

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ
DE
DOCTORAT
CONTRIBUȚII
LA STUDIUL PROFILULUI
CLINICO-MORFOLOGIC
AL
TUBERCULOZEI
OSTEOARTICULARE
REZUMAT**

Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Dan Nelu ANUȘCA

Student-Doctorand:
Iordan PROCOPIE

2017

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT	
C U P R I N S	I
STADIUL CUNOAȘTERII.....	1
CAPITOLUL I TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ	
GENERALITĂȚI	2
INTRODUCERE	3
<i>Tuberculoza - generalități</i>	<i>3</i>
<i>Tuberculoza extrapulmonară</i>	<i>4</i>
<i>Tuberculoza osteoarticulară.....</i>	<i>4</i>
INCIDENȚĂ, FACTORI PREDISPOZANȚI	6
DISTRIBUȚIA PE SEXE ȘI VÂRSTĂ	8
PATOGENEZA.....	9
CAPITOLUL II TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ	
ELEMENTE DE DIAGNOSTIC	12
TABLOUL CLINIC	13
<i>Aspecte particulare ale tb vertebrale</i>	<i>14</i>
INVESTIGAȚII IMAGISTICE.....	17
<i>Radiografia</i>	<i>17</i>
<i>Tomografia computerizată (CT).....</i>	<i>19</i>
<i>Rezonanța magnetică nucleară (rmn)</i>	<i>21</i>
DIAGNOSTICUL.....	22
<i>Tuberculoza vertebrală în perioada copilăriei</i>	<i>25</i>
DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL	27
CAPITOLUL III TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ	
ELEMENTE DE MORFOLOGIE	28
LOCALIZAREA	29
<i>Modificările morfologice.....</i>	<i>33</i>

CAPITOLUL IV TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ	
ELEMENTE DE TERAPIE	39
TERAPIA ANTIMICROBIANĂ	40
METODELE AUXILIARE	41
ABORDAREA CHIRURGICALĂ	42
<i>TB extraspinală</i>	42
<i>TB spinală</i>	43
REZULTATUL TERAPIEI	46
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	47
CAPITOLUL V MATERIAL ȘI METODE	48
MATERIALUL STUDIAT	49
METODE DE LUCRU	49
<i>Tipul de studiu</i>	49
<i>Parametri analizați</i>	50
<i>Examenul histopatologic</i>	51
<i>Achiziția imaginilor microscopice</i>	52
<i>Prelucrarea statistică a datelor</i>	53
CAPITOLUL VI STUDIUL CLINIC	60
PONDEREA TBC SOA	61
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	61
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	62
DISTRIBUȚIA TEMPORALĂ.....	65
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	65
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	66
GENUL.....	68
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	68
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	69
VÂRSTA.....	71

<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	71
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	74
DIAGNOSTICUL CLINIC	75
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	75
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	78
COMENTARIILE FINALE ASUPRA STUDIULUI CLINIC	79
CAPITOLUL VII STUDIUL MORFOLOGIC	81
LOCALIZAREA	82
<i>Localizarea topografică</i>	82
<i>Localizarea în funcție de tipul de țesut</i>	91
<i>Comparații cu studii din literatura</i>	93
EXTENSIA LEZIUNILOR	99
<i>Afectarea Musculară</i>	100
<i>Formarea de abcese și fistule</i>	101
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	102
EXAMENUL HISTOPATOLOGIC.....	104
<i>Celularitatea Granulomului</i>	104
<i>Necroza</i>	107
<i>Fibroza</i>	110
<i>Gradul de diferențiere al granulomului</i>	112
<i>Identificarea</i>	116
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	119
COMENTARIILE FINALE LA STUDIUL MORFOLOGIC	123
CONCLUZII.....	127
BIBLIOGRAFIE	130

CUVINTE CHEIE

Tuberculoză extrapulmonară, tuberculoză osteoarticulară, os, articulație

STADIUL CUNOAȘTERII

Tuberculoza (TB) este o boală endemică prezentă încă din paleolitic la speciile animale cu mult înainte să afecteze specia umană și care încă prezintă motive de îngrijorare pentru sănătatea mondială la începutul secolului XXI, fiind cea de-a doua boală infecțioasă ca frecvență după malarie și boala infecțioasă cu cele mai mari decese provocate la nivel global, în ciuda progreselor remarcabile înregistrate în ultimele decenii în ceea ce privește screening-ul, monitorizarea și strategiile terapeutice [Steele și Ranney 1958; Morris et al. 2002; Mousa 2007; Treacarichi et al. 2012; Tseng et al. 2014; Cakir et al. 2014].

