

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

**TEZĂ
DE
DOCTORAT
CONTRIBUȚII
LA STUDIUL PROFILULUI
CLINICO-MORFOLOGIC
AL
TUBERCULOZEI
OSTEOARTICULARE
ȘI A ȚESUTURILOR MOI**

REZUMAT

Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA

Student-Doctorand:
Veronica HUPLEA

2014

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<u>CUPRINS</u>	1
<u>STADIUL CUNOASTERII</u>	1
<u>CAPITOLUL I TUBERCULOZA - GENERALITĂȚI</u>	2
<u>INTRODUCERE</u>	3
<u>FACTORI DE RISC</u>	5
<u>EPIDEMIOLOGIE</u>	6
<u>Incidența</u>	6
<u>Prevalența</u>	9
<u>Mortalitatea</u>	10
<u>TBC REZISTENTĂ LA TRATAMENT</u>	12
<u>ETIOLOGIE</u>	14
<u>PATOGENEZA</u>	15
<u>Transmiterea</u>	15
<u>Poarta și Calea de intrare</u>	16
<u>Virulența</u>	16
<u>Etapile interacțiunii Mt – sisteme de apărare</u>	17
<u>TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ</u>	29
<u>Introducere</u>	29
<u>Date epidemiologice</u>	29
<u>Diagnostic</u>	31
<u>CAPITOLUL II TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ ȘI A TESUTURILOR MOI</u>	33
<u>INTRODUCERE</u>	34
<u>PATOGENIE</u>	35
<u>DIAGNOSTIC</u>	36
<u>LOCALIZAREA VERTEBRALĂ</u>	37
<u>Aspecte clinice</u>	38
<u>Aspecte morfopatologice</u>	38

<u>LOCALIZAREA LA NIVELUL ARTICULAȚIILOR</u>	40
<i>Aspecte clinice</i>	40
<i>Aspecte morfopatologice</i>	41
<u>OSTEOMIELITA TUBERCULOASĂ</u>	42
<u>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</u>	44
<u>CAPITOLUL III MATERIAL ȘI METODE</u>	45
<u>MATERIALUL STUDIAT</u>	46
<u>METODE DE LUCRU</u>	47
<i>Tipul de studiu</i>	47
<i>Parametri analizați</i>	47
<i>Examenul histopatologic</i>	49
<i>Achiziția imaginilor microscopice</i>	49
<i>Prelucrarea statistică a datelor</i>	51
<u>CAPITOLUL IV STUDIUL CLINIC</u>	58
<u>PONDEREA TBC SOA ȘI TM</u>	59
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	59
<i>Comparație cu datele din literatură</i>	61
<u>DISTRIBUȚIA TEMPORALĂ</u>	63
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	63
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	63
<u>SECȚIA DE PROVENIENȚĂ</u>	65
<u>GENUL</u>	67
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	67
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	69
<u>VÂRSTA</u>	70
<i>Distribuția la cazurile cu TB SOA</i>	70
<i>Distribuția la cazurile cu TBTM</i>	73
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	77

<u>DIAGNOSTICUL CLINIC</u>	79
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	79
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	81
<u>COMENTARIILE FINALE</u>	83
<u>CAPITOLUL V STUDIUL MORFOLOGIC</u>	88
<u>LOCALIZAREA</u>	89
<i>Sistemul osteoarticular</i>	89
<i>Țesuturile moi</i>	105
<i>Afectarea Musculară</i>	116
<u>CELULARITATEA GRANULOMULUI</u>	118
<u>NECROZA</u>	121
<i>Fibroza</i>	125
<i>Gradul de diferențiere al granulomului</i>	127
<i>Granuloame atipice</i>	131
<u>COMENTARIILE FINALE</u>	133
<i>Sistemul osteoarticular</i>	133
<i>Țesuturile moi</i>	133
<u>CONCLUZII</u>	135
<u>BIBLIOGRAFIE</u>	138

CUVINTE CHEIE

Tuberculoză extrapulmonară, Sistem Osteoarticular, Țesuturi moi, Morfologie

STADIUL CUNOAȘTERII

TUBERCULOZA - GENERALITĂȚI

TB reprezintă a doua cauză de moarte prin boli infecțioase în lume după infecția cu HIV [WHO 2012, 2014]. Este mai frecventă la bărbați decât la femei și afectează în principal adulții din grupele de vârstă active economic.

