

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

**TEZĂ
DE
DOCTORAT
STUDIUL
CLINICO MORFOLOGIC
AL
ADENOPATIILOR DE ETIOLOGIE
TUBERCULOASĂ**

REZUMAT

Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA

Student-Doctorand:
Gigi CĂLIN

2014

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

CUPRINS	I
---------------	---

ABREVIERI	VI
-----------------	----

STADIUL CUNOAȘTERII.....	1
--------------------------	---

CAPITOLUL I TUBERCULOZA - GENERALITĂȚI.....	2
---	---

INTRODUCERE	3
-------------------	---

ETIOLOGIE	4
-----------------	---

PATOGENEZA.....	4
-----------------	---

<i>Transmiterea</i>	4
---------------------------	---

<i>Poarta și Calea de intrare</i>	5
---	---

<i>Virulența</i>	5
------------------------	---

<i>Evenimentele consecutive pătrunderii bacililor în organism</i>	7
---	---

<i>Algoritmul mecanismelor imune în TBC</i>	8
---	---

<i>Interacțiunile dintre macrofage și MT</i>	10
--	----

<i>Granulomul – alcătuire, formare</i>	10
--	----

<i>Eludarea răspunsului imun al gazdei de către MT</i>	25
--	----

LOCALIZAREA BOLII.....	29
------------------------	----

TBC REZISTENTĂ LA TRATAMENT	29
-----------------------------------	----

EPIDEMIOLOGIE	32
---------------------	----

<i>Indicatori demografici</i>	32
-------------------------------------	----

<i>Incidența</i>	34
------------------------	----

<i>Prevalența</i>	39
-------------------------	----

<i>Mortalitatea</i>	40
---------------------------	----

CAPITOLUL II TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ	42
---	----

INTRODUCERE	43
-------------------	----

ISTORIC	44
---------------	----

EPIDEMIOLOGIE.....	44
<i>Incidența</i>	44
<i>Prevalența</i>	48
<i>Vârsta</i>	48
<i>Sexul</i>	49
<i>Rasă/etnie</i>	49
<i>Factori de Risc</i>	50
<i>Infecția cu HIV</i>	50
<i>Localizare</i>	53
<i>Diagnostic</i>	54
CAPITOLUL III TUBERCULOZA GANGLIONARĂ	57
LIMFADENITA TUBERCULOASĂ EXTRATORACICĂ	58
LIMFADENITA TUBERCULOASĂ INTRATORACICĂ	62
TUBERCULOZA SPLINEI.....	62
PARTEA PERSONALĂ.....	64
CAPITOLUL IV MATERIAL ȘI METODE.....	65
MATERIALUL STUDIAT	66
METODE DE LUCRU	67
<i>Tipul de studiu</i>	67
<i>Parametri analizați</i>	67
<i>Examenul histopatologic</i>	69
<i>Achiziția imaginilor microscopice</i>	70
<i>Prelucrarea statistică a datelor</i>	71
CAPITOLUL V STUDIUL CLINIC	78
PONDEREA TBC GANGLIONARE	79

<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	79
<i>Comparație cu datele din literatură</i>	81
DISTRIBUȚIA TEMPORALĂ	82
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	82
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	83
SECȚIA DE PROVENIENȚĂ	84
SEXUL	85
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	85
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	86
VÂRSTA	87
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	87
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	91
DIAGNOSTICUL CLINIC	92
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	92
<i>Comparație cu studii din literatură</i>	93
COMENTARIILE FINALE	94
<i>Localizarea</i>	94
<i>Sexul</i>	95
<i>Vârsta</i>	95
<i>Diagnosticul clinic</i>	96
CAPITOLUL VI STUDIUL MORFOLOGIC	99
LOCALIZARE	100
<i>Localizarea la nivelul segmentelor corpului</i>	100
CELULARITATEA GRANULOMULUI	110
NECROZA	114
<i>Prezența Necrozei</i>	114
<i>Tipurile de Necroză</i>	114
FIBROZA	116

GRADUL DE DIFERENȚIERE	117
<i>Distribuția la cazurile studiate</i>	117
<i>Comparații cu studii din literatură</i>	121
EVOLUȚIA PROCESULUI TBC	123
<i>Extensia procesului tuberculos</i>	123
<i>Formarea de Fistule</i>	124
CONCLUZII	125
BIBLIOGRAFIE	128

CUVINTE CHEIE

Tuberculoză extrapulmonară, Ganglion limfatic, morfologie

STADIUL CUNOAȘTERII

TUBERCULOZA - GENERALITĂȚI

TB este o boală infecțioasă răspândită pe cale aeriană prin picături nucleare dispersate sub formă de aerosoli conținând *Mycobacterium tuberculosis* (MT) de la gazdele care tușesc sau strănută. În toată lumea, TBC este o boală care reprezintă "un echilibru dinamic între organismul uman și MT" [Bates și Stead 1993].