TB extrapulmonară (TBEP), definită ca fiind orice caz diagnosticat clinic sau confirmat bacteriologic ce implică organe sau situri regiuni anatomice altele decât plămânii (pleură, ganglioni limfatici, tractul gastrointestinal, tractul genitourinar, tegument, sistemul osteoarticular sau meninge). Este mai frecventă în țările asiatice și africane și urmează același tipar precum TB în general, având o “explozie” în ultimile decenii în țările dezvoltate din Europa de Vest și SUA, de la 7.6% din toate cazurile de TB în anii 1960 la 20-40% conform studiilor recente și de asemenea în rândul minorităților etnice, femei, negri și pacienți cu TB HIV-pozitivi [Jutte et al. 2004; Yang et al. 2004; Peto et al. 2009; Gunal et al. 2011; WHO 2015; ECDC 2017].

Tuberculoza osteoarticulară (TBOA) este definită ca fiind orice proces inflamator determinat de *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) localizat la nivelul oaselor, articulațiilor sau ambelor structuri simultan.

Tuberculoza (TB) încă reprezintă una dintre cauzele principale ale infecției sistemului scheletal în multe regiuni ale globului [Vallejo et al. 1995; Raviglione et al. 1995].

Tuberculoza osteoarticulară (TBOA) este considerată a fi o formă rară de TB. Limitele de variație ale incidenței din totalitatea cazurilor de TB sunt între 1-6% [Petersdorf et al. 1983; Al Saleh et al. 1988; Garrido et al. 1988; Daniel et al. 1994; González-Gay et al. 1999; Morris et al. 2002; Ruiz et al. 2003; Malaviya și Kotwal 2003; Yoon et al. 2004; Jutte et al. 2004; Shah și Splain 2005; Sandher et al. 2007; Hershkovitz et al. 2008; Vanhoenacker et al. 2009; Hong et al. 2010; Ali et al. 2012; Houston și Macallan 2014; Chen și Chen 2014].

Factorii pot fi grupați în funcție de aria lor de intervenție în trei categorii: factori generali, factori întâlniți mai des în țările/regiunile dezvoltate și factori întâlniți cu precădere în regiunile/țările subdezvoltate.

Datele din literatură cu privire la relația dintre implicarea osteoarticulară a TB și sexul pacienților sunt destul de controversate.

Tuberculoza osoasă și articulară este întâlnită la toate grupele de vârstă [Wilcox și Laufer 1994; Vallejo et al. 1995].

Leziunea TB inițială este fie primară, fie provine de la un focar infecțios visceral în stare dormantă care a fost reactivat.

Mecanismele prin care TB se răspândește de la focarul inițial spre structurile osteoarticulare sunt următoarele, în ordinea frecvenței [Muradali et al. 1993; Heycock și Noble 1961; Wright et al. 1996; Abdelwahab et al. 1998; Dhillon și Tuli 2001; Tuli 2002; Sharma și Mohan 2004; Talbot et al. 2007; Kritski și de Melo 2007; Pleșea și Enache 2008; Shrestha et al. 2010]:

- Calea sanguină – cea mai des întâlnită. Aceasta este paucibacilară.
- Calea limfatică – mai puțin întâlnită.
- Invazia directă de la o leziune de contiguitate.
- Căi rare:
 - Inocularea directă a Mt în situsul respectiv
 - Traumele accidentale sau chirurgicale ale oaselor și articulațiilor

Infecția TB a oaselor și articulațiilor prezintă câteva caracteristici generale: este cronică, lent progresivă și distructivă, provocând adesea dificultăți la mers și dizabilități [Lesić et al. 2010].