În țările dezvoltate, îmbunătățirea generală a stării de sănătate și aplicarea programelor anti TB, sprijinite cu succes și de chemoterapie, au condus la o scădere pronunțată a ratei de infecție și a mortalității. Cu toate acestea, incidența TB a început să crească în aceste țări în ultimii ani datorită mai multor factori corelați între ei printre care se numără: creșterea numărului de persoane aflate în detenție, a săracilor, folosirea drogurilor injectabile, creșterea numărului de imigranți din țări unde rata TB este foarte mare, și aglomerările urbane. La aceștia s-a adăugat o relaxare a programele anti TB considerându-se că boala este pe cale de dispariție. Toate acestea au condus la apariția tulpinilor rezistente la tratament și, în ultimă instanță, la apariția unei "superbacterii" rezistente la toate medicamentele eficiente [Iseman 1985].

În plus, epidemia HIV a avut un efect devastator asupra controlului TB pe plan mondial, mai ales în țările în curs de dezvoltare. În timp ce unul din zece persoane cu răspuns imun normal infectate cu Mt vor dezvolta boala în timpul vieții, printre cei infectați cu HIV, unul din zece pe an va dezvolta TBC activă.

În 2013, numărul estimat de cazuri noi de îmbolnăvire la nivel mondial a fost de 9 milioane la o populație de 7,1 miliarde locuitori, cu o plajă de variație între 8,6 și 9,4 milioane, însemnând o rată a incidenței (numărul de cazuri noi raportat la populație) de 126 cazuri/100.000 locuitori. rată care a variat însă în foarte mult de la o țară la alta și de la o regiune la alta [WHO 2014].

TB este o boală infecțioasă răspândită pe cale aeriană prin picături nucleare dispersate sub formă de aerosoli conținând MT de la gazdele care tușesc sau strănută. Inhalarea unei singure picături care conține doar câteva bacterii (2-5) poate duce la infecție în condițiile în care cele mai multe boli infecțioase necesită o doză inițială mai mare de 1000 de bacterii, iar unele chiar de 10^9 bacterii [Behr et al, 1999; Zak și Sande, 1999 ; Nicas et al, 2005].

Plămânul este principala poartă de intrare a bacilului tuberculos, el pătrunzând în organism, de regulă, pe cale aeriană.

BT va determina o infecție focală acolo unde va fi depozitat după inhalare. Astfel, o dată inhalați, marea majoritate a bacililor tuberculoși sunt captați la nivelul mucoasei căilor aeriene superioare, traheei și bronșiilor, mai ales dacă sunt agregați în grupuri și sunt eliminați de către mecanismele de apărare mucociliare. Particulele minuscule sau picăturile mai mici de 5 μm însă se comportă ca un gaz, înving această barieră și ajung în tractul respirator inferior, mai ales în interiorul alveolelor unde sunt rapid fagocitate de macrofagele alveolare. Bacilii tuberculoși pot disemina de la locul inițial al infecției pulmonare pe cale limfatică sau sanguină în alte zone ale organismului, apexul pulmonar și ganglionii limfatici regionali fiind localizările predilecte [Kritski and de Melo 2007; Raja 2004; Kuhn și Askin 1990].

Granulomul reprezintă punctul cheie al infecției cu Mycobacterium tuberculosis și al patogenezii tuberculoase. Scopul formării lui este de a îngloba fizic, a centraliza într-un singur focar și de a restrânge imunologic bacteriile care nu pot fi

distruse, împiedicând astfel răspândirea bolii și la alte tesuturi [Guirado and Schlesinger 2013; Marino et al 2011; Davis 2009].

Granulomul este o structură dinamică, bine organizată ce conține celule imunitare în diferite stadii de diferențiere care sunt foarte eficiente în controlul, dar nu și în eliminarea infecției.

Fibroza este o complicație frecventă și importantă a inflamației granulomatoase, pentru că este deseori responsabilă de distrucția tisulară permanentă chiar și după ce agentul cauzal a fost eliminat. Totuși, până foarte recent, era foarte puțin cunoscut că granulomul duc la fibroză.

Studiile pe granulomul întregi au descoperit substanțe care induc proliferare fibroblastică produse probabil de către M sau celule limfoide [Wyler și colab. 1978; Wyler și colab. 1981].