În Europa și SUA, îmbunătățirea generală a stării de sănătate a ajutat la reducerea problemei TBC cu mult înaintea apariției medicamentelor specifice. Boala a devenit controlată din ce în ce mai bine dar nu a dispărut cu adevărat niciodată.

Mycobacterium tuberculosis este un patogen intracelular obligatoriu aerob cu afinitate pentru țesutul pulmonar bogat în oxigen. Micobacteriile ocupă o nișă taxonomică cuprinsă între eubacterii și actinomicete [Kuhn și Askin 1990]. Se pare că micobacteriile reprezintă un foarte vechi gen de bacterii.

De regulă, BT pătrund în organism pe cale aeriană. Ei diseminează din locul inițial de infecție pulmonară prin intermediul circulației limfatice sau sangvine în alte regiuni ale organismului, apexul pulmonar și ganglionii limfatici regionali fiind localizările predilecte.

Granulomul este caracteristica principală a răspunsului imun inițial al gazdei în TBC și au fost făcute multe eforturi pentru înțelegerea formării și rolului său în apărarea imună împotriva MT [Saunders și Cooper 2000; Mohan și colab. 2001].

Reacția inflamatorie apărută în timpul primoinfecției este nespecifică, asemănătoare reacției declanșate de orice invazie bacteriană.

Prima fază a infecției TBC debutează o dată cu inhalarea micobacteriilor și se termină printr-un răspuns imun mediat de L T care determină hipersensibilitatea la microorganisme și controlează 95% din infecții.

Bacilii inhalați sunt mai întâi fagocitați de către M alveolare, cel mai adesea la periferia unuia dintre plămâni, și transportați de către aceste celule în ganglionii limfatici hilari.

Macrofagele "indiferente" (neactivate) nu sunt capabile să distrugă micobacteriile care se multiplică, lizează celula gazdă, infectează alte M și, uneori, diseminează pe cale hematogenă în alte zone ale plămânului sau în organism.

În unele situații, se poate produce reinfecția cu BK sau reactivarea bacililor dormanți sau trecerea direct de la leziunile primare la TBC secundară. Aceasta se poate întâmpla fie datorită faptului că populația bacilară are o virulență particulară fie deoarece gazda prezintă o susceptibilitate particulară.

La șoareci, susceptibilitatea la infecția TBC - ca și în cazul *Salmonellei* și *Leishmaniei* - este determinată de o genă transmisă autosomal, numită Bcg care codifică o proteină membranară de transport. MT poate afecta toate organele; totuși localizarea pulmonară este cea mai frecventă. Între 1993 și 1998, 83% din cazuri erau cu localizare pulmonară. Restul de 17% pot cunoaște orice altă localizare. TBCEP poate fi localizată dar de regulă afectează mai multe organe cu sau fără determinare pulmonară concomitentă.

MT poate afecta toate organele; totuși localizarea pulmonară este cea mai frecventă. Între 1993 și 1998, 83% din cazuri erau cu localizare pulmonară. Restul de 17% pot cunoaște orice altă localizare. TBCEP poate fi localizată dar de regulă afectează mai multe organe cu sau fără determinare pulmonară concomitentă.

TBC este o afecțiune pandemică mondială. Mai mult de două miliarde de oameni, reprezentând o treime din populația planetei, sunt infectate cu BT. Una din

zece persoane infectate cu BT ajung să facă boală manifestă în cursul vieții, persoanele infectate cu HIV prezentând un risc chiar mai mare.