În implicarea articulară, tabloul clinic este mult mai evident la adulți decât la copii [Watts și Lifeso 1996].

Manifestările clinice se împart în două mari grupuri: simptome constituționale (ce acompaniază simptomele sistemice) și simptome locale.

Nu există aspecte radiologice specifice care să fie patognomonice pentru tuberculoza oaselor și articulațiilor, în stadiile avansate aceasta mimând alte leziuni osteoarticulare.

CT-ul poate decela anomalii mai devreme decât radiografia clasică și este mult mai indicată deoarece permite evaluarea gradului de implicare osoasă sau articulară [Shrestha et al. 2010; Garg și Somvanshi 2011].

Rezonanța magnetică nucleară (cu îmbunătățire pe bază de gadoliniu) este metoda de elecție pentru detecția timpurie a TB articular, chiar dacă informațiile inițiale nu sunt foarte specifice, aceasta făcând posibilă detecția implicării intraosoase în osteomielită mai devreme decât în cazul altor metode imagistice.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de studiu a cuprins 54 de cazuri internate în clinicile chirurgicale și în special în cea de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova, între anii 1990 și 2015 și diagnosticați cu leziuni inflamatorii tuberculoase ale diferitelor structuri ale sistemului osteoarticular SOA în Laboratorul Clinic și în Serviciul de Anatomie Patologică al aceleiași spital. Lotul de cazuri a făcut parte dintr-un lot mai mare, de 841 de pacienți care au fost diagnosticați cu leziuni tuberculoase extrapulmonare în cadrul serviciului de Anatomie Patologică menționat în aceeași perioadă de timp.

Sursele de date din care a provenit materialul de studiu au fost următoarele: Documentele de evidență medicală ale pacienților incluși în studiu (Foi de observație clinică, Protocoale de intervenție chirurgicală, Registre de diagnostic histologic), Preparatele histopatologice colorate cu Hematoxilina Eozină ale fiecărui caz, Blocurile de parafină și păstratele din arhiva Serviciului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova. În unele situații, preparatele histopatologice efectuate din blocurile arhivate și colorate pentru evidențierea Mycobacterium tuberculosis cu ajutorul tehnicii Ziehl-Neelsen și al marcării imunohistochimice.

Studiul efectuat a fost de tip retrospectiv, vizînd cazurile internate, diagnosticate și înregistrate în documentele Serviciului între 1990 și 2015.

Pentru culegerea datelor au fost create fișiere tip „bază de date” în calculator în care au fost consemnați toți parametrii luați în considerație pentru a fi studiați.

Aceștia au fost grupați în două mari categorii care au stat la baza a două studii:

- Studiul Clinic, care cuprinde analiza primei categorii de parametri luați în considerare – Parametrii Clinici (Afectarea generală a SOA, Distribuția temporală a cazurilor, Clinica/Secția de proveniență a materialului bioptic, Genul pacienților, Vârsta pacienților, Suspiciunea diagnosticului etiologic la examenul clinic de la internare,

- Studiul Morfopatologic, care cuprinde analiza celei de a II-a categorii de parametri – Parametrii Morfologici (Localizarea procesului inflamator tuberculos la

nivelul sistemului osteoarticular în funcție de diferitele segmente ale corpului; Morfologia microscopică a procesului inflamator tuberculos – Celularitatea ranulomului inflamator, Prezența Necrozei, Prezența Fibrozei, Gradul de diferențiere a granulomului/tipul de granulom în funcție de morfologie – ; Evoluția procesului tuberculos – Gradul de extensie; Clarificarea Leziunilor granulomatoase atipice și a Necrozei de cazeificare ca aspect dominant al leziunii dar cu o reacție granulomantoză nespecifică în jurul ei). Fiecare dintre acești parametri a fost analizat individual în corelație cu localizarea procesului inflamator tuberculos.