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

Deoarece pacienții cu TBCEP prezintă rareori frotiuri pozitive, este în general acceptat faptul că potențialul de contagiune al acestei forme este neglijabil și astfel, nu a reprezentat niciodată o prioritate a campaniilor întreprinse în cadrul programelor naționale de control a TBC [Caminero 2003; World Health Organization 1994].

În trecut, TBCEP era boala copiilor, scădea cu înaintarea în vârstă și culmina din nou la persoanele de vârstă a III-a. În era post-SIDA, TBC cu determinări multiple, predomină printre bătrâni și persoane cu deficit imun, în special la cei infectați atât cu HIV cât și cu M. Tuberculosis [Barbu 1977; Chaisson și colab. 1987; Pitchenik și colab. 1988; Kim și colab. 1990].

Diagnosticul de TBCEP, în special al celei localizate în regiunile profunde și mai puțin accesibile este foarte dificil. Cea mai mică întârziere în diagnosticare este în boala pleurală, iar cea mai mare este în boala scheletică, probabil pentru că țesutul este mai greu accesibil iar simptomele sunt mai subtile [Marini 1988].

Rata incidenței TBCEP variază în diferite țări, deoarece aceasta este strâns corelată cu prevalența TBC într-o anumită regiune [Fuentes și Caminero 2006].

În 2011, au fost notificate la nivel mondial 6,2 milioane de cazuri de TB dintre care 0,8 milioane cu TBEP [WHO 2012].

În Uniunea Europeană, au fost notificate în 2011 72.334 de cazuri de TB din care 16.116, adică 22% au avut TBEP. Procentajul cazurilor de TBEP a variat între 4% și 48% în funcție de țară. Această diferență ar putea fi explicată prin diferențele dintre expunerea la factori de risk sau de dificultățile în diagnosticare [Solovic et al 2013].

Pacienții cu TBEP acuză adesea simptome nespecifice cum ar fi stare generală modificată, apetit scăzut, subfebrilități, pierdere în greutate, transpirații nocturne și limfadenopatie [Milburn 2010].

Este în mod particular dificil de diferențiat osteomielite TB de osteomielitele bacteriene sau de tumorile osoase [Nakazawa et al 2013]

TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ ȘI A ȚESUTURILOR MOI

Tuberculoza osoasă rămâne o importantă boală care, peste tot în lume lasă în urmă importante infirmități. Această tuberculoză secundară rezultă din localizarea procesului tuberculos pe oase, pe articulații sau pe ambele joncțiuni. Ea reprezenta al treilea tip de tuberculoză extrapulmonară în S.U.A. în 1997. Ea constituie între 20

și 33% până la 11.2% din totalul tuberculozelor extrapulmonare, iar, după unii autori, până la 35% din cazurile de boală extrapulmonară și aproximativ 1 – 3% din toate cazurile de tuberculoză [Davidson și Horowitz, 1970; Golden și Vikram 2005].

Existența concomitentă a unei tuberculoze intratoracice active este prezentă la mai puțin de 50% din acești pacienți [Davidson și Horowitz, 1970].

În trecut, osul și cartilajul erau afectate la copii cu tuberculoză pulmonară [Lincoln, 1963]. Astăzi este o boală a vârstnicilor în America și Europa, dar interesează încă copiii din țările în curs de dezvoltare [Gorse și al, 1983].

Tuberculoza osteo-articulară se dezvoltă - de obicei - în urma unor diseminări hematogene paucibacilare, prin fixarea unei colonii la nivelul măduvei active a oaselor [Sharma și Mohan, 2004].

Cu cât diseminarea are loc la o vârstă mai tânără cu atât domină mai mult localizarea spondilară, respectiv cea din oasele mici. Diseminările tardive - o consecință a deplasării spre vârste adulte a infecției primare - au drept urmare prevalența determinărilor pe articulațiile mari ale bazinului. La ora actuală vârsta frecvenței maxime se situează în jurul a 30 de ani.

În reacutizarea metastazelor hematogene par să joace un rol deosebit, în afara factorilor fiziogeni obișnuiți, și traumatismele accidentale sau operatorii ale oaselor și articulațiilor. Ele acționează distrugând bariera incapsulantă prin hematumul ce se realizează în jurul focarului latent.