Este o boală a sărăciei, afectând mai ales adulți tineri în perioada cea mai activă a vieții lor. Cea mai mare rată este în Africa (29% din totalul cazurilor), iar jumătate din cazurile noi sunt în 6 țări asiatice (Bangladesh, China, India, Indonesia, Pakistan, Filipine) [WHO 2006 și 2009]. Numărul cazurilor noi de TBC înregistrate pe plan mondial este strâns corelat cu condițiile economice, cea mai mare incidență fiind observată în țări din Africa, Asia și America Latină care au cel mai scăzut produs intern brut.

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

TBC poate implica orice organ sau țesut din organism, boala putând avea și localizări nonpulmonare [Caminero 2003; Farga 1992; Dannenberg și Tomashefki 1988; Murray și Nadel 1988]. Definiția clasică a tuberculozei extrapulmonare (TBCEP) este implicarea tuberculoasă a unui organ în afara plămânului [Sharma și Mohan 2004]. Oricum, atunci când o localizare extrapulmonară este evidentă la un bolnav cu tuberculoză pulmonară (TBCP), acești bolnavi au fost luați în evidență la grupa tuberculozei pulmonare potrivit regulilor OMS [Maher și colab. 1997].

Tuberculoza în alte organe decât plămânul a fost observată de multe secole dar nu a fost recunoscută ca atare. La nivelul scheletului, TBC a fost prezentă în Egipt în 3500 î.C. [Morse și colab. 1964]. Medicii antici au divizat TBC (ftizia, consumția) în mai multe boli presupus distincte. De-a lungul istoriei, TBCEP a fost denumită în multe moduri cum ar fi : Boala lui Pott a coloanei vertebrale, lupus vulgar al pielii și scrofuloză a nodulilor limfatici cervicali. A fost descrisă ca "semn al răului" și ca o boală care "îi purta pe oameni dincolo după ce lumânarea lor arsese doar o perioadă scurtă".

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].

TBCEP, pe de-o parte, a devenit mai frecventă odată cu apariția posibilității infecției cu HIV, iar, pe de altă parte, a devenit o cauză semnificativă a morbidității și mortalității la pacienții HIV-pozitivi în anii '90 [Rieder și colab. 1990; Talavera și colab. 2001].

Este interesant de notat faptul că, în timp ce în unele zone SIDA nu a influențat frecvența TBCEP [Kok-Jensen și Viskum 1994; Mehta și colab. 1991], în majoritatea regiunilor, infecția cu HIV reprezintă principalul factor de risc al progresiei de la infecția TBC la boala activă [Calpe și colab. 2005; Aaron și colab. 2004; Caminero 2003; Daley și colab. 1992; Elder 1992; Raviglione și colab. 1992].

Imunodeficiența influențează de asemenea localizarea TBCEP. În formele extrapulmonare de TBC observate la pacienții imunocompetenți leziunile sunt localizate cel mai adesea la nivelul pleurei, sistemului limfatic și urogenital [Caminero și colab. 2005; Ozbay și Uzun 2002; Lenk și colab. 2001; Lado și colab. 2000a; Morehead 1998]. La pacienții HIV-pozitivi, localizarea cea mai frecventă a TBCEP este așa cum subliniam mai sus, sistemul limfatic [Caminero și colab. 2005; Sharma și Mohan 2004; Mohan și Sharma 2001; Lado și colab. 2000a; Lado și colab. 2000b; Cremades și colab. 1998; Hsieh și colab. 1996; Kok-Jensen și Viskum 1994; Carcaba și colab. 1993].

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].

Bolnavii cu TBCEP se prezintă cu simptome generale ca: febră, anorexie, scădere în greutate, fatigabilitate. În India de exemplu, bolnavii cu TBCEP, în special când boala este localizată obscur, se pot prezenta cu pirexie de origine necunoscută iar acesta poate constitui singurul semn pentru diagnostic.

Bolnavii mai pot prezenta, uneori, modificări de sensibilitate, paralizie de nervi cranieni, convulsii, inflamații monoarticulare și limfadenopatie nedureroasă. În plus, bolnavii cu TBCEP au semne și simptome legate de organul sau sistemul afectat. Spectrul simptomelor clinice poate mima alte boli sistemice și este parțial responsabil de diagnostice greșite și întârzierea diagnosticării.

TUBERCULOZA GANGLIONARĂ

Din punct de vedere istoric, Tuberculoza ganglionară (TBCGg), mai exact forma cervicală de boală, era recunoscută în secolul al XVII-lea în Europa, fiind denumită „the king's devil” („diavolul regilor” - datorită credinței că putea fi vindecată de mâinile unui suveran) sau scrofula sau „full necked sow” [Kumar 2001; Talavera și colab. 2001].