Materialul biologic uman reprezentat de fragmentele de țesut prelevate prin biopsie a fost supus tehnicilor histologice clasice de prelucrare și anume fixare în formol 10% tamponat la pH neutru urmat de includere la parafină. În plus față de lamele originale colorate cu HE, pentru fiecare caz s-au obținut secțiuni seriate din blocurile de parafină și s-a utilizat fie colorația Ziehl-Neelsen pentru bacili acido-alcoolo-rezistenți, fie imunomarcarea pentru Mycobacterium tuberculosis (Mt) pentru a confirma etiologia.

Caracteristicile morfologice microscopice au fost selectate cu ajutorul unui microscop Olympus CX31, folosindu-se ocularul cu grosimet de 4. Pentru achiziția imaginilor s-au folosit obiectivele corectate optic planapocromat cu grosimet de X4, X10, X20 și X40. Cele mai semnificative imagini au fost preluate cu ajutorul unei camere video-digitale Olympus ColorViewII, achiziționate direct în calculator și prelucrate cu ajutorul programului analySIS Pro și a modulului FotoCanvas Lite v1.1 din Programul ACDSee 4.0.

Pentru unii dintre parametrii clinici sau morfologici (Distribuția temporală, Vârsta, Localizarea procesului inflamator tuberculos, Suspiciunea diagnosticului etiologic la examenul clinic, Celularitatea Granulomului TBC, Necroza, Fibroza, Gradul de diferențiere al granulomului) s-a impus, pentru o cât mai corectă evaluare a procesului inflamator tuberculos, stabilirea unor criterii de împărțire a cazurilor care au generat scale de stratificare a acestora în funcție de fiecare criteriu.

Pentru parametrii numerici au fost calculați următorii indicatori statistici: Valoarea cea mai mică (VMIN), Valoarea cea mai mare (VMAX), Valoarea medie (AV) și Deviația standard (STDEV). Pentru reprezentările grafice s-a folosit: VMAX, VMIN, AV + STDEV și AV – STDEV. Pentru compararea parametrilor împărțiți în clase cu ajutorul scalelor de stratificare a fost utilizat testul de corelație "chi pătrat - χ^2 ".

STUDIUL CLINIC

Pacienții cu **leziuni osoase** din lotul nostru, au fost cel mai adesea de sex masculin, cu vârsta sub 44 de ani sau peste 65 de ani, cu suspiciune de TB în mai puțin de jumătate din cazuri, iar atunci când nu a fost suspionată, diagnosticul a fost cel mai des orientat către prezența unei formațiuni tumorale (Tabelul 1).

Profilul pacientului cu **leziuni articulare** a fost puțin diferit. Acesta a fost de asemenea de sex masculin în majoritatea cazurilor însă adult matur (cu vârsta între 45 și 64 de ani). Suspiciunea de TB a fost prezentă în aproximativ jumătate din cazuri dar, atunci când a lipsit, diagnosticul a fost orientat în principal către un proces inflamator (Tabelul 1).

În final, **pacienții cu leziuni mixte articulare și osoase** au fost de sex feminin într-o treime din cazuri, tinere (mai puțin de 44 de ani) într-un sfert din cazuri. Au prezentat de asemenea și cea mai ridicată suspiciune clinică la internare (aproximativ două treimi din cazuri) și, atunci când nu a existat suspiciune de TB, diagnosticul a fost orientat către boală inflamatorie (Tabelul 1).

Tabelul 1: Profilurile clinice ale pacienților din grupurile studiate

Parametru	Țesutul implicat		
	Os	Articulații	Os+Articulații
Sex	68% Bărbați	75% Bărbați	1/3 Femei
Vârsta	42% < 44 ani 31% – > 65 ani	65% – 45-64 ani	26% – <44 ani
Suspiciune Clinică	Da – 42% Nu – 63% Neoplazie	Da – 45% Nu – 63% Inflamație	Da – 60% Nu – Inflamație

STUDIUL MORFOLOGIC

La pacienții cu **leziuni osoase** din lotul nostru, oasele trunchiului, precum coastele și osul coxal, adesea de pe partea stângă, au fost mai frecvent afectate.