Tuberculoza coloanei vertebrale sau Boala lui Pott este cea mai frecventă formă de tuberculoză scheletală reprezentând aproximativ 50% din cazurile cu această localizare [Sharma și Mohan, 2004, Moon, 1997]. Ea rezultă din diseminarea pe cale limfatică de la un focar primar cum ar fi plămânul. Poate de asemenea să rezulte din invazia directă a unui focar paravertebral sau diseminare limfatică de la un nodul limfatic paravertebral sau din spațiul pleural [Davidson și Horowitz, 1970]. Factorii mecanici par a juca un rol important în patogenie și s-a sugerat că acest traumatism este responsabil de creșterea susceptibilității la boala cartilajelor de susținere.

Osteomielite tuberculoasă poate mima și poate fi mimată de osteomielite cronică de alte cauze (infecții piogenice sau fungice). Un aspect util pentru diferențierea tuberculozei de infecția piogenică este acela că în primul caz, apare extinderea la nivelul zonei de creștere; infecțiile fungice se pot extinde, de asemenea, și ele de-a lungul zonelor de creștere [Malaviya și Kotwal 2003; Bhan și Nag 2001; Engin și colab. 2000].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

MATERIAL ȘI METODE

Studiul nostru a fost efectuat pe 774 de pacienți internați în secțiile chirurgicale ale Spitalul Judetean de Urgenta Craiova, România, între 1990 și 2013, ale căror diagnostic stabilit de laboratorul clinic și de Departamentul de Patologie a fost de leziune inflamatorie granulomatoasă tuberculoasă. Am selectat 99 dintre aceste 774 de cazuri, care au arătat leziuni inflamatorii granulomatoase tuberculoase ale structurilor osteoarticulare și țesuturilor moi. Scala de evaluare a vârstei a fost după cum urmează: P1 = 0-14 ani, P2 = 15-24 ani, P3 = 25-44 ani, P4 = 45-64 ani și P5 = > 65 ani. Materialele obținute au fost din două surse de date diferite: (a) notele de la probele de țesut provenind de la intervențiile chirurgicale; (b) înregistrările histologice de la fiecare caz de la arhiva Departamentului de Patologie. Pentru evoluția în timp, intervalul studiat de timp a fost împărțit în perioade de cinci ani, începând din 1990.

Probele chirurgicale obținute sau biopsiate au fost prelucrate folosind tehnica histologică clasică (fixare în formol și încorporarea în parafină) și apoi colorate cu hematoxilină-eozină (HE). Pentru a confirma etiologia, a fost efectuată colorarea Ziehl Neelsen pentru cultura de bacili acido-alcoolo rezistenți dintr-un material necrotic. În alte cazuri, în care granuloamele inflamatorii au relevat fie caracteristici atipice sau necroză cazeoasă ca aspect dominant al leziunii, dar cu o reacție granulomatoasă nespecifică în jurul am folosit tehnica PCR pe blocuri înglobate în parafină pentru a stabili diagnosticul etiologic.

Studiul a fost de tip retrospectiv și parametrii evaluați au fost cei folosiți în secția în care pacientul a fost internat, implicarea generală a ganglionilor limfatici, evoluția în timp a numărului de cazuri, sex, vârstă, suspiciunea diagnosticului etiologic la internare și locul leziunii.

STUDIUL CLINIC

Incidența TBCOA prezintă o mare variabilitate în funcție de sursa datelor, care, la rândul ei, este condiționată de intervalul de timp considerat, de aria de întindere geografică a studiului, de structura lotului studiat, etc.

În cazuistica noastră, procentul reprezentat de leziunile SOA a fost mai mic decât cele întâlnite în toate sursele consultate și citate, și puțin sub 5%. Acest procent scăzut ar putea fi explicat de faptul că, așa cum se va arăta mai pe larg în capitolul următor, între cazurile cu leziuni tuberculoase osoase înregistrate de noi nu a existat decât un singur caz cu interesarea oaselor coloanei vertebrale.

Un alt grup de leziuni pe care l-am definit pentru lotul nostru și pe care nu l-am întâlnit în literatura de specialitate a fost grupul leziunilor de „Țesuturi Moi”. Am inclus aici toate leziunile descoperite în țesuturi conjunctive comune sau adipoase, în general situate subtegumentar precum și leziunile descoperite la nivelul glandei mamare.