BK intră în organism la nivelul tractului respirator după care diseminează în organism pe cale hematogenă și limfatică. Ganglionii hilari și mediastinali sunt primii afectați. Acești primi doi pași pot fi parcurși fie în cadrul infecției primare fie mai târziu în viață în cadrul unei reinfecții sau a reactivării unei infecții precedente. De la primele stații ganglionare afectate, infecția se propagă apoi pe cale limfatică de la nivelul ganglionilor cervicali [Sharma și Mohan 2004].

Limfadenopatia intratoracică este o manifestare neobișnuită a TBC adultului, însă este destul de obișnuită la copii [Powell 1993]. Într-un studiu realizat de Silver și Steel, LATBC intratoracică a fost mai frecventă la asiatici și la negri. [Kent și colab. 1967].

Deși ganglionii mediastinali sunt în mod obișnuit stația principală de drenaj, ei sunt afectați în numai 5% din cazurile de TBCG [Farer și colab. 1979]. În 2/3 din cazuri, ganglionii mediastinali afectați sunt situați paratraheal drept [Im și colab. 1987].

Pacienții HIV pozitivi la care se suspectează LATBC intratoracică au, în mod frecvent, adenopatii palpabile extratoracice [Artenstein și colab. 1995].

TBC splenică se prezintă fie cu hipersplenism sau abcese splenice fie ca o leziune splenică solitară. Tuberculoza splenică izolată este foarte rară la persoanele imunocompetente [Sheen-Chen și colab. 1995; Sharma și Mohan 2004].

Afectarea splenică poate fi drept rezultat al tuberculozei miliare, caz în care se întâlnește frecvent la indivizii imunocompromiși, sau poate fi singura manifestare a tuberculozei, fără evidența unei alte leziuni tuberculoase în altă parte în organism.

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 382 dintre aceste 774 de cazuri, care au arătat leziuni inflamatorii granulomatoase tuberculoase ale

ganglionilor limfatici. 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 hematoxină-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 cazuoasă 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

Din lotul inițial, de 774 de cazuri la care a fost identificată microscopic inflamație de tip tuberculos, structurile ganglionare s-au plasat de departe pe locul I ca frecvență a localizării agresiunii tuberculoase, fiind urmate, la mare distanță, de localizările la nivelul aparatului digestiv și de cele la nivelul aparatului genital masculin (Tabelul 5.1 și Graficul 5.1a).

O comparare a datelor obținute de noi cu studii similare din literatură este destul de dificilă întrucât, pe de-o parte, unghiul de abordare al demersului nostru este unul particular, și anume inventarierea cazurilor internate, în general, în clinicile chirurgicale ale spitalului la care examenul histopatologic a relevat prezența leziunilor reactive și distructive tuberculoase, de cele mai multe ori, așa cum o sa arătăm în continuare, în discordanță cu evaluarea clinică de primă impresie de la internarea pacienților.

Gruparea cazurilor pe perioade de câte 5 ani, a scos în evidență o evoluție oscilantă a incidenței determinărilor ganglionare descoperite în timpul spitalizării, cu două vârfuri între 1995 și 1999 și între 2005 și 2009, perioadă în care s-a înregistrat și cel mai mare număr de cazuri.

Tendența generală a fost însă de scădere a numărului de cazuri de la începutul către sfârșitul intervalului studiat (Tabelul și Graficul 5.3).

Trebuie subliniat încă o dată că acuratețea comparării a fost grevată de o serie de neconcordanțe între studii în ceea ce privește criteriile de includere în categoria de TBCEP a diferitelor localizări ale acesteia și modurile de ierarhizare a importanței tipurilor de localizări.

Dintre studiile internaționale luate ca termen de comparație, numai cele ale lui Yoon și colaboratorii, Forssbohm și colaboratorii și Pheme și colaboratorii au inclus evaluarea distribuției în funcție de sex a cazurilor localizate la nivelul structurilor ganglionare.

