihaela, Răduță Mihaela. – Tuberculoza. Casa Cărții de știință, Cluj, 2000
5. Al-Marri M. R., Kirkpatrick M. B. – Erythrocyte sedimentation rates in childhood TB: is it still worthwhile? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000; 4: 237-239
6. Chiang I. H., Suo J., Bai K-J., Lin T.P., Luh K-T et al – Serodiagnosis of TB. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 906-911.
7. Pollok J. M., Andersen P. – The potential of the ESAT-6 antigen secreted by virulent mycobacterium for specific diagnosis of TB. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 1251-1254
8. Ravin P., Denissie A., Equale T. et al – Human T Cell Response tu the ESAT-6 Antigen from M. tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 1999; 179:637-645
9. Bariffi F., Ponticello A., Sanduzzi A. – Proposte per la diagnostica di laboratorio nella tubercolosi. *La diagnosi sierologica. Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali.* 1996;66:264-268
10. Miller F. J. W. – Tuberculosis in children. Churchill Livingstone, New Delhi, 1996.
11. Jacobs R. F. – Pediatric Tuberculosis. Chap.8 In: Rossman M.D., Mac Gregor R. R. *Tuberculosis Clinical Management and New Challenges*. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995 p 129-144
12. Fishman A. P. Chap. 113-118 in vol. 3. *Pulmonary diseases and disorders*. 2nd Ed McGraw- Hill Book Company New York 1993 p 1795-1881
13. Long R. Ed. Chap. II 6. – *Pediatric Tuberculosis in Canadian Tuberculosis Standards*. 5th Ed. 2000 p 127-140
14. Didilescu C., Marica C. – Algoritm de diagnostic și tratament în infecțiile căilor respiratorii inferioare. Ed. tehnică București 2001
15. Bettina C. Hilman. – *Pulmonary Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Infants, Children and Adolescents in: Hilman's Pediatric Respiratory Diseases. Diagnostic and Treatment*. W.B. Saunders Co. Div. of Harcourt Brace and Co. U.S.A. 1993 p 311-321
16. Douglas P. Addy. – *Investigations in pediatrics*. W.B. Saunders Co. Ltd. London 1994 p 181-183
17. Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. – *Tuberculosis in: Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. Churchill Livingstone U.S.A. 1995 p: 2213-2264
18. Răduță Mihaela – Modalități profilactice ale îmbolnăvirii copilului în focarul de tuberculoză. Teză de Doctorat Cluj Napoca 2003.
19. Răduță Mihaela – Actualități în tuberculoza copilului. Ed. Med. Univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2003.
20. Goția Stela, Mihăescu T., Ivan D. L. – Tuberculoza la copil. *Pneumologia* 1999 XLVIII: 69-75
21. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară. în: *Patologia aparatului respirator*, cap 60. p 716-759 Ed. Teora, București 1999.
22. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară de primoinfecție. *Rev. Rom. de Ped* 2001, 4: 489-507
23. Mihăescu T. (sub red.) – Tuberculoza: o introducere în pneumologie. Ed. Dan, Iași, 1999
24. Kantaria Y., Khurshid I. – Adenozin Deaminase in the Diagnosis of TB Pleura Effusion. *Chest* 2001; 120:334-335
25. Combate R., Dalisay C. – Use of immunocromatographic test in the rapid diagnosis of pulmonary TB. *Chest* 2001; 120:3225
26. Kishan J., Kapoor B. K., Kaus K, Gupta A. – Role of the adenosine deaminase (ADA) estimation in limph node omogenates in diagnosis of TB lymphadenopathy. *Chest* 2001; 120:3235
27. Saltini C., Peona V. – Le micobateriosi. Standardizzazione delle diagnosi di tubercolosi. *Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali.* 1998; 68:300-301

28. Andersen P., Munk M. E., Pollok J. M., Doherty T. M. – Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356:1099-104
29. Mo-Lung Chen, Wai-Cho Yu, Ching-Wan Lam, Kam-Ming Au, Fuk-Yp Kong, Albert Yan-Wo Chan Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleuresy. *Clinica Chimica Acta* 341(2004) 101-104
30. Ewer K., Deeks J., Alvarez L., Bryant G., Waller S., Andersen P., Monk P., Lavlani A. – Comparison of T-cell-based assay with tuberculin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361:1168-73.
31. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(4): 1190-1191.
32. Shingadia D., Novelli V. – Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet* 2003; 3:624-632.
33. Barnes P. F. – Diagnosing Latent Tuberculosis Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170: 5-6
34. Al M. S., Hussain, S. F., Azam S. I. – Is there a value of Mantoux test and erythrocyte sedimentation rate in pre-employment screening of health care workers for tuberculosis in a high prevalence country? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002; 6: 1012-1016.
35. Ito, K., Yoshyma, T., Wala, M., et al – C-reactive protein in patients with bacteriological positive lung tuberculosis, *Kakkaku*, 2004; 79: 309-311.

B. Algoritm de diagnostic al tuberculozei primare

1. Starke J. R. Tuberculosis. In: Behrman R. E., Kligman M. R., Arvin A. M. (Eds) – Nelson Textbook of Pediatrics, section 3, 199, p. 134-147, WB Saunders Co. a division of Harcourt Brace & co, Philadelphia USA, 1996
2. Starke J. R. Flor Munoz – Tuberculosis. In: Behrman R.E., Kligman M.R., Arvin A.M. (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, section 6, Chap. 252, p. 885-897, WB Saunders Co., Philadelphia USA, 2000
3. *** Red Book – Report of the Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics, 2000
4. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară. în: Patologia aparatului respirator, cap 60. p 716-759 Ed. Teora, București 1999.
5. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară de primoinfecție. *Rev. Rom. de Ped* 2001, 4: 489-507
6. Doina Todea, Zamora C.D., Cirstoniu Mihaela, Răduță Mihaela. – Tuberculoza. Casa Cărții de știință, Cluj, 2000
7. Corlan E. – Tuberculoza, cap XVII în Gherasim L. (sub red) *Medicina Internă*, vol 1, p. 263-341. Ed Medicală București, 1995
8. Milburn J. Heather – Primary Tuberculosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 133-141
9. Tournier G., Sardet-Frismand Anne, Baculard Armelle – *Pneumologie Pédiatrique* Ed. Mason Paris 1996 p 77-83
10. Saltini C., Peona V. – Le micobatteriosi. Standardizzazione delle diagnosi di tubercolosi. Lotta contra latubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1998;68:300-301
11. Brinză N., Bodi S., Savin L. Diagnostic et traitement dans la tuberculose pulmonaire primaire (TPP) 5e Congrès de Pneumologie de Langue Française. In *Rev. des Mal Resp.* 2001; 18:15 158
12. Enarson P. Enarson D.A. – Management of the child with cough or difficult breathing. *A Guide for Low Income Countries.* IUATLD, Paris 1997.
13. Tuberculosis and Children. The Missing Diagnosis. A Special Supplement of „Child Health”. Apr-Jun 1996
14. Saiman L., San Gabriel P., Shulte J., Vargas M., Kenyon T., Onorato I.M. – Risk Factors for Latent TB Infection Among Children in New York City. *Pediatrics* 2001; 107: 999-1003
15. Jacobs R. F. – Pediatric Tuberculosis. Chap.8 In: Rossman M.D., Mac Gregor R. R. Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995 p 129-144
16. Golden J. A., Wang Ko-Pen, Keith F. M. – Chap. 26 Bronchoscopy , Lung Biopsy and Other Diagnostic Procedures Applications in Murray J. F., Nadel J. A. Textbook of Respiratory Medicine 2nd Ed. 1994, W.B. Saunders Co. Philadelphia, p: 711-782
17. Long R. Ed. Chap. II 6. – Pediatric Tuberculosis in Canadian Tuberculosis Standards. 5th Ed. 2000 p 127-140

18. Bettina C. Hilman – Pulmonary Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Infants, Children and Adolescents in: Hilman's Pediatric Respiratory Diseases. Diagnostic and Treatment. W. B. Saunders Co. Div. of Harcourt Brace and Co. U.S.A. 1993 p 311-321
19. Douglas P. Addy – Investigations in pediatrics. W.B. Saunders Co. Ltd. London 1994 p 181-183
20. Starke J. R., Smith Kimberly C. – Tuberculosis section XVI, cap. 101. In: Feigin, R. D., Cherry J., Demmler G.J., Kaplan S. (Eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th Edition. Saunders, 2003
21. Khan E. A., Hassan M. – Recognition and management of tuberculosis in children. *Current Pediatrics* 2002; 12:545-550.

C. Primoinfecția tuberculoasă

1. Introducere: definiția tuberculozei primare

1. Starke J. R. – Tuberculosis. In: Behrman R.E., Kligman M. R., Arvin A.M. (Eds): Nelson Textbook of Pediatrics, section 3, 199, p. 134-147, WB Saunders Co. a division of Harcourt Brace & co, Philadelphia USA, 1996
2. Starke J. R. Flor Munoz. Tuberculosis. In: Behrman R. E., Kligman M. R., Arvin A. M. (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, section 6, Chap. 252, p. 885-897, WB Saunders Co., Philadelphia USA, 2000
3. *** Red Book – Report of the Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics, 2000
4. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară. în: Patologia aparatului respirator, cap 60. p 716-759 Ed. Teora, București 1999.
5. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară de primoinfecție. *Rev. Rom. de Ped* 2001, 4: 489-507
6. Panghea D., Bercea O. – Tuberculoza. Diagnostic. Tratament. Profilaxie. Ed. Muntenia, Constanța, 1996
7. Popescu M., Stoicescu I. P., Didilescu C. – *Pneumologie clinică* p 5-35, Ed Universității „Lucian Blaga”, Sibiu, 1999
8. Mihăescu T. (sub red.) – Tuberculoza: o introducere în pneumologie. Ed. Dan, Iași, 1999
9. Zamora C. D., Monica Pop, – Ftiziologie. Casa Cărții de știință, Cluj, 1998
10. Monica Pop – Tuberculosis textbook. „Luliu Hațieganu” University Publishing House, Cluj Napoca, 2002
11. Daniela Boișteanu – Course of Pneumophyziology. „Carol Davila” University Press Bucharest, chap.2: Tuberculosis. p. 38-196, 2001
12. Doina Todea, Zamora C. D., Cirstoniu Mihaela, Răduță Mihaela – Tuberculoza. Casa Cărții de știință, Cluj, 2000
13. Rossman M. D., Mac Gregor R. R. – Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995
14. Corlan E. – Tuberculoza, cap XVII în Gherasim L. (sub red) *Medicina Internă*, vol 1, p. 263-341. Ed Medicală București, 1995
15. Milburn J. Heather. Primary – Tuberculosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 133-141
16. Raviglione M. C., O'Brien R. J. – Tuberculosis chap.169. in: Harrison's Principles of Internal Medicine, vol 1, 15th Ed. 2001 Mc Graw Hill. med Publishing Division N.Y. USA, p 1024-1035
17. Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. – *Pneumologie.* Institutul European, 1998; 195-207
18. Tournier G., Sardet-Frismand Anne, Baculard Armelle – *Pneumologie Pédiatrique* Ed. Mason Paris 1996 p:77-83
19. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Peter G. ed. 1997. Red Book. Report of the Commettee of Infectious Diseases. 24th Ed. Elk Grove Village (IL). Am. Academy of Pediatrics 1997: 541-562
20. A.T.S. Medical Section of the American Lung Association. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *AM. J. Respir. Crit.Care Med.* 2000; 161: 1376-1395.
21. Milburn H. J., Gibilaro J. Atkinson H. et al – High incidence of primary tuberculosis. *Arch. Dis. Child.* 2000; 82: 386-387
22. Scheinmann T., Refabert L., Delacourt C. et al – Pediatric Tuberculosis. *Eur. Respir. Monogr.* 4 1997; 2: 144-174
23. Miller F. J. W. – Tuberculosis in children. Churchill Linvingstone, New Delhi, 1996.