În literatura de specialitate, leziunile cu astfel de localizări sunt probabil incluse în „sacul” numit „Alte Leziuni” care se apropie, uneori, de 15% din leziunile EPTB.

În cazuistica noastră, acest grup, oarecum eterogen, a fost destul de numeros, însumând 5,5% din cazurile studiate dacă sunt luate în considerație numai leziunile bacilare localizate strict la nivelul țesuturilor moi dar 8,5% dacă sunt luate în considerare și cazurile la care au existat asocieri între leziuni ale țesuturilor moi și leziuni localizate la nivelul altor structuri tisulare din organism.

La ora actuală, distribuția în funcție de vârstă a localizării TBC la nivelul aparatului locomotor este influențată de statusul economico-social al ariei geografice. Astfel, în țările slab dezvoltate, copiii sunt încă mai frecvent afectați în timp ce în țările dezvoltate, localizarea osteoarticulară afectează mai frecvent adulți și în special populația vârstnică [Ioachim 1983; Talavera și colab. 2001; Kritski și de Melo 2007].

Și în cazul leziunilor tuberculoase osteo-articulare, datele noastre sunt în discordanță cu cele din literatură în sensul că, deși zona noastră geografică este una slab dezvoltată, patternul de distribuție al leziunilor în funcție de vârstă se apropie mai mult de cel din țările dezvoltate economic, în sensul că, două treimi dintre pacienți au fost adulți, mai ales adulți maturi (între 45 și 64 de ani) care, ei singuri, au reprezentat 45% din cazuri.

Diagnosticul TBCOA este de obicei întârziat deoarece aceasta este adesea trecută cu vederea în diagnosticul diferențial al afecțiunilor articulare. Simptomele sistemice sunt de obicei absente. Există, totuși, particularități ale simptomelor și semnelor pentru fiecare din cele două localizări majore: extravertebrală și vertebrală care pot sugera etiologia TBC.

STUDIUL MORFOLOGIC

În puțin peste o treime din cazurile studiate (37%), procesul tuberculos a afectat numai structuri osoase, iar în sub o treime din cazuri numai structurile articulare

În restul de o treime din cazuri, leziunile tuberculoase au fost întâlnite în două structuri tisulare diferite. Leziunile asociate au fost situate mai frecvent la nivelul structurilor SOA, afectând simultan atât structuri osoase cât și structurile articulare vecine. Într-un procent de două ori mai mic, leziunile asociate au fost situate, una la nivelul țesutului osos iar cealaltă, în afara SOA, în țesuturile moi.

Analiza repartizării leziunilor bacilare ale diferitelor structuri ale SOA la nivelul diferitelor segmente ale corpului a arătat că acestea au afectat mai ales membrele și în special membru inferior.

Leziunile bacilare localizate la nivelul structurilor sistemului osteoarticular de la nivelul trunchiului au fost întâlnite la peste un sfert din pacienți. În marea majoritate a cazurilor procesul tuberculos a fost cantonat la nivelul structurilor osoase, cel mai frecvent fiind afectate coastele.

Într-un singur caz, o pacientă în vârstă de 72 de ani, leziunile au afectat corpul vertebrei T12, pacienta fiind internată în urma descoperirii radiologice a unei zone de osteoliză la nivelul corpului vertebral.

În general, membrul superior stâng a fost puțin mai afectat decât cel drept.

Am observat însă că afectările articulare solitare au fost net mai frecvente la nivelul membrului superior stâng în timp ce afectările osoase solitare nu au avut predilecție pentru vreunul din membrele superioare.

În aproape două treimi din cazurile studiate, leziunile tuberculoase au fost cantonate numai la nivelul TM, fie ca a fost vorba de țesut conjunctiv comun de susținere, fie că a fost vorba de țesut adipos. Totuși, în restul de o treime din cazuri, leziunea TM fie a reprezentat extinderea unei leziuni preexistente în țesuturile de vecinătate fie s-a extins ea către țesuturile învecinate.