În localizarea ganglionară, distribuția pe sexe a variat într-o plajă foarte largă însă raportul M/F a fost subunitar la toate studiile, cu alte cuvinte, numărul de femei afectate a fost mai mare. Limitele au fost, pe de-o parte, neta preponderență a afectării feminine la lotul corean (Yoon și colab.) iar pe de altă parte, raportul aproape

egal între sexe – 0,97 – la lotul estonian (Pheme și colab.). La lotul nostru preponderența feminină a fost moderată cu o valoare de 0,63 a raportului M/F sau, inversând raportul pentru o mai sugestivă reprezentare, o valoare de 1,57 a raportului F/M.

STUDIUL MORFOLOGIC

Analiza distribuției afectării grupelor ganglionare de la nivelul diferitelor segmente ale organismului a scos în evidență faptul că la numai 15 din cele 382 de cazuri studiate (adică 4%) procesul tuberculos a afectat simultan grupe ganglionare situate la nivelul mai multor segmente

Regiunea cervicală a fost segmentul cu cele mai frecvente localizări ale inflamației TBC, concentrând singură aproape două treimi din cazuri.

A urmat, ca număr semnificativ de cazuri, regiunea cefalică care a concentrat încă 14,1% dintre cazurile cu localizare ganglionară.

Astfel, la peste trei sferturi dintre cazurile cu afectare ganglionară, leziunile au fost localizate la nivelul grupelor ganglionare limfatice ale extremității cefalice, adică grupe ganglionare accesibile examinării clinice.

La nivelul regiunii cervicale grupele de ganglioni cele mai afectate, la cazurile studiate, au fost grupele de ganglioni latero-cervicali – 91% .

La niciunul din cazuri însă, nu a fost precizat de către clinician care din grupurile localizate la nivelul regiunii latero-cervicale a fost afectat (superficial sau profund, etc). În foarte puține cazuri, sub 10% (mai exact 13 de cazuri) sediul procesului tuberculos a fost la nivelul ganglionilor supraclaviculari

La nivelul regiunii abdominale, grupul de ganglioni limfatici afectat cel mai frecvent a fost grupul ganglionilor inghinali care a reprezentat aproape 50% din toate localizările din această regiune. În cinci cazuri - unul diagnosticat cu ciroză pigmentară la o pacientă de 62 de ani, unul diagnosticat cu hipersplenism, două diagnosticate cu splenomegalie dintre care unul la o fetiță de 13 ani, cazuri la care s-a practicat splenectomie și în sfârșit al cincelea caz, descoperit la necropsie - examenul histopatologic a scos la iveală multiple leziuni granulomatoase tuberculoase, confluențe, cu zone de necroză de caseificare în parenchimul splenic

Exceptând cele 33 cazuri cu afectare a unor ganglioni situați profund, marea majoritate dintre ei în cavitatea abdominală, restul de cazuri, reprezentând puțin peste 90% din pacienți, au fost afectări ale unor grupe ganglionare accesibile examenului clinic.

În 340 din cele 382 de cazuri în care procesul tuberculos a fost cantonat la nivelul structurilor ganglionare limfatice au fost interesate grupe ganglionare pereche.

În general, afectarea a fost unilaterală, determinări bilaterale fiind întâlnite la numai 9 cazuri, adică 2,64% din interesările grupelor ganglionare pereche

Exceptând cele 26 de cazuri la care, în fișa de însoțire a materialului biopsic, nu a fost precizată localizarea procesului tuberculos în cadrul grupurilor ganglionare pereche, a existat o preponderență de afectare a grupelor ganglionare situate de partea dreaptă față de partea stângă la toate grupele ganglionare luate în considerație.

Analiza ponderii tipurilor principale de celule cu funcție fagocitară în leziunile studiate a scos în evidență faptul că, la nivelul ganglionilor limfatici, leziunile inflamatorii granulomatoase au fost dominate de reacții de tip granulomatos în care populația celulară a fost alcătuită atât din celule epitelioide dar și cu celule gigante în centrul aglomerării celulare macrofagice.

În leziunile tuberculoase care au conținut și focare de necroză, aceasta a etalat întreaga paletă morfologică, de la necroza incipientă până la necroza așa zis noncazeoasă sau necroza suprainfectată bacterian

Astfel, se poate observa că 6% dintre leziunile cu necroză de cazeificare au prezentat un aspect de necroză incipientă. Necroza acidofilă, clasică, a fost cel mai frecvent întâlnită dintre leziunile cu focare necrotice localizate la nivelul structurilor ganglionare, jumătate din cazuri prezentând numai acest tip de necroză.