24. Jacobs R. F. – Pediatric Tuberculosis. Chap.8 In: Rossman M. D., Mac Gregor R. R. Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995 p 129-144
25. Pop Monica – Ghid de fiziologie. Ed. Med. Universitară „Iuliu Hațieganu” University Publishing House, Cluj Napoca, 2003
26. Hopwell P. C., Bloom B. R. Chap. – Tuberculosis and other Mycobacterial Diseases in Murray J.F., Nadel J.A. Textbook of Respiratory Medicine 2nd Ed. 1994, W.B. Saunders Co. Philadelphia, p: 1094-1161
27. Fishman A. P. Chap. 113-118 in vol. 3. – Pulmonary diseases and disorders. 2nd Ed McGraw- Hill Book Company New York 1993 p 1795-1881
28. Long R. Ed. Chap. II 6. – Pediatric Tuberculosis in Canadian Tuberculosis Standards. 5th Ed. 2000 p 127-140
29. Bettina C. Hilman. – Pulmonary Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Infants, Children and Adolescents in: Hilman's Pediatric Respiratory Diseases. Diagnostic and Treatment. W.B. Saunders Co. Div. of Harcourt Brace and Co. U.S.A. 1993 p 311-321
30. World Health Organization. Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings. Geneva, World Health Organization, 1999. (WHO/CDS/TB/99.269).
31. World Health Organization. Managing TB at the Rayon Level, Training Modules 1-14. World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.310)
32. World Health Organization. TB/HIV: A Clinical Manual. Geneva, World Health Organization, 2004. (WHO/CDS/TB/2004.329).
33. WHO Regional Office for Europe. TB Manual-National Tuberculosis Program Guidelines. Warsaw, World Health Organization Regional Office for Europe, 2001. (EUR/01/5017620).
34. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programs. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.313)
35. Mihaela Răduță – Actualități în tuberculoza copilului. Ed. Med. Univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2003, p.72-73
36. ***Îndrumar pentru controlul tuberculozei pentru furnizorii de asistență medicală primară. Pentru țările din regiunea europeană a OMS cu o incidență medie și înaltă a tuberculozei. România, 2004.
37. WHO/IUATLD/KNCV Revised international definitions in tuberculosis control. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2001; 5(3): 213-215
38. ***Îndrumar de supraveghere epidemiologică a tuberculozei și de monitorizare a aplicării programului național de control al tuberculozei, România, 2005.

2. Infecția tuberculoasă

1. Mihaela Răduță – Actualități în Tuberculoza copilului. Editura Medicală Universitară IULIU HATIEGANU Cluj-Napoca 2003 14,16-18,73-76
2. C. Anastasatu, Z. Barbu, O. Bercea. Gh. Bungetianu, St. Dumitru, C. Ionescu, V. Moisescu – Tratat de fiziologie - sub redactia Virgil Moisescu; Editura Dacia Cluj-Napoca, 1977, pp147-149
3. American Thoracic Society; Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children; Am J Respir Crit Care Med. 2000, Vol 161. pp 1376-1395
4. Îndrumar pentru medicii pneumologi, 2004, Implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în România. MS, Institutul de Pneumologie Marius Nasta
5. Inger Brock, Karin Weldingh, Troels Lillebaek, Frank Follmann, and Peter Andersen Comparison of Tuberculin Skin Test and New Specific Blood Test in Tuberculosis Contacts. Am J Respir Crit Care Med Vol 170; pp 65-69; 2004
6. Peter F. Barnes – Diagnosing Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir. Crit. Care Med. 2004;170 5-6
7. S. Buist, C. E. Mapp, Respiratory Diseases in Women . E. R. S. Vol 8 Monograph 25; 2003, pp 8; 152-154
8. Christian Lienhardt, Katherine Fielding, Jackson Sillah, Abdulaye Tunkara, Simon Donkor, Kebba Manneh, David Warndorff, Keith P McAdam and Steve Bennett. Risk Factors for Tuberculosis Infection in Sub-Saharan Africa. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003 . Vol 168; 448-453;

9. C. Anastasatu – Particularitățile tuberculozei în raport cu celelalte boli transmisibile. Culegere de materiale documentare și metodologice. 1970; 3-4; 9-19
10. Jeffry R. Starke - Pediatric tuberculosis :time for a new approach. Tuberculosis. 2003;83,208-212
11. Lee B. Reichman, Alfred Lardizabal and Cristopher H. Hayden –Considering the Role of Four Months of Rifampin in the Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004 Vol. 170, 832-35
12. Michael D. Iseman – A Clinician's Guide to Tuberculosis; Lippincott Williams & Wikins . 2000 ; 259-260.
13. David Schlossberg, MD, FACP, – Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. Fourth Edition, W. B. Saunders Company. 1999, 305-308

3. Primoinfecția TB manifestă benignă

1. Hopewell P. C. – A clinical view of tuberculosis. Radiol Clin North Am 1995; 33:641-653
2. Barcan F. – Diagnosticul diferențial radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1981
3. Barcan F. – Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1980
4. Geppert E. F. – Leff A. The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. Arch Intern Med 1979; 139:1381-1383
5. Snider D. E., Rieder H. L., Combs D., Bloch A. B., Hayden C. H., Smith MHD – Tuberculosis in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 1988; 7: 271-278
6. Pineda P. R., Leung A., Muller N. L., Allen E. A., Black WA, FitzGerald JM. Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases. Tuber Lung Dis 1993; 74:261-266
7. Starke J. R. – Tuberculosis in children. Prim. Care 1996; 23:861-881
8. Abernathy RS. – Tuberculosis: an update. Pediatr Rev 1997; 18:50-58
9. Jacobs R. F., Starke J. R. – Tuberculosis in children. Med Clin North Am. 1993; 77: 1335-1351
10. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. Am. Rev. Respir. Dis. 1992;146:1623-1633 Rose AMC, Watson J. M., Graham C., et al – Tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. Thorax 2001; 56: 173-9.
11. Miller F. J. W. – Tuberculosis in children. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: chapter 1.
12. Myers J. A., Bearman JE, Dixon HG. – The natural history of tuberculosis in the human body. V. Prognosis among tuberculin-reactor children from birth to 5 years of age. Am Rev Respir Dis 1963;87: 354-69.
13. Beaven P. W. – An analysis of tuberculosis infection from birth to old age: its relationship to clinical tuberculosis and deaths from tuberculosis. Diseases of the Chest 1950;17:280-92.
14. Smith S., Jacobs R. F., Wilson C. B. – Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. J Pediatr 1997;131:16-26.
15. George R. H., Gully P. R., Gill O. N., et al – An outbreak of tuberculosis in a children's hospital. J Hosp Infect 1986;8:129-42.
16. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents Pediatrics, October 1, 2004; 114(4/S2): 1175 - 1201.

4. Pleurezia tuberculoasă

1. Merino, J. M., Carpintero, I., Alvarez, T., et al – Tuberculous Pleural Effusion in Children. Chest, 1999; 115: 26-30.
2. McAdams, H., Erasmus J., and Winter, J. A. – Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. Radiol. Clin. North. Am., 1995; 33(4): 655-676.
3. Agrons, G. A., Markowitz, R. I., and Kramer, S. S. – Pulmonary tuberculosis in children. Semin Roentgenol, 1993; 2: 158-172.
4. Waagner, D. C. – The clinical presentation of tuberculous disease in children. Pediatr. Ann, 1993; 22: 622-628.
5. Shaaf, H. C., Beyers, N., Gie, R. P., et al – Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. Pediatr. Infect. Dis. J., 1995; 14: 189-194.