Decelarea etiologiei TB nu a necesitat (cu excepția unui singur caz) folosirea tehnicilor de colorație specială. Deși marea majoritate a reacțiilor granulomatoase au prezentat celule gigante Langhans în cadrul populației de celule inflamatorii, aproximativ 40% din reacțiile granulomatoase au fost slab diferențiate (de tip III – Hiporeactive) sau chiar dezorganizate (de tip IV – Areactive), cu necroză bazofilă, respectiv supurativă. Aceste aspecte morfologice dublate de prezența extensiei lezionale către țesuturile vecine poate pleda pentru o agresivitate mai mare a Mt și pentru o superinfecție. Cu toate acestea, prezența fibrozei la mai mult de 40% din cazuri reprezintă un argument pentru stabilizarea leziunii (Tabelul 2).

Tabelul 2: Profilurile morfologice ale pacienților din grupurile studiate

Parametru	Țesut afectat		
	Os	Articulații	Os+Articulații
Localizare/ Segment	58% – Trunchi	60% – Membru Inferior	53% – Membru Inferior
Localizare/ Plan Sagital	58% Partea Stângă	60% Partea Stângă	40% Partea Dreaptă
Localizare/ Țesut	Coastă / Coxal / Radius	Genunchi / Șold / Pumn	Genunchi+Femur+Tibie / Coloană Vertebrală
Celularitate	84% Granulom cu E+CGL	20% Granulom Epitelioid	>90 Granulom cu E+CGL
Necroză	38% Bazofilă+Supurativă	15% Absentă	1/3 – Bazofilă+Supurativă
Fibroză	42% Prezentă	25% Prezentă	1/3 – Prezentă
Diferențiere Granulom	38% III Hipo+IV A	20% la Hip	1/3 – III Hipo+IV A
Extensie	25% din cazuri	Rară	26% Mușchii învecinați
Identificare	Nu a fost nevoie	30% din cazuri	40% din cazuri

Profilul unui pacient cu **leziuni articulare** a fost puțin diferit. Articulațiile membrului inferior și în special cele ale genunchiului și șoldului de pe partea stângă au fost cel mai des afectate.

Rareori extinse, leziunile TB au prezentat un procent semnificativ de granuloame cu celule epitelioidice și fără necroză, însemnând granuloame de tip Ia – hiperplazic (bine diferențiate), care au plecat pentru o leziune recentă și activă, fapt confirmat și de gradul scăzut de fibroză.

Spre deosebire de leziunile osoase, leziunile articulare au necesitat tehnici speciale de identificare a Mt într-o treime din cazuri (Tabelul 2).

În final, la pacienții cu **leziuni mixte articulare și osoase**, leziunile au afectat cel mai des membrul inferior drept, în special articulația genunchiului și oasele vecine, precum și coloana vertebrală. Aproape toate granuloamele au conținut celule gigante Langhans.

La o treime din cazuri, necroza a fost bazofilă sau supurativă, ceea ce înseamnă un procent semnificativ de reacții granulomatoase slab diferențiate sau dezorganizate. Procesul inflamator s-a extins, de asemenea, și la țesuturile vecine non-osoase sau articulare într-un număr semnificativ de cazuri (un sfert) deși o treime din cazuri au prezentat fibroză de stabilizare. Aspectul slab diferențiat al leziunilor și gradul ridicat de extindere a necesitat utilizarea tehnicilor speciale într-un număr semnificativ de cazuri (40%) pentru a decela etiologia micobacteriană (Tabelul 2).

Încercarea noastră de a compara rezultatele noastre cu cele din literatură a reprezentat o sarcină extrem de dificilă deoarece studiul nostru a fost singurul care a separat cazurile în funcție de tipul de țesut al SOA afectat. Apoi, în afara câtorva observații acceptate la modul general precum predominanța masculină variabilă și afectarea mai frecventă a coloanei vertebrale alături de articulațiile de susținere a greutateii corpului, literatura oferă o paletă foarte largă de informații.

Astfel, există curbe variabile ale evoluției temporale și ale distribuției pe vârste.