Împărțirea clasică a granuloamelor tuberculoase folosește drept criteriu tipul de celule cu funcție fagocitară predominant. Folosind această clasificare am observat că majoritatea covârșitoare a cazurilor de TBSOA și de TBTM au prezentat leziuni granulomatoase clasice descrise de Köster, cu celulă gigantă situată central, în jurul căreia se aglomerează celulele mononucleare de tip epitelioid și coroană limfocitară periferică cu densitate variabilă. Astfel de granuloame au fost observate mai mult la cazurile cu leziuni osteoarticulare – aproape 90% dintre ele – și mai puțin la cazurile cu leziuni de țesuturi moi – sub 80% dintre ele. Infiltratul granulomatos a fost dominat frecvent de CGL, cu leziuni de degenerescență celulară.

Reacția granulomatoasă, în general localizată, a prezentat însă într-un procent ridicat de în jur de o treime din cazuri, fie un pattern slab diferențiat, cu necroză bazofilă, fie unul dezorganizat, cu PMN dominând complexul celular și necroză astructurată. Leziunile atipice au înregistrat o pondere oarecum semnificativă de peste 10%, fiind, de cele mai multe ori, modificări ale morfologiei granulomului. Procesul fibrilogenetic perilezional a fost observat mult mai rar decât la leziunile osteoarticulare.

CONCLUZII

În urma analizei rezultatelor obținute în cele două studii efectuate, s-au conturat câteva concluzii care pot avea importanță și aplicabilitate în abordarea viitoare a localizărilor osteoarticulare și la nivelul țesuturilor moi ale tuberculozei în practica medicală:

Incidența procesului tuberculos a avut patternuri diferite de evoluție temporală de-a lungul intervalului de timp studiat. Astfel, dacă la formele osteoarticulare, evoluția temporală a avut o tendință oscilantă cu un trend general descendent, la formele localizate la nivelul țesuturilor moi, evoluția temporală a fost una constant ascendentă, cu o ușoară regresie spre sfârșitul intervalului.

Diferențele au existat și în ceea ce privește genul, vârsta și clinicile în care au fost internați pacienții. Astfel, dacă la grupul de pacienți cu leziuni osteoarticulare pacienții au fost în marea majoritate a cazurilor bărbați adulți și vârstnici și internați, în mod oarecum firesc, în clinicile care au tangență cu patologia osteo-articulară, la grupul de pacienți cu leziuni tuberculoase la nivelul TM, pacienții au fost mai mult femei, la vârsta adultă, iar, datorită faptului că leziunile, în marea majoritate a cazurilor s-au situat la nivelul trunchiului, preponderent în regiunea toracică, internate în clinici chirurgicale, în special cea de chirurgie generală și cea de chirurgie toracică

Suspiciunea diagnosticului etiologic la examenul clinic a fost redusă în grupul cu leziuni tuberculoase la nivelul țesuturilor moi, indiferent dacă au fost unice sau asociate, însă s-a ridicat la peste o treime din cazuri la pacienții din grupul de leziuni osteoarticulare, mai ales la cele asociate.

Atunci când tuberculoza nu a fost bănuită, suspiciunea s-a îndreptat mai degrabă către o formațiune tumorală decât către un proces inflamator

Reacția granulomatoasă a fost, de regulă, la ambele grupuri de tip bine diferențiat, activă, cu predominanța CE și a CGL, cu necroză caseoasă acidofilă clasică situată central și cu reacție fibrilară colagenă perifocală resusă. Este de semnalat totuși contingentul semnificativ de granulome de tip slab diferențiat sau dezorganizat în grupul leziunilor cantonate la nivelul țesuturilor moi

Tabloul morfologic nu a pus decât în foarte rare cazuri problema stabilirii diagnosticului anatomopatologic însă a trădat un profil activ, distructiv al agresiunii bacilare, ridicând suspiciunea fie a unei sensibilități mai mari a celor două tipuri de țesuturi care ar conduce la o susceptibilitate a lor mai ridicată la formele agresive și extensive ale infecției tuberculoase, fie a existenței unui teren mai vulnerabil la pacienții cu leziuni în special de părți moi.