6. Tournier, G. Tuberculose de l'enfant. *Rev Pneumol Clin*, 1994; 50: 288-294.
7. Pineda, P. R., Leung, A., Muller, N. L., et al – Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases. *Tuber Lung Dis*, 1993; 74: 261-266.
8. Ferrer, J. – Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*, 1997; 10: 942-947.
9. Berger, H. W., and Mejia, E. – Tuberculous pleurisy. *Chest*, 1973; 63: 88-92.
10. Ellner, J. J. – Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med*, 1978; 89: 932-933.
11. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1376-1395.
12. Johnson, T. M., McCann, W., and Davey, W. Tuberculous bronchopleural fistula. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 107: 30-41.
13. Narain, J. P. – Tuberculosis. Epidemiology and control. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, pp. 11-14.
14. Valdez, L., Alvarez D., San Jose, E., et al – Tuberculous Pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Intern Med*, 1998; 158(18): 2017-2021.
15. Seibert, A. F., Haynes Jr., J., Middleton, R., and Bass Jr., J. B. – Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest*, 1991; 99: 883-886.
16. Kataria, Y. P. and Khurshid, I. – Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest*, 2001; 120: 334-336.
17. Roth, B. J. Searching for Tuberculosis in the Pleural Space. *Chest*, 1999; 116: 3-5.
18. Onadeko, B. O. – Tuberculous pleural effusion: clinical patterns and manager in Nigerians. *Tubercle*. 1978; 59(4): 269-275.
19. Jakubowiak, W., Korzeniewska-Kosela, M., Michalowska-Mitczuk, D., et al. TB manual – NTP guidelines, Warsaw, 2001.
20. Diacon, A. H., Van de Wal, and B. W., Wyser, C. – Diagnosis tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J*, 2003; 22(4): 589-591.
21. Nance, K. V., Shermer, R. W., and Askin, F. B. – Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that pleural fluid examination. *Mod Pathol*, 1991; 4(3): 320-324.
22. Miyamoto, J., Koga, H., Kohno, S., et al – A clinical study of tuberculous pleurisy. *Kekkaku*, 1992; 67(7): 509-513.
23. Jay, S. J. – Diagnostic procedures for pleural diseases: symposium on pleural diseases. *Clin Chest Med*, 1985; 6: 33-48.
24. Gilhotra, R., Sehgal, S., and Jindal, S. K. – Pleural biopsy and adenosine deaminase enzyme activity in effusions of different aetiologies. *Lung India*, 1989; 3: 122-124.
25. Valdes, L., San Jose, E., Alvarez, D., et al – Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest*, 1993; 103: 458-465.
26. Valdes, L., Alvarez, D., San Jose, E., et al – Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax*, 1995; 50: 600-603.
27. Burgess, L. J., Maritz, F. J., Le Roux, I., et al – Combined use of adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. *Chest*, 1996; 109: 414-419.
28. Villena, V., Navarro-Gonzales, J. A., Garcia-Benayas, C., et al – Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and non tuberculous pleural effusions. *Clin Chem*, 1996; 42: 218-221.
29. Burgess, L. J., Maritz, F. J., Le Roux, I., et al – Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax*, 1995; 50: 672-674.
30. Banales, J. L., Pineda, P. R., Fitzgerald, J. M., et al – Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: a report of 218 patients and review of the literature. *Chest*, 1991; 99: 355-357.
31. Ungerer, J. P. J., Oosthuizen, H. M., Retief, J. H., et al – Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest*, 1994; 106: 33-37.
32. Villena, V., Lopez-Encuentra, A., Echave-Sustaeta, J., et al – Interferon Gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 2635-2639.
33. Lassence, A., Lecossier, D., Pierre, C., et al – Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the polymerase chain reaction: comparison of two protocols. *Thorax*, 1992; 47: 265-269.
34. Querol, J. M., Minguez, J., Garcia-Sanchez, E., et al – Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: 1977-1981.
35. Villena, V., Rebollo, M. J., Aguado, J. M., et al – Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*, 1998; 26: 212-214.
36. Maskell, N. A. and Butland, R. J. A. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thirax*, 2003; 58: ii8.
37. Slugin, S. P. – Needle biopsy of the pleura and medical alternatives in pleurisy of unknown etiology. *Probl Tuberk*, 1990; 3: 48-51.
38. Das, D. K., Pant, C. S., Pant, J. N. and Sodhani, P. – Transthoracic (percutaneous) fine needle aspiration cytology diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis*, 1995; 76(1): 84-89.
39. Murgoci Ghe., Galbenu P. – Puncția biopsie pleurală – metodă de diagnostic în pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă a copilului, *Pneumoftiziologia*, vol. XXXVIII, nr.1, 1989, 39-46.
40. Murgoci Ghe. – Pleurezie serofibrinoasă, limfom malign neohodgkinian cu transformare leucemică, *Pneumoftiziologia*, vol. XXXVI, nr.3, 1988.
41. Abrams L. D. – A pleural biopsy punch, *Lancet*, 1958, 7050-30.
42. Marc M. P., Nopen N. D., Johan D., Mey-Walter G. – Percutaneous needle biopsy of localizes pulmonary mediastinal and pleural diseased tissue with an automatie disposable quillotine soft-tissue needle, *Chest*, 107-6, June 1995, 1615-1620.
43. Stoicescu I. P. – Puncție biopsie pleurală, *Practica luptei antituberculoase*, 1980, 142-148.
44. Diacon A. H., Van de Wal B. W., Wyser C., Smeden J. P. – Diagnostic tools in tuberculous pleurisy a direct comparative study, *Eur. Respir. J.*, 2003, 22-589-591.
45. Bercea O., Stoicescu I. P., Galbenu P. – Un nou tip de ac pentru puncție pleurală, *Pneumoftiziologia*, 1978, 2, 123-126.
46. Baumann M. H., Strange H. – Treatment of spontaneous pneumothorax a more agresive approach, *Chest*, 1997, 112, 789-804.
47. Gentina T., Tremblay A., Brichet A., Ramon P., Marguetta C. – Les biopsies pleurales à l'ouevgle, *Rev. Mal. Respir.*, 2002, 19, 533-536.
48. Boutin C. – Pleural technics pleural puncture, pleural biopsy, pleural drainage, pleuroscopy, *Rev. Prat.*, 1989, 39, 797-803.
49. Suzuki, H., Tanaka, K., Tonzuka, H., et al – Clinical study of tuberculous pleuritis, diagnosed by thoracoscopy using flexible fiberoptic bronchoscope. *Nihon Kyobu Shikkai Gakkai Zasshi*, 1993; 31(2): 139-145.
50. Loddenkemper, R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur Respir J*, 1998; 11: 213-221.
51. Levine, H., Metzger, W., Lacera, D., et al – Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med*, 1970; 126: 269-271.
52. Sahn, S. A. – Pleural manifestations of pulmonary disease. *Hosp Pract Hosp Ed*, 1981; 16: 73-79.
53. Escudero, B. C., Garcia, C. M., Cuesta, C. B., et al – Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 1190-1194.
54. Poe, R. H., Israel, R. H., Utell, M. J., et al – Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med*, 1984; 144: 325-328.
55. Ghanei, M., Aslani, J., Bahrami H., and Adhami H. – Simple method for rapid diagnosis of tuberculosis pleuritis: statistical approach. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2004; 12(1): 23-29.
56. Andreu, J., Caceres, J., Pallisa, E., and Martinez-Rodriguez, M. – Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*, 2004; 51: 139-149.
57. Eibenberger, K. L., Dock, W. I., Ammann, M. E., et al – Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology*, 1994; 191: 681-684.
58. Gryminski, J., Krakowka, P., and Lypacewicz, G. – The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. *Chest*, 1976; 70: 33-37.

59. Moon, W. K., Kim, W. S., Kim, I. O., et al – Complicated pleural tuberculosis in children: CT evaluation. *Pediatric radiology*, Springer-Verlag, 1999; 29(3): 153-157.
60. Scharer, L., and Mclement, J. H. – Isolation of tubercle bacilli from needle biopsy specimens of parietal pleura. *Am Rev Respir Dis*, 1968; 97: 466-468.
61. Roper, W. H., and Waring, J. J. – Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Respir Dis*, 1955; 71: 616-634.

5. Tuberculoza miliară

1. Van Zwanenberg, D. – Influence of the number of bacilli on the development of tuberculous disease in children. *Am Rev Respir Dis*, 1960; 82: 31-44.
2. Wallgren, A. – Tuberculous heart disease. *Acta Med Scand*, 1947; Suppl 196: 132-144.
3. Dominguez, F. P., Cenarro, G. T., Rivas, C. A., et al – Tuberculosis: epidemiologic and clinical study of 268 pediatric patients. *An Esp Pediatr*, 1991; 35: 26-30.
4. Gurkan, F., Bosnak, M., Dikici, B., et al. Miliary – Tuberculosis in Children: A Clinical Review. *Scand J Infect Dis*, 1998; 30: 359-362.
5. Ibe, M., Mori, M., Mitsuda, T., et al – Analysis of children with tuberculosis in the past 20 years. *Kansenshogaku Zasshi*, 1997; 71: 513-521.
6. Hussey, G., Chisholm, T., and Kibel, M. – Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J*, 1991; 10: 832-836.
7. Schuit, K. E. Miliary – Tuberculosis in Children. *Clinical and Laboratory Manifestations in 19 Patients*. *Am. J. Dis. Child.*, 1979; 133: 583-585.
8. Rahajoe, N. Miliary – Tuberculosis in Children A Clinical Review. *Paediatrica Indonesiana*, 1990; 30: 233-240.
9. Lincoln, E. M. and Hould, F. – Results of specific treatment of miliary tuberculosis in children. *N Engl J Med*, 1959; 261: 113-120.
10. Gocmen, A., Cengizlier, R., Ozcelik, U., et al. Childhood tuberculosis: a report of 2205 cases. *Turk J Pediatr*, 1997; 39: 149-158.
11. Van der Bos, F., Terken, M., Ypma, L., et al – Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. *Tropical Medicine & International Health*, 2004; 9(2): 309.
12. Oh, Y. W., Kim, Y. H., Lee, N. J., et al – High-resolution CT appearance of miliary tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr*, 1994; 18(6): 862-866.
13. Feigin, R. D. and Cherry, J. D. – *Pediatric infectious diseases*. Third Edition, volume II. *WS Saunders Company*, pp. 1334-1362

6. Meningita tuberculoasă

1. Zuyer A., Lawry F. D. – Tuberculosis of the central nervous system, *Infections of the central nervous system*, Raven Press LTD, 1991, 925-476.
2. Watchi R., Lu K., Kahlstrom F., Allison R., Kovacs A. – Tuberculous meningitis in a five week old infant *IMT, Tuberc.Lung.Dis.*, 2(3), 1998, 255-257.
3. Maugter E., Weidling A.M. – Tuberculous meningitis in children, *Laucet*, 1981, 31, 973-975.
4. Sumama C. H., Sivek M., Smith M. – Tuberculous meningitis in children, *J. Pediatr.*, 1975, 87, 43-49.
5. Rosseaux M., Fourmier R., Lohnez L. – Lesions encephaliques disseminees et popilites au coms d'un tuberculose aignel, *Sam Hop Paris*, 1984, 60, 1631-1635.
6. Kumar R., Singh S. M., Kahl M. – A diagnostic for tuberculous meningitis, *Arch.Dis.Child.*, 1999, Sept, 81, 3, 221, 4.
7. De Costra C. C., Barros M. G., Campos Z. M. – CT scans of cranial tuberculosis, *Radial, clin North., Am.*, 1995, *Joule*, 33(4), 753-69.
8. Cykulska E., Rucinsky I. – Tuberculous meningitis, *Br.J.Hosp.Med.*, 1988, 63-66.
9. Smith H. V., vollum R. L. – The diagnosis of tuberculous meningitis, *Br.med.Bull.*, 1954, 10:140-4.
10. Hopewell P. C. – Overview of clinical tuberculosis in Bloom B.R., *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*, Washington D.C., ASM, 1994.
11. Wanker M. J., Connor J.D. – Central nervous system tuberculosis in children, a review of 30 cases, *Pediatr.Infect.Diss.*, 1990, 9 539-543.
12. Kennedy D. H., Fallon R.J. – Tuberculous meningitis, *JAMA*, 1979, 241:264-8.

13. Ahuya G. K., Morhan K. K., Prasad K., Behari M. – Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation, *Tuber.Lung Diss.*, 1994, Dp.75 (2), 149-152.

14. Donald P. R, Schoeman J. F., Van Zyl L. E., De Villiers J. N., Pretorius M., Springer P. – Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, IUATLD, 1998, 2(9):704-711.

15. Donald P. R., Sckoeman J. F., Van Zyl L. E. et al. – Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis, *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 1998, 2:704-11.

16. Yvonne Halle M., Gaby Pfyffer E., Salfinger M. – Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Infections: New Tools and Lessons Learned, *Medical Microbiology*, CID 2001:33, 834-846.

17. Schluger N. W. – Changing Approaches to the Diagnosis of Tuberculosis, *Clinical Commentary*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 164, 2001, 2018-2024.

18. Lopez-Cortes L. F., Cruz-Luiz M., Gomez-Mateos J. et al – Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis, *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20:525-30.

19. Cynthia Doerr A., Starke J. R., Lydia Ong T. – Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children, *The Journal of Pediatrics*, Vol.127, Number 1, July 1995, 27-33.

20. Smith M. B., Boyers M. C., Woods B. L. – Generalized tuberculosis in the ocngnired deficiency syndrome, *Arch, Path, Med.*, 2000, Sept, 124, 2267, 74.

21. Bullock M. R., Welkman J. M. – Diagnostic and prognostic features of tuberculous meningitis on CT scanning, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1982, 45: 1098-101.

22. Bharyona S., Gupte A. K. – Tuberculous meningitis a CT study, *Br.J.Radial.*, 1982, 55, 185-196.

23. 6-th Waites, Chan T. H, Moi M. H, McAdam K. – Tuberculous meningitis, *J. Nerval. Neuro. Phychiatry*, 2000, 68, 283, 249.

24. Schoeman J. F., Van Zyl L. E., Laubscher A. J., Donald P. R. – Effect of Corticosteroids on Intracranial Pressure, Computed Tomographic Findings, and Clinical Outcome in Young Children With Tuberculous Meningitis, *Pediatrics*, Vol. 99, No. 2, February 1997, 226-231.

25. Somer A., Ones U., Guler M., Valcin J., Solman M. – Computerized cranial tomography findings in children with tuberculous meningitis, *Archives of Mellenic Medicina*, 1997, 442-446.

26. Rajeswary R., Sivasubramanian S., Balambal R., Parthasarathy R., Ranjani R., Santha T., Somasundaram P.R., Ganapathy S., Sudarsana K., Zaheer Ahmed Sayeed, Kalynaraman S., Prabhakar R. – A contolled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain, *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76, 311-317.