Suspiciunea clinică este doar menționată nu și analizată în detaliu. În afara studiilor dedicate unui singur țesut ce face parte din SOA, în celelalte studii nu este specificat în permanență ce tip de țesut este afectat și în ce proporție.

Aparent, unele detalii oferite de examenul HP nu stimulează suficient de mult curiozitatea examinerilor deși studiul nostru a indicat faptul că aceste detalii pot defini unele diferențe între felurile variate în care tuberculoza poate afecta componenta tisulară a SOA.

Cu excepția studiului lui Ramanathan et al [Ramanathan et al. 1999] dedicat tuberculozei ganglionilor limfatici, nu am găsit nici un alt studiu centrat pe analiza aspectelor morfologice ale conflictului dintre Mt și țesutul implicat.

După cum am observat în studiile noastre anterioare [Popescu et al. 2014, 2015], acest conflict poate prezenta pe de o parte o serie de profiluri morfologice particulare în funcție de țesutul afectat. Pe de altă parte, tabloul morfologic poate oferi indicii cu privire la agresivitatea Mt, calitatea reacției imune a gazdei sau evoluția temporală a leziunilor (ex: predilecția acestora spre extindere), informații ce nu ar trebui trecute cu vederea sau subestimate.

CONCLUZII

Studiul nostru a condus la următoarele concluzii:

Incidența procesului tuberculos a evoluat diferit în timp la cele trei grupuri de pacienți cu determinări tuberculoase la nivelul SOA. Astfel, dacă la formele articulare și mixte, evoluția temporală a avut o tendință oscilantă cu un trend general ascendent spre ultima parte a intervalului, la formele localizate la nivelul oaselor, evoluția temporală a fost una constant descendentă.

Diferențele au existat și în ceea ce privește genul, vârsta și clinicile în care au fost internați pacienții. Astfel leziunile osoase și cele articulare au predominat net la bărbați însă primele cu o distribuție în funcție de vârstă bimodală – adolescent și adult tânăr pe de-o parte și vârstnic pe de altă parte iar ultimele predominând la adultul matur. Leziunile mixte în schimb, au afectat într-un procent semnificativ femeile și persoanele tinere.

Suspiciunea diagnosticului etiologic la examenul clinic a fost în general ridicată, cel mai înalt indice înregistrându-se la grupul cu leziuni mixte. Când TB nu a

fost bănuită, suspiciunea s-a îndreptat către neoplazie la grupul leziunilor osoase și către un proces inflamator la celelalte două grupuri.

Reacția granulomatoasă a fost de tip slab diferențiat sau chiar dezorganizat, cu fibroză prezentă la un număr semnificativ de cazuri din grupurile cu leziuni osoase și cu leziuni mixte în timp ce la grupul cu leziuni articulare au fost observate destul de multe leziuni incipiente, de tip hiperreactiv, numai cu celule epitelioid și cu necroză absentă.

Extensia leziunilor la structurile tisulare vecine SOA a fost observată mai ales la grupurile cu leziuni osoase și cele cu leziuni mixte.

Tabloul morfologic nu a prezentat problema stabilirii diagnosticului anatomopatologic la grupul cu leziuni osoase însă a trebuit evaluat suplimentar, prin tehnici speciale la celelalte două grupuri într-un număr semnificativ de cazuri.

TBOA încă reprezintă o provocare pentru sistemele de sănătate publică, deoarece, în special în zonele nonendemice, diagnosticul este întârziat, iar această întârziere poate determina complicații majore precum deformările osoase sau leziuni neurologice.

Tuberculoza sistemului musculoscheletal reprezintă un spectru de tablouri clinico-morfologice dinamice corelate strâns cu țesutul SOA afectat, agresivitatea micobacteriană sau statusul imun al gazdei, aspecte care încă sunt parțial cunoscute, descrise și înțelese în special pe fondul modificărilor morfologice.

Cu toate că numărul de cazuri a fost redus în cele trei subgrupuri din cadrul lotului studiat, am reușit să definim, pentru fiecare țesut ce aparține SOA, unele caracteristici ale profilurilor clinic și morfologic ale conflictului dintre Mt și țesutul respectiv.