Este esențial ca medicii clinicieni să cunoască și să își reîmprospăteze cunoștințele despre manifestările diferitelor localizări ale TBC, astfel încât să poată recunoaște și diagnostica această boală curabilă înainte de a practica o intervenție chirurgicală definitivă pentru a putea proteja pacienții de aplicarea unor terapii inadecvate. Astfel, intervenția chirurgicală ar trebui să se limiteze la stabilirea diagnosticului sau la tratarea complicațiilor care amenință viața.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Engin G, Acunaş B, Acunaş G, Tunaci M, Imaging of Extrapulmonary Tuberculosis. *Radiographics*, 2000, 20:471-488
2. Fuentes Z.M., Caminero J.A.: Controversies in the treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Arch. Bronconeumol.*, 2006, 42(4): 194-201
3. Iseman MD, Tailoring a time-bomb. Inadvertent genetic engineering. *Am Rev Respir Dis*; 1985, 132:735-736
4. Chaisson R.E., Schechter G.F., Theuer C.P., Rutherford G.W., Echenberg D.F., Hopewell P.C.: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136: 570-574
5. Barbu Z.: Tuberculoza primară, Diseminările hematogene postprimare, Tuberculoza extrarrespiratorie În: Moisescu V. (sub redacția) *Tratat de Ftiziologie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, pp 145-264, 1977
6. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM, Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444-449
7. Talavera W., Miranda R., Lessnau K-D. K.L., Klapholz A.: Extrapulmonary Tuberculosis. In: Friedman L.N. (Editor) - Tuberculosis – Current Concepts and Treatment, Second Edition, CRC Press LLC, pp 139-190, 2001
8. WHO (World Health Organization): Romania – Country Profile, 2013, WHO Press, 2014 (b)
9. Zak A, Sande MA, Handbook of Animal Models of Infection: Experimental Models in Antimicrobial Chemotherapy. San Diego, Academic Press, 1999
1. World Health Organization. Global tuberculosis report – 2012. WHO Press, Geneva 2012
2. Wyler DJ, Wahl SM, Cheever AW, Wahl LM, Fibroblast stimulation in schistosomiasis. I. Stimulation in vitro of fibroblasts by soluble products of egg granulomas. *J Infect Dis*; 1981, 144:254-62
3. Wyler DJ, Wahl SM, Wahl LM, Hepatic fibrosis in schistosomiasis: egg granulomas secrete fibroblast stimulating factor in vitro. *Science*, 1978;202:438-440
4. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska- Kosela M, Chiotan D I, Pace-Asciak A, Slump E, Rumetshofer R, Abubakar I, Kos S, Svetina-Sorli P, Haas W, Bauer T, Sandgren A, van der Werf M J, Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Eurosurveillance*, 2013, 18(12)
5. Nakazawa Y, Nishino T, Mori A, Uramatsu T, Obata Y, Arai H, Hayashi H, Tsukasaki S, Muraya Y, Inoue Y, Yamamoto Y, Kohno S, Tuberculous Osteomyelitis in the Ulna of a Patient Undergoing Hemodialysis. *Intern Med*, 2013, 52: 135-139
6. Lincoln E. M. And Sewell E. M.: Tuberculosis in Children. McGraw-Hill, New York, 1963
7. Marino S, El-Kebir M, and Kirschner D, A hybrid multi-compartment model of granuloma formation and T cell priming in Tuberculosis, *J Theor Biol*, 2011, 280(1):50-62
8. Malaviya AN and Kotwal PP, Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003, 17: 319-43
9. Kim J.H, Langston A.A., Gallis H.A.: Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome, *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12: 583

10. 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
11. Kuhn III Ch. and Askin F.B.: Lung and Mediastinum in Anderson's Pathology, Ninth Edition, Volume 1, pp 921, 1990
12. Pitchenik A.E., Fertel D., Bloch A.B.: Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin. Chest. Med.*, 1988, 9: 425-41,14
13. Moon MS, Tuberculosis of the spine. *Spine*, 1997, 22:1791–1797.
14. Guirado E, Schlesinger LS, Modeling the Mycobacterium tuberculosis Granuloma - the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. *Front Immunol*, 2013, 4:98.
15. Davidson PT and Horowitz I, Skeletal tuberculosis: review with patients presentation and discussion, *Am. J. Med*, 1970, 48: 77-84
16. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009;136: 37-49.
17. Joachim H. L.: Pathology of Granulomas, Raven Press Books Ltd., 1983
18. Sharma SK, Mohan A, Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2004, 120: 316-353.
19. Milburn HJ, How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? Key messages from the British Thoracic Society Guidelines. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120: 417-422.