27. Bhargara S., Gupta A. K., Tandon P. N. – Tuberculous meningitis: a CT study, *Br. J. Radiol*, 1982, 189-96.

28. Tartaglione T., Di Lella G. M., Cesare A. et al – Diagnosis imaging of neurotuberculosis, *Rays* 1998, 23: 164-80.

29. Leiguarda R., Berthier M., Starkstein S., Nogués M., Lylyk P. – Ischemic Infarction in 25 Children With Tuberculous Meningitis, *Stroke*, Vol. 19, No. 2, February 1998, 200-204.

30. Donald P. R, Beyer S. M. – Tuberculosis in childhood in Davies PDO – *Clinical tuberculosis*, Second Edition – Chapman Hall, Medical, 1998, 205-222.

31. Palur R., Rajshekhkar V., Chandy M., Joseph T., Abraham J. – Shunt Surgery for Hydrocephalus in tuberculous meningitis: a long-term follow-up study, *J. Neurosurg.* Vol.74, January 1991, 64-69.

32. Mi Popa, Tuberculoza, 2002, capitolul XV, în Aurel Ivan red., *Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile*, Editura Polirom, 623-635

D. Tuberculoza extrapulmonară

1. Practical Guidelines for the Management of Tuberculosis in Children by US National TB Programs. Draft 2005.
2. Philcat – PPS Consensus Statement on Childhood Tuberculosis (Preliminary Report).
3. The South African Tuberculosis Control Program. Practical Guidelines, 2000.
4. www.sbu.ac.uk/dirt/museum/436-3122.html

E. Tuberculoza și infecția HIV / SIDA la copil

- Hirsch, C. S. – Immunology and pathogenesis of tuberculosis in HIV – infected patients, *Sem Respir Crit Care Med*, 1997; 18: 485-492.
- Nakata, K. – Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus 1 replication in the lung, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 996-1003.
- Whalen, C. – Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 151: 129-135.
- Shafer, R. W. – Predictors of survival in HIV infected tuberculosis patients AIDS, 1996; 10: 269-272.
- Murgoci, Ghe., Olga Anastasatu – Complicații pulmonare apărute în cursul infecției HIV la copil, *Pneumoftiziologia*, XLVI, nr.1, 1997.
- Mihăilescu, P., Murgoci, Ghe. – Asocierea tuberculozei cu infecția HIV-SIDA la copii în România, *Pneumologia*, XVI, nr.4, 1992.
- Beirera, L., Koster, S., Ritrecea, V. – Hemoral response the Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection, *Tubercle Lung Dis*, 1992; 73.
- Small, P. M. – Exogenous reinfection with multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection, *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1137-1144.
- Telzak, E. E. – Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, *Med. Clin. North Am.*, 1997; 81: 345-360.
- Starke, J. R. – Tuberculosis in infants and children, *Schlossberg D. – Tuberculosis and nontuberculous Mycobacterial infections*, 1999, 303-324.
- *** American Academy of Pediatrics 1997, Red Book, Report of the Committee on infection.
- Murgoci, Ghe. – Teză de doctorat – Particularități ale infecției tuberculoase la copil în cursul infecției HIV/SIDA, București, 1995.
- Murgoci, Ghe., Doina Bănică, Olga Anastasatu – Aspecte imunologice în asocierea HIV-SIDA tuberculoză la copil, *Pneumoftiziologia*, vol.XLV, 34, 1996.
- Noronii, J. P., Reviglione, M. C., Roche, A. – HIV associated tuberculosis in developing, countries epidemiology and strategies for prevention, *Tubercle Lung Dis*, 1992.
- Stela Sofia, Mihărescu, T. I., – Tuberculoza la copil, scrioare metodologică pentru medicul pediatru de familie, *Pneumoftiziologia*, vol.XLVIII, nr.1, 1999.
- Small, M.P., Uzi, M.S. – Human immunodeficiency virus and tuberculosis, Fourth Edition, WB Saunders, 1997.
- Mihăilescu, P., Murgoci, Ghe. – Epidemiology of tuberculosis associated with AIDS in children in Romania, *Tubercle and Lung Disease*, Sept.1994; 475: 11-58.
- Gerard, M. – Tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus monaldi, *Dreh Chest Dis*, 1998; 53(6): 688-692.
- Jones, B. E., Young, S. M. M., Antaniskis, D., et al – Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection, *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 1292-1297.
- Keiper, M. D., Beumont, M., Elshanis, A., et al – CD4 lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection, *Chest*, 1995; 107: 74-80.
- Given, M. J., Khan, M. A., Reichman, J. B. – Tuberculosis among patients with AIDS and a control group in an inner-city community, *Arch Int Med*, 1994; 154: 640-645.
- Gutierrez, J., Miralles, R., Coll, J., et al – Radiographic findings in pulmonary tuberculosis: the influence of human immunodeficiency virus infection, *Eur. J. Radiol.*, 1991; 12: 234-237.
- Jones, B. E., Young, S. M., Antanislis, D. et al – Relations of the manifestations of tuberculosis in CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infections, *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 1292-1297.
- Hill, A. R., Prenlumar, S., Brestein, S. – Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome, *Dim Rev Respir Dis*, 1991; 144: 1164-1170.
- Van Voaren, J.P. – Non-tuberculous mycobacteria and human infectious, *Monaldi Drch Chest Dis*, 1998; 53(6): 693-696.
- Dantzeberg, Mihăljan, F. – Tuberculoze at Mycobacterioze au curs de l'infection a HIV, *Rev Rom Med Inter*, 1932; 3039.

- Murray, R., Mallal, S., Heath, C. – Casual mycobacterium avium infection in an HIV infected patient following immune reconstitution and cessation of therapy for disseminated mycobacterium avium complex infection, *Fur. J. Clinic Microbial-Infect. Dis.*, 2001; 20: 199-201.
- Kotloff, R. M. – Infection by non-tuberculous mycobacteria – clinical aspects, *Dem Roentg*, 1993; 28: 131-138.
- *** American Thoracic Society – Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1-25.
- Pitchenik, A. E., Burr, J., Suarez, M., et al – Human T- cell lymphotropic virus III (HTLV III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. A prospective study, *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135: 875-879.
- Swensen, S. J., Hartman, T. E., Millious, D. E. – Competed tomographic manifestations of pulmonary Mycobacterium tuberculosis, *M. Kansasi* and *M. intercellular* infections, *Chest*, 1994; 105: 49-52.
- Hartman, T. E., Swensen S. J., Williams D. E. – Mycobacterium avium intracellulare complex, Evolution with CT radiology, 1993; 187: 23-26.
- Johnson, J. L., Vjeche, M. J., Okwera, A., Hatarya, C. – Impact of human immunodeficiency virus type, infection on the initial bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Uganda, *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, IUATLD, 1997; 2 (5): 397-404.
- Crump, J. A., Tyrer, M. J., Lhoyd, O. – Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculoms complicating human immunodeficiency virus infection in a patients receiving active antiretroviral therapy, *Clim Infect Dis*, 1998; 26: 1008-1009.
- Henry, M. T., Imamder, L. J., Riordain, D. O., et al – Nontuberculous mycobacteric in non HIV patients epidemiology treatment on response, *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 741-746.

III. Tratamentul tuberculozei la copil și adolescent

- Ejaz A. Khan* and Mumtaz Hassan. Recognition and management of tuberculosis in children. *Current Paediatrics* (2002) 12, 545-550 ©2002 Elsevier Science Ltd
- G.Thwaites, T. T. H. Chan, N. T. H. Mai, F. Dobrniewski, K. Mc Adam, J. FARRA – Tuberculosis meningitis, *Journal Neurological Neurosurgery Psychiatry*, 2000, 68, I295-296
- B. Dautzenberg, M.Frechet-Jachym, J-P.Manffre, E. Cardot, J-P. Grignet – Recomandations de la SPLF pour la prise en charge de la TB en France, *Revue des Maladies Respiratoires – Organe Officiel de la Societe de Pneumologie de Langue Francaise SPLF pour la prise en charge de la TB en France*, 2004 S13-S21;S25-S35;S75-S80
- V. Moisescu – *Tratat de Ftiziologie sub red. V. Moisescu*, Editura Dacia Cluj-Napoca 1977. 427-449;460-462;
- Starke J. – Tuberculosis in children in Lee B. Reichman, Earl S. Hershfield- Tuberculosis – A Comprehensive International Approach. Second Edition, Revised and Expanded 2000, M. Dekker Inc. New York, Basel, Hong Kong, 1993, 329-367, 461-578.
- John Crofton, Norman Horne, Fred Miller – Tuberculoza. TALC /IUTLAND 1992; 72-134;136-137-163.
- American Thoracic Society – CDC and Infectious Diseases Society of America, *MMVR* 2003, vol 52 RR-11 3-5, 9-11, 15-16, 36-42.
- Guidelines for National Programmes, Treatment of tuberculosis, World Health Organization, 27, 43, 65
- Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000, Joint tuberculosis Committee of British Thoracic Society, Thorax, 2000, 55, 88.
- C. Robert Horsburgh Jr, Sandor Feldman, Rence Ridzon, Practice Guidelines for the Treatment of Tuberculosis Infectious Diseases, 2000, 21, 633-639.
- Matchaba P. T., Volmink J. – Steroids for treating tuberculous pleurisy (Review), *The Cochrane Database of systematic Reviews*, 2000, 1, 10.
- ERS Taskforce – Tuberculosis Management in Europe
- L. M Voss. on behalf on the Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Disease of the Australasian Society for Infectious Diseases* and The Australasian Paediatric Respiratory Group, Position Paper- Management of tuberculosis in children, *J.Paediatric Child Health*, 2000, 36, 530-536.