Patologia este bine cunoscută ca fiind una invalidantă. Astfel, pentru a îmbunătăți abordarea terapeutică este necesară o analiză integrată și detaliată a aspectelor clinice și morfologice astfel încât timpul dintre elaborarea unui diagnostic prezumtiv la internare și a celui de certitudine să fie unul cât mai scurt.

Insistăm asupra ideii de a crea un mecanism complet și integrat de prezentare și de raportare a unor astfel de cazuri pe de o parte, iar pe de altă parte de a disemina aceste informații prețioase de o manieră cât mai eficientă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abdelwahab IF, Kenan S, Hermann G, Klein MJ. Tuberculous gluteal abscess without bone involvement., *Skeletal Radiol*; 1998; 27(1):36-39.
2. Ali R, Jalil A, Qureshi A. Extra spinal osteoarticular tuberculosis: a case series of 66 patients from a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc*, 2012, 62(12):1344-1348
3. Al-Saleh S, Al-Arfaj A, Naddaf H, Haddad Q, Memish Z. Tuberculous arthritis: a review of 27 cases, *Ann Saudi Med*; 1998; 18:368–369
4. Cakir E, Erdem E, Ozlu N, Seber E, Gencer S, Kilicaslan Z. Demographic and microbial characteristics and drug resistance of childhood tuberculosis in Istanbul: analysis of 1,541 cases. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 8(3):304-309
5. Chen SC and Chen KT. Updated Diagnosis and Management of Osteoarticular Tuberculosis, . *J Emerg Med Trauma Surg Care*; 2014; 1:002.
6. Daniel TM, Bates JH, Downes KA. History of tuberculosis. In: Bloom BR (ed). *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. American Society for Microbiology, Washington, 1994, 13
7. Dhillon MS, Tuli SM. Osteoarticular tuberculosis of the foot and ankle, *Foot Ankle Int*; 2001; 22(8):679-686.

8. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. ISBN 978-92-9498-037-3
9. Garg RK and Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: A review., *J Spinal Cord Med*; 2011; 34(5):440–454.
10. Garrido G, Gomez-Reino JJ, Fernandez-Dapica P, Palenque E, Prieto S. A Review of Peripheral Tuberculous Arthritis., *Sem Arthritis Reum*; 1988; 18(2): 142–149.
11. González-Gay MA, García-Porrúa C, Cereijo MJ, Rivas MJ, Ibanez D, Mayo J. The clinical spectrum of osteoarticular tuberculosis in non-human immunodeficiency virus patients in a defined area of northwestern Spain (1988–97). *Clin Exp Rheumatol*; 1999; 17(6):663–669.
12. Gunal S, Yang Z, Agarwal M, Koroglu M, Arici ZK, Durmaz R. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001–2007. *BMC Public Health*, 2011, 11:154–161
13. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY, Gernaey AM, Galili E, Eshed V, Greenblatt CL, Lemma E, Bar-Gal GK, Spigelman M. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS One*, 2008, 3:e3426.
14. Heycock JB, Noble TC. Four cases of syringe transmitted tuberculosis., *Tubercle*; 1961; 42(1):25-27.
15. Hong L, Wu JG, Ding JG, Wang XY, Zheng MH, Fu RQ, Li WB, Peng WX, He WF, Sun QF. Multifocal skeletal tuberculosis: Experience in diagnosis and treatment., *Med Mal Infect*; 2010; 40(1):6-11.
16. Houston A and Macallan DC. Extrapulmonary tuberculosis, *Medicine*; 2014; 42(1):18-22.
17. Jutte PC, Louenhout-Royackers JH, Borgdorf MW, Horn JR. Increase of bone and joint tuberculosis in the Netherlands, . *J Bone Joint Surg*; 2004; 86(6):901–904.
18. Kritski A., de Melo F.A.F.: Tuberculosis in adults. . In: Palomino J. C., Leao S. C., Ritacco V., (eds.), *Tuberculosis 2007. From basic science to patient care*, First Edition., www.TuberculosisTextbook.com; 2007
19. Lesić AR, Pešut DP, Marković-Denić L, Maksimović J, Cobeljić G, Milošević I, Atkinson HD, Bumbaširević M. The challenge of osteo-articular tuberculosis in the twenty-first century: a 15-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(9):1181-1186
20. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis., *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 2003; 17(2): 319-343.
21. Morris BS, Varma R, Garg A, Awasthi M, Maheshwari M. Multifocal musculoskeletal tuberculosis in children: appearances on computed tomography. *Skeletal Radiol*, 2002, 31(1):1–8
22. Morris BS, Varma R, Garg A, Awasthi M, Maheshwari M. Multifocal musculoskeletal tuberculosis in children: appearances on computed tomography. *Skeletal Radiol*, 2002, 31(1):1–8
23. Mousa HA-L. Bones and Joints Tuberculosis. *Bahrain Med Bull*, 2007, 29(1):1-9
24. Muradali D, Gold WL, Vellend H, Becker E. Multifocal osteoarticular tuberculosis: report of four cases and review of its management., *Clin Infect Dis*; 1993; 17(2):204–209.
25. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (eds) *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw Hill, New York; 1983.
26. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, Lobue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States., 1993-2006., *Clin Infect Dis*; 2009; 49(9):1350–1357
27. Pleșea E and Enache D. Morfopatologia Tuberculozei Extrapulmonare., *Editura Medicală Universitară Craiova*; 2008; 139
28. Raviglione M C, Snider D E, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic, *JAMA*; 1995; 273(3):220-226.