Fibroza a fost identificată la numai 15% din leziunile tuberculoase localizate la nivelul diferitelor grupe ganglionare

Procesul fibrilogenetic este unul controversat. Pe de-o parte este rolul lui inițial, de a izola focarul inflamator și limita răspândirea infecției, pe de altă parte este acțiunea sa distructivă permanentă asupra țesutului în care se declanșează.

Profilul morfologic al leziunilor ganglionare a cuprins toată gama de tipuri de aspecte morfologice ale granulomului tuberculos, de la cel hiperplazic până la cel areactiv.

Pacienții cu aspecte bine diferențiate ale granuloamelor TBC au constituit contingentul cel mai mare de cazuri, cu un procent de aproape 80%.

Granuloamele de tip „la”, formate numai din celule M mononucleare și CE, considerate ca etape inițiale ale procesului de constituire a leziunilor granulomatoase, au fost întâlnite într-o proporție semnificativă de aproape 10% din cazuri.

La cazurile cu leziuni situate la nivelul structurilor ganglionare extensia locală a procesului tuberculos a fost relativ frecvent întâlnită, aproape o treime din cazuri relevând leziuni bacilare la mai mult de un ganglion limfatic sau dincolo de capsula acestora.

Formarea de fistule a fost întâlnită la patru cazuri: un pacient de 14 ani, la care procesul tuberculos s-a extins dincolo de capsula ganglionilor supraclaviculari stângi în țesutul adipos subtegumentar, creând un traiect fistulos care s-a deschis la tegument în fosa supraclaviculară, o pacientă de 65 de ani care a prezentat o fistulă a ganglionilor latero-cervicali drepti, un pacient de 78 de ani cu bloc adenopatic laterocervical stâng și, în sfârșit, o pacientă de 44 de ani cu adenită cronică submentonieră fistulizată.

CONCLUZII

Studiul nostru a condus la următoarele 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 ganglionare ale tuberculozei în practica medicală:

Sistemul ganglionar limfatic s-a dovedit a fi sediul de predilecție al dezvoltării procesului tuberculos în afara parenchimului pulmonar.

Incidența procesului tuberculos a avut, în localizarea ganglionară, o tendință generală oarecum staționară, însă pe fondul unei evoluții oscilante.

De regulă, afectarea ganglionară a fost solitară. A existat însă și un număr restrâns de cazuri în care procesul tuberculos a afectat concomitent și structurile unui alt aparat/sistem.

Pacienții cu determinări strict ganglionare au fost de regulă femei tinere, cu o vârstă medie mai mică decât a pacienților cu determinări asociate care au fost mai degrabă bărbați.

Agresiunea bacilară a fost cantonată în majoritatea cazurilor la nivelul unui singur grup ganglionar, situat, de regulă, superficial, la nivelul extremității cefalice, însă nu trebuie neglijate localizările profunde.

În ciuda accesibilității examenului clinic direct la marea majoritate a pacienților suspiciunea infecției tuberculoase a fost extrem de redusă, diagnosticul îndreptându-se fie spre o reacție inflamatorie nontuberculoasă, fie spre o proliferare de tip neoplazic, fie spre o conduită expectativă, cu transferul deciziei către anatomopatolog. Lipsa unei minime informații clinice însă poate uneori să își pună amprenta în mod negativ asupra elaborării diagnosticului histopatologic.

Reacția granulomatoasă a fost, în aproape jumătate din cazuri, de tip slab diferențiat sau dezorganizat, cu predominanța CE și a CGL dar și a PMN, cu necroză mai mult bazofilă și noncazeoasă atunci când a existat și cu reacție fibrilară colagenă perifocală resusă.

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 țesutului ganglionar care ar conduce la o susceptibilitate a sa mai ridicată la formele agresive și extensive ale infecției tuberculoase, fie a existenței unui teren mai vulnerabil la pacienții cu leziuni ganglionare.