14. Edward D. Chan and Michael D. Iseman – Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ*, 2002,1282-1285.
15. Center for Disease Control and Prevention, Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Facilities, *MMWR*, 1994,43.
16. Clinical Policies and Protocols, Bureau of tuberculosis Control, New-York, Third Edition, 1999,41-59
17. Mayosi B. M., Ntsekhe M., Volmink J. A., Commerford P.J. Interventions for treating tuberculous pericarditis (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000,1-7.
18. Prasad K., Volmink J., Menon G. R. – Steroids for treating tuberculous meningitis (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000,1-5.
19. Gelband H. – Regimens of less than six months for treating tuberculosis (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000,1-7.
20. Volmink J., Garner P. – Directly observed therapy for treating tuberculosis (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000,1-7.
21. E. D. Carrol, J. E. Clark and A. J. Cant*. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2001, 2, 116.
22. Anne Fanning, MD – Clinical basics. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease, *Canadian Medical Association Journal*, 1999,160,1602.
23. W. Hoskyns, *Paediatric tuberculosis Postgrad. Med. Journal* 2003; 79; 272-278.
24. T. H. Frieden – Thimohy Sterling, Sinal S. Munsitt, Catherine Watt, Christopher Dye, Tuberculosis, *The Lancet*, 2003,362,891.
25. American Thoracic Society, Treatment of Tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am. J. Respir. Crit. Care*, 1994, 149, 1359-1374.
26. Toman K. – Tuberculosis - case finding and chemo therapy; Questions and answers, Geneva, 1979, ,1-239
27. American Academy of Pediatrics, Committee on infectious disease, Chemo therapy for tuberculosis in infants and children ,*Paediatrics*, 1992, 89, 161-1656.
28. Datta M., Swaminthan S. – Mini-symposium; Tuberculosis, *Pediatric Respiratory Reviews*, 2001, 94.
29. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group, Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis, Infection in Children and Adolescents, *Paediatrics*, 2004, 114, 1194.
30. Fox W. – wither short course chemotherapy, *British Journal of Diseases of the Chest*, 1981,75, 331-357.
31. Volmink J., Matchaba P., Garner P. – Directly observed therapy and treatment adherence, *Lancet*, 2000,355, 1345-1350.
32. Chaisson R. E., Clermont H. C., Holt E. A., et al – Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154: 1034-1038.
33. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle* 1976;57:81-95.
34. Frieden T. H., Fujiwara P. I., Washko R. M., Hamburg M. A. –Tuberculosis in New York City - turning the tide. *New England Journal of Medicine* 1995;333:229-233.
35. Iseman M. D., Cohn D. L., Sbarbaro J. A. – Directly observed treatment of tuberculosis. We can't afford not to try it. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 576-578.
36. Sbarbaro J. A. – The patient-physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy* 1990;64:325-331.
37. Alwood K., Keruly J., Moore-Rice K., Stanton D., Chaulk C.P., Chaisson R.E. – Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994;8:1103-1108.
38. Balasubramanian V. N., Oommen K., Samuel R. – DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000; 4: 409-413.
39. Clinical tuberculosis, 3rd Edition, Peter. D. O. Davies, 2003, Tuberculosis in childhood – H. Simon, S. Schaaf, Robert P. Die, Nulda Beyers, 154-169
40. Programul National de Control al Tuberculozei 2001-2005, 10-14
41. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Division of Tuberculosis Elimination, Public Health Practice Program Office, Division of Media and Training Service – Atlanta, Georgia, October 1999-Patient Adherence to Tuberculosis Treatment
42. PHILCAT-PPS Consensus statement on childhood tuberculosis preliminary report, 50- 52
43. The South African Tuberculosis Control Programme, Practical Guidelines 2000, 36-37.
44. Ghidul Angelescu terapie antimicrobiană 2004, 133 .
45. Implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în România-Indrumar de supraveghere epidemiologică a tuberculozei și de monitorizare a aplicării Programului National de Control al Tuberculozei, 2005, 8-9, 14-15, 22-23, 30-33.
46. Trebucq A. – Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature., *Int.J. Tuberc. Lung Diseases*, 1997,1:12-15.
47. Migliori G. B., Raviglione M. C., Schaberg T., Davies P. D. O., Zellweger J. P., Grezemska M., Mihaescu T., Clancy L., Casali L. – Tratamentul tuberculozei în Europa. *Pneumologia* 2000, XLIX, 101-121.

IV. Profilaxia tuberculozei la copii

A. Profilaxia medicamentoasă a tuberculozei

1. Starke J. R. – Tuberculosis. In: Behrman R. E., Kligman M. R., Arvin A. M. (Eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, section 3, 199, p. 134-147, WB Saunders Co. a division of Harcourt Brace & co, Philadelphia USA, 1996
2. Starke J. R. Flor Munoz – Tuberculosis. In: Behrman R. E., Kligman M. R., Arvin A.M. (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, section 6, Chap. 252, p. 885-897, WB Saunders Co., Philadelphia USA, 2000
3. *** Red Book – Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2004
4. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară. în: *Patologia aparatului respirator*, cap 60. p 716-759 Ed. Teora, București 1999.
5. Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară de primoinfecție. *Rev. Rom. de Ped* 2001, 4: 489-507
6. Panghea D., Bercea O. –Tuberculoza. Diagnostic. Tratament. Profilaxie. Ed. Muntenia, Constanța, 1996
7. Popescu M., Stoicescu I. P., Didilescu C. – *Pneumologie clinică* p 5-35, Ed Universității „Lucian Blaga”, Sibiu, 1999
8. Mihăescu T. (sub red.) –Tuberculoza: o introducere în pneumologie. Ed. Dan, Iași, 1999
9. Zamora C. D., Monica Pop – Ftziologie. Casa Cărții de știință, Cluj, 1998
10. Pop Monica: Tuberculosis textbook. „Iuliu Hațieganu” University Publishing House, Cluj Napoca, 2002
11. Daniela Boișteanu. Course of Pneumophtyziology. „Carol Davila” University Press Bucharest, chap.2: Tuberculosis. p. 38-196, 2001
12. Doina Todea, Zamora C. D., Cîrstoniu Mihaela, Răduță Mihaela. Tuberculoza. Casa Cărții de știință, Cluj, 2000
13. Raviglione M. C., O'Brien R. J. Tuberculosis chap.169. in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, vol 1, 15th Ed. 2001 Mc Graw Hill.med Publishing Division N. Y. USA, p 1024-1035
14. Zellweger J. P. Tuberculous Mycobacterial infection: epidemiology and prevention. *Curr. Opin. in Infect. Dis.* 1996; 9(2): 94-98
15. Davies P. D. O. *Clinical Tuberculosis* Ed. I, Chapman & Hall, London 1997 p 33-43
16. Pessanti E. L. The negative tuberculin test. Tuberculin, HIV and anergy panels. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1699-1709.
17. Manabe Y. C., Bishai W. R. Latent M. Tuberculosis – persistence, patience, and winning by waiting. *Nature Med.* 2000; 6: 1327-1329
18. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Peter G. ed. 1997. *Red Book. Report of the Committee of Infectious Diseases.* 24th Ed. Elk Grove Village (IL).Am. Academy of Pediatrics 1997: 541-562
19. Rossman M. D. , Mayok R., Chap. 9. – Pulmonary TB. In: Rossman M.D., Mac Gregor R. R. *Tuberculosis Clinical Management and New Challenges.* Mc Graw Hill Inc. USA, 1995. p 145-157

20. Wilkinson R. J., Llewcllyn M., Tooss Z. et al – Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphism on tuberculosis among Gujarati Asians in West London; A case control study. *Lancet* 2000; 355: 618-621
21. Scheinmann T., Refabert L., Delacourt C. et al – Pediatric Tuberculosis. *Eur. Respir. Monogr.* 4 1997; 2: 144-174
22. Miller F. J. W. – Tuberculosis in children. Churchill Livingstone, New Delhi, 1996.
23. Jacobs R. F. Pediatric – Tuberculosis. Chap.8 In: Rossman M. D., Mac Gregor R. R. Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995 p 129-144
24. Migliori G. B., Raviglioni M. C., Schaberg T., Davies P. D. O., Zellweger J. P., Grzemscka M., Mihăescu T., Clancy L., Casali L. – Tratatamentul tuberculozei în Europa. *Pneumologia* 2000. XLIX: 101-121
25. Stead W. W., Dutt A. K. – Population at special risk for TB. Chap. 15 In: Rossman M. D., Mac Gregor R.R. Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995; p 239-255
26. WHO Guidelines for TB Treatment in National TB Programmes. Geneva 2000.
27. Joint statement of the ATS and CDCP. Hopwell P.C., O'Brien et al – Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1359-1374
28. Moulding T. S. Preventive Treatment of TB: A Clinician's Perspective. Chap. 6 In: Rossman M. D., Mac Gregor R. R. – Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995; p 89-107
29. Villarino M. E., Ridzon R., Weismuller P.C., Elcok M. et al – Rifampin Preventive Therapy for TB Infection. Experience with 157 Adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1735-1738
30. Comstock G. W., Woolpert S. – Prophylaxis. Chap. 6 in Tuberculosis. D. Schlosberg Ed. New York 1998 p. 55-61
31. Donald P. R., Sirgel P. A., Botha F. J., Seifart H. I. et al – The Early Bactericidal Activity (EBA) of Isoniazid Related to its Dose Size in Pulmonary TB. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 895-900
32. Mantellini P. V., Codecasa L.R., Besozzi G., Cinguino D. – Chimioprofilassi izoniazidica. Analisi della compliance in 1000 soggetti nell'ambito delle applicazioni di protocollo della regione Lombardia per il controllo della tubercolosi. Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1996; 66: 260-263
33. Bock N., Metzger B., Tapia Z., Blumberg A. A. – Tuberculin Screening and Isoniazid Prevention Therapy Program in an Inner City Population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 295-300
34. Escalante P., Gravis E., Griffith D., Messer J., Aloe R. – Treatment of Isoniazid-Resistance Tuberculosis in Southeastern Texas *Chest* 2001; 119: 1730-1736
35. Spînu V. – Vaccinarea BCG – Scurtă istorie. *Pneumologia* 1999; XLVIII: 119-122
36. Ginsberg M. Ann – What's new in tuberculosis vaccines? *Bull WHO* 2002; 80: 483-488
37. WHO – Expanded Programme of Immunization. Childhood TB and BCG Vaccination. BCG-gateway to EPI. Geneva 1999.
38. Graham C. A., Brewer T. F., Berkei C. S., Wieson M. E., Burdi K. E., Fineberg H., Mosteller F. – Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Metaanalysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702
39. Goția Stela, Mihăescu T., Ivan D. L. – Tuberculoza la copil. *Pneumologia* 1999 XLVIII: 69-75
40. Centannis S., Quaranta A., Tarsia P. – Prevention and control of TB in Italy: a promise for the future lies in the past. Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1996; 66: 71-73
41. Pop Monica – BCG vaccination: an old idea revised. In: Tuberculosis TextBook. „Iuliu Hațieganu” University Publishing House, Cluj Napoca, 2002 p 189-202
42. Tala E., Romanus V., Tala-Heikkilä M. Bacille Calmette-Guérin vaccination in 21st century. *Eur. Respir. Monogr.* 4, 1997; 2: 327-353
43. Smith P. G., Fine P. E. M. – BCG vaccination. In: Clinical Tuberculosis Ed. 2 by Davies P.D.O. London. Chap. Hall. 1998.
44. Ferreira M., Buenos-Moreno M., Santana C. – BCG vaccination in low birth weights newborns. Analysis of lymphocyte proliferation, IL2 generation and intradermal reaction to PPD. *Tuberc. Lung. Dis.* 1996; 77: 476-483
45. Candras Miret J., Pina Gutierrez M., Juncora S. – Tuberculin reactivity in bacillus Calmette-Guérin vaccinated subjects. *Tuberc. Lung. Dis.* 1996; 77: 52-59
46. Gupo di Studio „Prevenzione e controllo tubercolosi”. Poposta di modifica dell'attuale legislazione in materia di vaccinazione antitubercolare. Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1997; 67: 5-12
47. Scarlata F., Amenta M., Romano A., Tucci A., Scarso A. – Inefficaci della vaccinazione col BCG in aree a basa circolazione di bK: espereinza sul campo. Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1998; 68: 132
48. Romanus V. – BCG vaccination -To do or not to do!! Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali. 1998; 68: 41-50
49. Starke J. R., Connelly K. K. – Bacille Calmette-Guérin vaccine. In: Plotkin S.A., Mortimer E.A. Eds. Vaccines 2nd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1994: 439-473
50. Reichman L. B., Hershfield E. S. – Tuberculosis: A Comprehensive International Approach – Lung Biology in Health and Disease (recenzie în BMJ) 2000; 7: 321-322
51. Falab-Stubi C. L., Zellweger J. P., Sauty A., Uldry Ch., et al – Monitorizarea electronică a aderenței la tratament în chimioprofilaxia tuberculozei (traducere Irina Strîmbu) *Pneumologia*. 1999; XLVIII: 20
52. Mihăescu T. – Tratatamentul preventiv în tuberculoză (chimioprofilaxia). *Pneumoftiziologia* 1998; XLVII: 277-279
53. Răduță Mihaela – Actualități în tuberculoza copilului. Ed. Med.Univ. „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2003
54. Hsu Katharine H. K. – Thirty Years After Isoniazid-Its Impact on Tuberculosis in Children and Adolescents. *JAMA* 1984;251(10):1283-1285.
55. Spiridis P., et al – Isoniazid liver injury during chemoprophylaxis in children. *Archives of Diseases in Childhood* 1979; 54:65-67.
56. Kumar Archana, Misra P. K. Mehotra R., et all. – Hepatotoxicity of Rifampin and Isoniazid. *Am.Rev. Resp. Dis.* 1991; 143:1350-52.
57. Salpeter Shelley R. – Fatal Isoniazid - Induced Hepatitis - Its Risk During Chemoprophylaxis. *West J. Med.* 1993; 159:560-4.
58. Nolan C. M., Goldberg S. V. Buskin Susan E. – Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. A 7 –year survey from a Public House Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999; 281:1014-18.
59. Ena J., Vallis Victoria – Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:670-6.
60. Ferebee S. H. – Controlled Chemoprophylaxis Trials in Tuberculosis. A General Review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1969, vol. 17; 28-106.
61. Joint Statement by the ATS and CDCP. Targeted Tuberculin Screening and Treatment of Latent TB Infection. *AM. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: S221-S247.
62. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group –Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(4): 1190-1191.
63. Starke J. R., Coreea A. G. – Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1995; 14:459-60.
64. Starke J.R. Tuberculosis – An Old Disease but a New Threat to the Mother, Fetus and Neonate. *Clinics in Perinatology* 1997;24:107-127.
65. Starke J. R., Smith Kimberly C. – Tuberculosis section XVI, cap. 101. In: Feigin, R.D., Cherry J., Demmler G.J., Kaplan S. (Eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th Edition. Saunders, 2003
66. ***Consensus Statement on Childhood Tuberculosis (Preliminary Report) PHILCAT-PPS.
67. *** The South African Tuberculosis Control Programme. Practical Guidelines 2000:30-37.
68. McCarthy W. – US Guidelines for Treatment of Latent TB Revised. *Lancet* 2001; 358: 816
69. Hulsey N. A., Coberly J. S., Desormeaux J., Losikoff P., et al – Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of TB in HIV infection. *Lancet* 1998; 351:788-792
70. Gordin F., Chiaison R., Malts J., Miller C., de Lourdes Garcia M. et al – Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for Prevention of TB in HIV-infected Persons. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450