29. Ruiz G, García Rodríguez J, Giierra ML, Gonzalez A. Osteoarticular tuberculosis in a general hospital during the last decade., *Clin Microbiol Infect*; 2003; 9(9):919-923.
30. Sandher DS, Al-Jibury M, Paton RW, Ormerod LP. Bone and joint tuberculosis: cases in Blackburn between 1988 and 2005. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(10):1379-1381
31. Shah BA, Splain S. Multifocal osteoarticular tuberculosis., *Orthopedics*; 2005; 28(3): 329-332.
32. Sharma SK, Mohan A, Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*; 2004; 120(4):316-353
33. Shrestha OP, Sitoula P, Hosalkar HS, Banskota AK, Spiegel, DA. Bone and Joint Tuberculosis. *University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*, 2010, 20:23-28
34. Steele JH, Ranney AF. Animal Tuberculosis. *Am Rev Tuberc*, 1958, 77(6):908-922
35. Talbot JC, Bismil Q, Saralaya D, Newton DAG, Frizzel RM, and Shaw DL. Musculoskeletal tuberculosis in Bradford – a 6-year review. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, 89(4):405–409
36. Treccarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(Suppl 2):58-72
37. Tseng C, Huang RM, Chen KT. Tuberculosis Arthritis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment. *Clin Res Foot Ankle*, 2014, 2(2):1000131
38. Tuli SM. General principles of osteoarticular tuberculosis., *Clin Orthop Relat Res*; 2002; 398:11-19.
39. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Tuberculous osteomyelitis of the long bones in children, . *Pediatr Infect Dis*; 1995; 14(6):542-546.
40. Vanhoenacker FM, Sanghvi DA, and De Backer AI. Imaging features of extraaxial musculoskeletal tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging*, 2009, 19(3):176–186
41. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints., *J Bone Joint Surg Am*; 1996; 78(2):288-298.
42. Wilcox WD, Laufer S. Tuberculosis in adolescents. A case commentary., *Clin Pediatr*; 1994; 33(5):258-2621.
43. World Health Organisation. Global tuberculosis report. 2015. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
44. Wright T, Sundaram M, McDonald D. Radiologic case study: tuberculous osteomyelitis and arthritis., *Orthopedics*; 1996; 19(8):699-702
45. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, Cave MD, Bates JH. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinic Infect Dis*, 2004, 38:199-205.
46. Yoon HJ, Song YG, Park IW, Choi JP, Chang KH, Kim JM. Clinical Manifestations and Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis. *Yonsei Med J*, 2004, 45:453-461