71. Sackoff J.E., Torian L.V., Frieden T.R., Brudney K.F., Menzies I.S. – Purified Protein Derivative Testing and Tuberculosis Preventive Therapy for HIV Infected Patients in New York City. *AIDS* 1998; 12: 2017-2023
72. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H.T. – A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001; 5(6):564-568.
- ## B. Profilaxia vaccinală antituberculoasă (BCG)
- Starke J. R. – Tuberculosis. In: Behrman R.E., Kligman M.R., Arvin A.M. (Eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, section 3, 199, p. 134-147, WB Saunders Co. a division of Harcourt Brace & co, Philadelphia USA, 1996
 - Starke J. R. Flor Munoz –Tuberculosis. In: Behrman R. E., Kligman M. R., Arvin A. M. (eds: *Nelson Textbook of Pediatrics*, section 6, Chap. 252, p. 885-897, WB Saunders Co., Philadelphia USA, 2000
 - *** Red Book – Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2000
 - Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară. în: *Patologia aparatului respirator*, cap 60. p 716-759 Ed. Teora, București 1999.
 - Popescu V., Ștefănescu Răduț Mihaela – Tuberculoza pulmonară de primoinfecție. *Rev. Rom. de Ped* 2001, 4: 489-507
 - Panghea D., Bercea O – Tuberculoza. Diagnostic. Tratament. Profilaxie. Ed. Muntentia, Constanța, 1996
 - Popescu M., Stoicescu I. P., Didilescu C. – *Pneumologie clinică* p 5-35, Ed Universității „Lucian Blaga”, Sibiu, 1999
 - Mihăescu T. (sub red.) – Tuberculoza: o introducere în pneumologie. Ed. Dan, Iași, 1999
 - Zamora C. D., Monica Pop, – Ftiziologie. Casa Cărții de știință, Cluj, 1998
 - Monica Pop – Tuberculosis textbook. „Iuliu Hațieganu” University Publishing House, Cluj Napoca, 2002
 - Daniela Boișteanu. *Course of Pneumophyziology*. „Carol Davila” University Press Bucharest, chap.2: Tuberculosis. p. 38-196, 2001
 - Doina Todea, Zamora C. D., Cirstoniu Mihaela, Răduță Mihaela – Tuberculoza. Casa Cărții de știință, Cluj, 2000
 - Rossmann M. D., Mac Gregor R.R. – Tuberculosis Clinical Management and New Challenges. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995
 - Corlan E. Tuberculoza, cap XVII în Gherasim L. (sub red) – *Medicina Internă*, vol 1, p. 263-341. Ed Medicală București, 1995
 - Milburn J. Heather – Primary Tuberculosis. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 2001; 7: 133-141
 - Didilescu C., Marica C. – Tuberculoza în România, Breviar epidemiologic ed. II Ed. Curtea Veche București, 1998
 - ***Bull. of WHO 2002; 80: 426-523
 - Raviglione M. C., O'Brien R. J. – Tuberculosis chap.169. in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, vol 1, 15th Ed. 2001 Mc Graw Hill.med Publishing Division N.Y. USA, p 1024-1035
 - Bercea O, Panghea P., – Breviar de tuberculoză: Prevenirea și combaterea tuberculozei. p 141-145; Tuberculoza primară p 35-47 Ed Medicală București, 1999
 - Woolwine S. C., Bishai W. R. – Mycobacterial Genetics: The sensibility of antisense. *AM. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 318-319
 - Masungi Chantal, Teunerman S. J., Van Vooren J. P. et al – Differential T and B Cell Responses Against M. tuberculosis Heparin Binding Hemagglutinin Adhesin in Infected Healthy Individuals and Patients with TB. *The Journ of Infect. Dis.* 2002; 185:513-520
 - Zellweger J.P. – Tuberculous Mycobacterial infection: epidemiology and prevention. *Curr. Opin. in Infect. Dis.* 1996; 9(2): 94-98
 - Enarson D. A., Rouillon A. – The Epidemiological Bases of TB Control in: *Davies P.D.O. ed. Clinical Tuberculosis Ed. II*, Chapman & Hall, London 1998; p 35-52
 - Smith M. H. D., Teel D.W. – Tuberculosis: In Remington J. S., Klein J.O. Eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia W.B. Saunders 1995: 1074-1086
 - American Academy of Pediatrics – Tuberculosis. In: Peter G. ed. 1997. *Red Book. Report of the Committee of Infectious Diseases*. 24th Ed. Elk Grove Village (IL). Am. Academy of Pediatrics 1997: 541-562
 - Rossmann M. D, Mayok R. – Chap. 9. Pulmonary TB. In: Rossmann M. D., Mac Gregor R. R. *Tuberculosis Clinical Management and New Challenges*. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995. p 145-157
 - Orme I. M., Cooper A. M. – Cytokine/chemokine cascades in imunity to tuberculosis. *Immunol. Today* 1999; 20: 307-311
 - Miller F. J. W. – Tuberculosis in children. Churchill Linvingstone, New Delhi, 1996.
 - Jacobs R. F. – Pediatric Tuberculosis. Chap.8 In: Rossmann M.D., Mac Gregor R.R. *Tuberculosis Clinical Management and New Challenges*. Mc Graw Hill Inc. USA, 1995 p 129-144
 - Newport M. J. Huxley C. M., Hawiylovicz C. M. et al – A mutation in the interferon γ receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1941-1949
 - Menzies D. – Interpretation of repetead tuberculin test. Boosting, conversion and reversion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999; 159: 15-21.
 - Medkill M. – Prenatal purified protein derivative skin testing in a teaching clinic with a large Hispanic population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 1579-1583
 - Mohle-Boetani J., Miller B., Halpern H., Trivedi A. et al – School based screening for TB control. A cost benefit analysis. *JAMA* 1995; 274:613-619
 - Starke J. Universal Screening for TB Infection. *JAMA* 1995; 274:652-653
 - American Academy of Pediatrics. Committee of Infctious Diseases. Screening for TB in Infants and Children. *Pediatrics* 1994; 93:131-134
 - Gentile M. V., Perria C., Canonaco D., LeDonne R., Lotte R. et al – Rilievo della cutipositivita tuberculonica nelle scuole e dele notifiche dei casi di tubercolosi nella provincia di Rieti. *Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali.* 1998; 68: 92-96
 - Crofton J., Horne N., Miller F. – Clinical tuberculosis. MacMillan Press LTD. in asoc. with TALC and IUATLD London 1992
 - Programul Național Antituberculos 1997-2000
 - Programul Național de Control al Tuberculozei 2001-2005
 - Comstock G. W., Woolpert S. – Prophylaxis. Chap.6 in *Tuberculosis*. D. Schlosberg Ed. New York 1998 p. 55-61
 - Donald P. R., Sirlgel P. A., Botha F. J., Seifart H. I. et al –The Early Bactericidal Activity (EBA) of Isoniazid Related to its Dose Size in Pulmonary TB. *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 1997; 156: 895-900
 - Bloom B., McKinney J. – The death and resurrection of TB. DNA vaccines may be useful in overcoming persistent infections. *Nature Med.* 1999; 5(8): 872-874
 - Spinu V. Vaccinarea BCG – Scurtă istorie. *Pneumologia* 1999; XLVIII: 119-122
 - Ginsberg M. Ann. – What's new in tuberculosis vaccines? *Bull WHO* 2002; 80: 483-488
 - WHO – Expanded Programme of Immuniazition. Childhood TB and BCG Vaccination. BCG-gateway to EPI. Geneva 1999.
 - Colditz G. A., Brewer T. F., Berkey C. S., Wieson M. E., Burdi K. E., Fineberg H., Mosteller F. – Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Metaanlysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702
 - Goția S., Mihăescu T., Ivan D. L. – Tuberculoza la copil. *Penumologia* 1999 XLVIII: 69-75
 - Centannis S., Quaranta A., Tarsia P. – Prevention and control of TB in Italy: a promise for the future lies in the past. *Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali.* 1996; 66: 71-73
 - Pop Monica – BCG vaccination: an old idea revised. In: *Tuberculosis TextBook*. „Iuliu Hațieganu” University Publishing House, Cluj Napoca, 2002 p 189-202
 - Tala E., Romanus V., Tala-Heikkila M. – Bacille Calmette-Guérin vaccination in 21st century. *Eur. Respir. Monograph.* 4, 1997; 2: 327-353
 - Smith P. G., Fine P. E. M. – BCG vaccination. In: *Clinical Tuberculosis Ed. 2* by Davies P.D.O. London. Chap. Hall. 1998.
 - Fereira M., Buenos-Moreno M., Santana C. – BCG vaccination in low birth weights newborns. Analysis of lymphocyte proliferation, IL2 generation and intradermal reaction to PPD.Tuberc. *Lung. Dis.* 1996; 77: 476-483
 - Candras Miret J., Pina Gutierrez M., Juncora S. – Tuberculin reactivity in bacillus Calmette-Guérin vaccinated subjects. *Tuberc. Lung. Dis.* 1996; 77: 52-59
 - Gupo di Studio „Prevenzione e controllo tubercolosi”. Poposta di modifica dell ‘attuale legislazione in materia di vaccinazione antitubercolare. *Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali.* 1997; 67: 5-12

55. Scarlata F., Amenta M., Romano A., Tucci A., Scarso A. – Inefficaci della vaccinazione col BCG in aree a basa circolazione di bK: esperienza sul campo. *Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali*. 1998; 68: 132
56. Romanus V. – BCG vaccination - To do or not to do!! *Lotta contra la tubercolosi e le malattie polmonari sociali*. 1998; 68: 41-50
57. Starke J. R., Connelly K. K. – Bacille Calmette-Guérin vaccine. In: Plotkin S. A., Mortimer E. A. Eds. *Vaccines 2nd Ed.* Philadelphia: W. B. Saunders 1994: 439-473
58. Jenna P. M., Chhagan M. K., Topley J., Coovadia M. H. – Innocuité du vaccin BCG intradermique souche Copenhagen 1331 chez les nouveau-né à Durban. *Bull WHO* 2001; 79: 337-343
59. Kemp E. B., Belshe R. B., Hoft D. F. – Immune Response Stimulated by Percutaneous and Intradermal Bacille Calmette-Guérin. *J.Infect. Dis.* 1996; 174: 113-119
60. Fraser D. W., Fine P. E. M., Lynn J. A. – Variation in protection by BCG. *Lancet* 1996; 347: 333-334
61. Reid J. K., Marchink D. D., Hudson S., et al. –The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on the purified protein derivative skin test reaction in children age 0-5 years, standardized for tuberculosis exposure. *Chest* 2001; 120; 5: 1875
62. Kunar V., Sercarz E. – Genetic vaccination. The advantages of going naked. *Nature Med.* 1996; 2(8): 857-859
63. Tascon R. E., Colston M.J., Ragns S., Stavropoulos E., et al. –Vaccination against TB by DNA injection. *Nature Med.* 1996; 2(8): 888-892
64. Huygen H., Content J., Dinis D., Montgomery D.L., et al. –Immunogenicity and protective efficacy of a TB DNA vaccine. *Nature Med.* 1996; 2(8): 893-898
65. Young T. K., Mirdad S. – Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. *Tuber. Lung Dis.* 1992; 73: 94-100
66. Lugosi L. – Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review. *Tuber. Lung Dis.* 1992; 73: 252-261
67. ACIP (Advisory Committee for Immunization Practices): Use of BCG Vaccines in the Control of Tuberculosis: A Joint Statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis <http://www.cdc.gov.com> (accesat 23.10.1999)
68. Bahri I., Bondawara T., Makni S., Kharrat M., Triki A., et al. – Bécégite généralisée: étude de quatre observation. *Med. Mal Infect.* 2001; 31: 544-548
69. O'Brien K. L., Ruff A. J., Albert Louis M., Desormeaux J., et al. –Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV 1 infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995; 95:414-418
70. Kröger L., Korppi M., Brander E., Kröger H., Wasz-Höckert D., Bachman A., et al – Osteitis caused by Bacille Calmette-Guérin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. *J. Infect. Dis.* 1995; 172: 574-576
71. Casanova J. L., Blanche S., Emile J. F., Jonanguy E., Lambremedi S., et al – Idiopathic disseminated Bacille Calmette-Guérin infection: a french national retrospective study. *Pediatrics* 1996; 98: 774-778
72. Mehta V., Milstien J. B., Dudos P., Folb P. I. – Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. *Bull. WHO* 2000; 78: 170-177
73. Jefferson T. – Vaccination and its adverse effects: real or perceived. *BMJ* 1998; 317: 159
74. Casanova J. L. – Infection par le BCG et les mycobactéries atypiques chez l'enfant: un nouveau groupe de déficits immunitaires. *Arch. Pédiatr.* 1999; 6: 139-140
75. Dellepiane M., Griffith E., Milstien J. B. – New challenges in assuring vaccin quality. *Bull. WHO* 2000; 78: 155-162
76. Scholtz M., Duclos P. – Immunization safety: a global priority. *Bull. WHO* 2000; 78: 153-154
77. Borkoni G., Bertwich Z. – Eradication of helminthic infections may be essential for successful vaccination against HIV and TB. *Bull. WHO* 2000; 78: 1368-1369
78. Guérin N. – BCG policies in Europe. *Pediatr. Pneumol. Suppl.* 1995; 11: 18-19
79. Murgoci G., Bănică Dorina, Anastasatu Olga – Aspecte imunologice in tuberculoza copilului. *Pneumoftiziologia* 1997; XLVI: 263-266
80. Al-Kassimi F. A., Al-Hajjaj M. S., Al-Orainey I. O., Bamgloye E. A. – Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* 1995; 152: 1575-1578
81. Raduță Mihaela – Modalități profilactice ale îmbolnăvirii copilului în focarul de tuberculoză. Teză de Doctorat Cluj Napoca 2003.
82. Wang L., Turner M. O., Elwood R. K., Schulzer M., FitzGerald J. M. – A meta-analysis of the Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57:804-809.
83. Raduță Mihaela – Actualități în tuberculoza copilului. Ed. Med.Univ „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca 2003;132-162.
84. Fine P. E. M., Carneiro I.A.M., Milstien J.B., Clements C. J. – (In collaboration with the WHO Department of Vaccines and Biologicals). Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. WHO Geneva 1999;1-35
85. Starke J. R., Smith Kimberly C. Tuberculosis section XVI, cap. 101. In: Feigin, R. D., Cherry J., Demmler G. J., Kaplan S. (Eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th Edition. Saunders, 2003
86. Zhang Li-Xing, De-Hua Tu, et all. – Risk of Tuberculosis Infection and Tuberculous Meningitis after Discontinuation of Bacillus Calmette-Guerin in Beijing. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162:1314-1317
87. Turnbull F. M., McIntyre P.B., Achat H. M., Wang H., Stapledon R., Gold M., Burges M.A. – National Study of Adverse Reactions after Vaccination with BCG. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:447-53
88. Colditz G. A., Berkey Catherine S., et all. – The Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature. *Pediatrics* 1995; 96:29-35.
89. Güler N., Önes Ü., Somer A., Salman N., Yalçın I. – The effect of prior BCG vaccination on the clinical and radiographic presentation of tuberculous meningitis in children in Istanbul, Turkey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2(11): 885-890.
90. Sanchez-Albisua I., Baquero-Artigao F., Del Castillo F., et all – Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 200e2; 21: 49-53.
91. Menzies R., Vissandjee B. – Effect of Bacille Calmette-Guerin Vaccination on Tuberculin Reactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146:621-625
92. Rodrigues Laura. C., Diwan V. K., Wheeler J. – Protective effect of BCG against Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: A Meta-Analysis Intern. *J. Epidemiol.* 1993; 22:1154-58.
93. Tala E. O., Tala-Heikkilä M. M. – Pros and Cons of BCG Vaccination in Countries with Low Incidence of Tuberculosis. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1994; 15:497-499.
94. Virtual Naval Hospital U.S. Department Of Health And Human Services Cap.9 Tuberculosis (Including Prophylaxis and BCG Vaccination) <http://www.vnh.org/PreventionPractice/ch09.html>; ccesed 01/02/2005
95. Brumboiu Maria I., Bocsan I. S. – Vaccinarea cu BCG în Vaccinuri și vaccinari in practica medicala. Ed. Med.Univ „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca 2005;70-75.
96. Popa M. I. – Tuberculoza, 2002, capitolul XV, în Aurel Ivan red., *Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile*, Editura Polirom, 623-635
97. POPA M. I., 2004, – Genul *Mycobacterium*. *Mycobacterium tuberculosis*, în *Bacteriologie, Notiuni de Imunologie și Micologie* (Mircea Ioan Popa, Loredana Gabriela Popa ed), editia a II-a, editura APP, ISBN 973-9073-18-2, 108-111

C. Lupta în focar

1. Ancheta epidemiologică

1. Didiulescu C., Marica C. – Tuberculoza - trecut , prezent , viitor. Ed Univ „Carol Davila” București, 2004, p523-526
2. Implementarea strategiei DOTS de control al TB in Romania. Indrumar de supraveghere epidemiologica a TB și de monitorizare a aplicării Programului National de control al TB, Romania 2005
3. Prof. V. Moiescu, V. Oncu, C. Puscu. – Ancheta epidemiologica de filiație in sistem integrat. *Pneumoftiziologia*. vol. XXXIII ,nr 4, 297-306 1984.
4. Prof C. Anastasatu, Gh. Bungetianu, D. Ploeanu, N. Velichi, Metodologia cercetarilor de epidemiologie in tuberculoza. *Ftiziologia*, vol.XX. nr 5, 1971, pp 451-470

5. Mihaela Raduță – Actualități în Tuberculoza copilului. Editura Medicală Universitară IULIU HATIEGANU Cluj-Napoca 2003; 32-37
6. Centers for Disease Control and Prevention. Module 6; contact investigations for tuberculosis. In Self – study modules on tuberculosis. Course no. SS 3036. Atlanta. G.A. Centers for Disease Control and Prevention .U.S. Departament.of Health and Human Services; 1999.
7. C. Anastasatu, Gh. Bungetianu, D. Plopeanu, N. Velichi – Metodologia cercetarilor de epidemiologie in tuberculoza. Ftiziologia 1971, Vol XX , 451-470
8. C. Anastasatu, Z. Barbu, O. Bercea, Gh. Bungetianu, St. Dumitru, C. Ionescu, V. Moisescu – Tratat de ftiziologie - sub redactia Virgil Moisescu; Editura Dacia Cluj-Napoca,1977, pp526-528
9. P. Mihăilescu – The relationship between bacillary sources of infection and tuberculosis disease in children, Buletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Vol 64, Nr. 1, March 1989, 17-19
10. American Toracic Society; Diagnostic Stadards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children; Am. J. Respir. Crit. Care - 2000, Vol 161. pp 1376-1395
11. P. Mihăilescu, Beatrice Calciu, Doina Lugoji – Riscul de infectie și imbolnavire prin tuberculoza al copiilor in focarele tuberculoase. Pneumoftiziolgia vol XL, nr 3, 1991, 34-40
12. B. J. Marias, R. P. Gie, H. S. Schaaf, A. C.Hesseling, C. C. Obihara, L. J. Nelson, D. A. Enarson, P. R. Donald, N. Beyers. – The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis; a critical review of literature from the pre-chemotherapy era.; Int J Tuberc Lung Dis 2004 IUATLD 8 (3) ;278-285
13. Prof. Anastasatu, M. Lupsa, H. Morgenstern, C. Angelescu, C. Savulescu, C. Bentea – Studiul corelatiilor epidemiologice intrafamiliale ale unui numar important de focare de tuberculoza urmarite sistematic intr-un teritoriu pilot timp de 36 de ani, impactul masurilor aplicate asupra tuberculozei la copii. Probleme de tuberculoza și alte boli pulmonare cronice. Vol XXII, pp 7-19, 1988.
14. Gaylord W. Anderson – Epidemiology of Tuberculosis. The American Review of TUBERCULOSIS .Vol 67, Nr 2. February 1953.
15. P. Mihăilescu, E. Dediu, St. Andreica – Rolul anchetei epidemiologice in tuberculoza infantila; Pneumoftiziologia 1995 Vol. XLIV Nr 1-2. 29-32
16. Gh. Bungetianu, D. Plopeanu, C. Focsan – Riscul de imbolnavire al contactilor cu bolnavii de tuberculoza cronicizata. Ftiziologia . vol XXII. Nr 4, 369-371, 1973 .
17. C. E. Rose, J. R., G. O. Zerbe, S. O.Lantz. and C Bailey – Establishing Priority during investigation of Tuberculosis Contacts American Review of Respiratory Disease. Vol 119, 603-609 ,1979
18. Robert J. Nolan, J. R, MD – Childhood Tuberculosis in North Carolina; A Study of the Opportuities for Intrvention in the Trnsmision of Tubreculosis to Children. AJPH (America Journal of Public Health), 1986, Vol 76, No 1 ; 26-30
19. Ejaz A. Khan, Mumtaz Hassan, Recognition and management of tuberculosis in children.Current Pediatrics, 2002; 12, 546
20. Suzanne M Marks, Zachary Taylor, Noreen L. Qualls , Robin J., Shrestha-Kuwahara, Maureen A. Wilce, and Cristy Nguyen – Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; Vol. 162: 2033-2038.
21. Popa M. I. – Tuberculoza, 2002, capitolul XV, în Aurel Ivan red – Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile, Editura Polirom, 623-635
22. George R. H., Gully P. R., Gill O. N., et al – An outbreak of tuberculosis in a children's hospital. J Hosp Infect 8: 129-142, 1986
23. Weinstein J. W., Barrett C. R., Baltimore R. S., et al – Nosocomial transmission of tuberculosis from a hospital visitor on a pediatrics ward. Pediatr. Infect. Dis. J. 14: 232-234, 1995
24. Aznar J., Safi H., Romero J., et al – Nosocomial transmission of tuberculosis infection in pediatric wards. Pediatr Infect Dis J 14:44-48, 1995
25. Nivin B., Nicholas P., Gayer M., et al – A continuing outbreak of multidrug-resistant tuberculosis, with transmission in a hospital nursery. Clin Infect Dis 26:303-307, 1998
26. Curtis A., Ridzon R., Vogel R., et al – Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. N Engl J Med 341:1491-1495, 1999
27. Cardona M., Bek M. D., Mills K., et al – Transmission of tuberculosis from a seven-year-old child in a Sydney school. J Pediatr. Child Health 35: 375-378, 1999
28. Snider D. E., Kelly G. D., Cauthen G. M., et al – Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. Am. Rev. Respir. Dis. 132: 125-132, 1985
29. Moore M., Schulte J., Valway S. E., et al – Evaluation of transmission of Mycobacterium tuberculosis in a pediatric setting. J Pediatrics 133:108-112, 1998
30. Wright H. P., McLellan U. W. – Tuberculosis in childhood: Contagion on the part of the child. Acta Paediatr Scand 22:373-378, 1937
31. Askew G. L., Finelli L., Hutton M., et al – Mycobacterium tuberculosis transmission from a pediatrician to patients. Pediatrics 100:29-23, 1997
32. Light I. J., Saidleman M., Sutherland J. M. – Management of newborns after nursery exposure to tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 109: 415-419, 1974
33. Steiner P., Rao M., Victoria M. S., et al – Miliary tuberculosis in two infants after nursery exposure: Epidemiologic, clinical and laboratory findings. Am. Rev. Respir. Dis. 113: 267-271, 1976
34. Burke J. R., Bahar D., Wolf F. S., et al – Nursery exposure of 528 newborns to a nurse with pulmonary tuberculosis. South Med J 7:7-10, 1978
35. Riley R. L., Mills C. C., O'Grady F. O., et al – Infectiousness of air from a tuberculosis ward - Ultraviolet irradiation of infected air. Comparative infectiousness of different patients. Am. Rev. Respir. Dis. 85:317-328, 1962
36. Riley R. L., Moodie A. S. – Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner-city homes. Am. Rev. Respir. Dis. 110:810-812, 1974
37. Kamat S. R., Dawson J. J. Y., Devadatta S., et al – A controlled study of the influence of segregation of tuberculosis patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. Bull World Health Organ 34:517-532, 1966.
38. Abeles H. – Early hospital discharge of tuberculosis patients with sputum containing acid-fast bacilli on microscopic examination. Am Rev Respir Dis 108:975-977, 1973
39. Hertzberg G. – The infectiousness of human tuberculosis. Acta Tuberc Scand 38:1-146, 1957(suppl)
40. Grzybowski S., Barnett G. D., Stybko K. – Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull IUAT 50: 90-106, 1975
41. Wallgren A. – On contagiousness of childhood tuberculosis. Acta Paediatr 22: 229-234, 1937
42. Rouillon A., Perdrizet A., Parrot R. – Transmission of tubercle bacilli: The effects of chemotherapy. Tubercle 57:275-299, 1976
43. Snider D. E., Kelly G. D., Cauthen G. M., et al – Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. Am. Rev. Respir. Dis. 132: 125-132, 1985
44. Steward C. J. – Tuberculosis infection in a paediatric department. BMJ 1:30-32, 1976
45. Askew G. L., Finelli L., Hutton M., et al – Mycobacterium tuberculosis transmission from a pediatrician to patients. Pediatrics 100:29-23, 1997
46. Moore M., Schulte J., Valway S. E., et al – Evaluation of transmission of Mycobacterium tuberculosis in a pediatric setting. J Pediatrics 133:108-112, 1998
47. Pope A. S. – An outbreak of tuberculosis in infants due to hospital infection. J. Pediatrics 20:297-300, 1942
48. Dormer B. A., Harrison I., Stewart J. A., et al – Prophylactic isoniazid. Protection of infants in a tuberculosis hospital. Lancet 2:903-905, 1959
49. Light I. J., Saidleman M., Sutherland J. M. – Management of newborns after nursery exposure to tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 109: 415-419, 1974
50. Steiner P., Rao M., Victoria M. S., et al – Miliary tuberculosis in two infants after nursery exposure: Epidemiologic, clinical and laboratory findings. Am. Rev. Respir. Dis. 113: 267-271, 1976
51. Burk J. R., Bahar D., Wolf F. S., et al – Nursery exposure of 528 newborns to a nurse with pulmonary tuberculosis. South Med J 7:7-10, 1978
52. Nivin B., Nicholas P., Gayer M., et al – A continuing outbreak of multidrug-resistant tuberculosis, with transmission in a hospital nursery. Clin Infect Dis 26:303-307, 1998
53. George R. H., Gully P. R., Gill O. N., et al – An outbreak of tuberculosis in a children's hospital. J Hosp Infect 8: 129-142, 1986
54. Weinstein J. W., Barrett C. R., Baltimore R. S., et al – Nosocomial transmission of tuberculosis from a hospital visitor on a pediatrics ward. Pediatr. Infect. Dis. J. 14: 232-234, 1995
55. Aznar J., Safi H., Romero J., et al – Nosocomial transmission of tuberculosis infection in pediatric wards. Pediatr Infect Dis J 14:44-48, 1995
56. Curtis A., Ridzon R., Vogel R., et al – Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. N Engl J Med 341:1491-1495, 1999
57. Cardona M., Bek M. D., Mills K., et al – Transmission of tuberculosis from a seven-year-old child in a Sydney school. J Pediatr. Child Health 35: 375-378, 1999

2. Transmiterea Mycobacterium tuberculosis către și de la copii și adolescenți

1. Menzies D. – Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis. Infect Control Hosp Epidemiol 18:82-86, 1997
2. Sherman L. F., Fujiwara P. I., Cook S. V., et al – Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 3: 1099-1095, 1999
3. Rodrigo T., Cayla J. A., Garcia de Olalla P., et al – Characteristics of tuberculosis patients who generate secondary cases. Int J Tuberc Lung Dis: 1: 352-357, 1997
4. Rose C. E, Zerbe G. O., Lantz S. O., et al – Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. Am Rev Respir Dis 119:603-609, 1979

31. Varteresian-Karanfil L., Josephson A., Fikrig S., et al – Pulmonary infection and cavity formation caused by Mycobacterium tuberculosis in a child with AIDS. N. Engl. J. Med. 319: 1018-1019, 1988 (letter)
32. Rabalais G., Adam G., Stover B – PPD skin test conversion in health-care workers after exposure to Mycobacterium tuberculosis infection in infants. Lancet 338: 825, 1991(letter)
33. Matlow A. G., Harrison A., Monteath A., et al – Nosocomial transmission of tuberculosis (TB) associated with case of an infant with peritoneal TB Infect Control Hosp. Epidemiol. 21: 222-223, 2000
34. Pena A, Anibarro L, Sanjurjo A, et al: Childhood transmission of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 3:S192, 1999 (abstr, suppl)
35. Machin GA, Honore LH, Fanning EA, et al: Perinatally acquired neonatal tuberculosis: Report of two cases. Pediatr Pathol 12:707-716, 1992
36. Lee Lh, Le Vea C. M., Graman P. S. – Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: Case report, epidemiologic investigation, and management of exposures. Clin Infect Dis 27:474-477, 1998
37. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, 1994. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 43(RR-13): 1-132, 1994
38. Frasier V. J., Johnson K., Primack J., et al – Evaluation of rooms with negative pressure ventilation used for respiratory isolation in seven Midwestern hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 14: 623-628, 1993
39. Fennelly K. P., Nardell E. A. – The relative efficacy of respirators and room ventilation in preventing occupational tuberculosis. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 19: 754-759, 1998
40. Jarvis W. R., Boylard E.A., Bozzi C. J., et al – Respirators, recommendations and regulations: The controversy surrounding protection of health care workers from tuberculosis. Ann Intern Med 122:142-246, 1995
41. Christie C. D. C., Contantinou P., Marx M. L., et al – Low risk for tuberculosis in a regional pediatric hospital: Nine-year study of community rates and the mandatory employee tuberculin skin test program. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 19: 168-174, 1998
42. Halperin S. A., Langley J. M. – Evaluation of a tuberculosis screening program at a children's hospital. Am. J. Infect. Control 20: 19-23, 1992
43. Bratcher, D.F., Stover B. H., Lane N. E., et al – Compliance with national recommendations for tuberculosis screening and immunization of health care workers in a children's hospital. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 21: 338-340, 2000
44. Kellerman, S. E., Simonds D., Banerjee S., et al – APIC and CDC survey of Mycobacterium tuberculosis isolation and control practices in hospitals caring for children. Part 2: Environmental and administrative controls. Am. J. Infect. Control 26: 483-487, 1998
45. Kellerman S., Saiman L., Soto-Irizarry M., et al – Costs associated with tuberculosis control program at hospitals caring for children. Pediatr Infect Dis J 18:604-608, 1999
46. Munoz F. M., Ong L. T., Seavy D., et al – Tuberculosis among adult visitors of children with tuberculosis and employees at a children's hospital. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 23: 568-572, 2002
5. World Health Organization. TB/HIV – A Clinical Manual. Geneva, World Health Organization, 2004. (WHO/CDS/TB/2004.329).
6. WHO Regional Office for Europe – TB Manual-National Tuberculosis Program Guidelines. Warsaw, World Health Organization Regional Office for Europe, 2001. (EUR/01/5017620).
7. World Health Organization – Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programs. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.313)
8. ***Îndrumar pentru controlul tuberculozei pentru furnizorii de asistență medicală primară. Pentru țările din regiunea europeană a OMS cu o incidență medie și înaltă a tuberculozei. România, 2004.
9. WHO/IUATLD/KNCV Revised international definitions in tuberculosis control. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2001; 5(3): 213-215
10. ***Îndrumar de supraveghere epidemiologică a tuberculozei și de monitorizare a aplicării programului național de control al tuberculozei, România, 2005.

VI. Dispensarizarea cazului de TB și monitorizarea tratamentului

1. Implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în România. Îndrumar de supraveghere epidemiologică a tuberculozei și de monitorizare a aplicării Programului Național de Control al Tuberculozei, 2005; 8-9, 14-15, 22-23, 30-33.
2. A. T. S. Medical Section of the American Lung Association. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. AM. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1376-1395.
3. World Health Organization – Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings. Geneva, World Health Organization, 1999. (WHO/CDS/TB/99.269).
4. World Health Organization. Managing TB at the Rayon Level, Training Modules 1-14. World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.310)