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. Bates H. J. and Stead W.W.: Istorical tuberculosis as epidemiology worldwide. In Bass J. B. Jr. (editor) Tuberculosis in the Clinics of Medicine of North America, 77(6): 1261-1272, 1993.
2. Kuhn III Ch. and Askin F.B.: Lung and Mediastinum in Anderson's Pathology, Ninth Edition, Volume 1, pp 921, 1990.
3. Saunders BM, Cooper AM. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. Immunol Cell Biol; 78: 334-341, 2000.
4. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. Infect Immun; 69: 1847-1855, 2001.
5. WHO (World Health Organization): Tuberculosis Facts, Stop TB Partnership, 2009.
6. WHO (World Health Organization): Tuberculosis Facts, WHO/HTM/STB/factsheet/2006.1, 2006.
7. Caminero J.A.: Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), Paris, UICTER 2003.
8. Dannenberg A., Tomaszefski: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman A., (ed.), Pulmonary diseases and disorders. New York, McGraw-Hill, pp. 177-323 1988.
9. Murray J.F., Nadel J.A.: Extrapulmonary tuberculosis. In: Murray J.F., (ed.), Textbook of respiratory medicine. Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 878-89 1988.
10. Rieder H.L., Snider D. E. and Cauthen G. M.: Extrapulmonary tuberculosis in the United States, Am. Rev. Respir. Dis., 141, 347-51, 1990.
11. 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.

12. Kok-Jensen A., Viskum K.: Extrapulmonary tuberculosis in Denmark. A review of the incidence, localization and therapy. *Ugeskr. Laeger.*, 156: 5266-8 1994.
13. Mehta J.B., Dutt A., Harvill L., Mathews K.M.: Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest*, 99: 1134-8 1991.
14. Calpe J.L., Chiner E., Marín-Pardo J., Armero V., Calpe A.: Evolución de las características epidemiológicas de la tuberculosis en el Área 15 de la Comunidad Valenciana en el período 1987-2001. *Arch. Bronconeumol.*, 41: 118-24 2005.
15. Aaron L., Saadoun D., Calatroni I., Launay O., Memain N., Vincent V. et al.: Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin. Microbiol. Infect.*, 10: 388-98 2004.
16. Daley C.L., Small P.M., Schechter G.F.: An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 326: 231-5 1992
17. Elder N.C.. Extrapulmonary tuberculosis. A review. *Arch. Fam. Med.*, 1: 91-8 1992.
18. Raviglione M.C., Narain J.P., and Kochi A.: HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull. World Health Organ.*, 70: 515-26 1992.
19. Ozbay B., Uzun K.: Extrapulmonary tuberculosis in high prevalence of tuberculosis and low prevalence of HIV. *Clin. Chest Med.*, 23: 351-4 2002.
20. Lenk S., Schroeder J.: Genitourinary tuberculosis. *Curr. Opin. Urol.*, 11: 93-8 2001.
21. Lado F.L., Tunez V., Golpe A.L., Ferreira M.J., Cabarco A.: Extrapulmonary tuberculosis in our area. Forms of presentation. *An. Med. Interna.*, 17: 637-41 2000a.
22. Lado F.L., Barrio E., Carballo E., Cabarcos A.: Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: manifestaciones clínicas y rentabilidad de las técnicas diagnósticas según la localización de la enfermedad. *An. Med. Interna*, 17: 13-8 2000b.
23. Morehead R.S.: Tuberculosis of the pleura. *South Med. J.*, 91: 630-6 1998.
24. Hsieh S.M., Hung C.C., Chen M.Y., Chang S.C., Hsueh P.R., Luh K.T. et al.: Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.*, 95: 923-8 1996.
25. Cremades M.J., Menéndez R., Santos M., Martínez M.A., Ferrando D.: Características de la tuberculosis en un hospital terciario durante los años 1993-1996. Influencia de la coinfección por el VIH. *Arch. Bronconeumol.*, 34: 333-8 1998.
26. Carcaba V., Cartón J.A., Moris J., García Amorín Z., García Clemente M., Rodríguez Junquera M. et al.: Tuberculosis e infección VIH. Evaluación de 132 casos. *Rev. Clin. Esp.*, 193: 12-6 1993.
27. Mohan A., Sharma S.K.: Epidemiology. In: Sharma S.K., Mohan A., (eds.), *Tuberculosis*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, pp. 14-29 2001.
28. Sharma S.K., Mohan A.: Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 120: 316-53 2004.
29. Marini M., Ed.: *Tuberculosis of the Bone and Joints*, Springer Verlag, Berlin, 1988.

30. Kumar S.: Female genital tuberculosis. In: Sharma S.K., Mohan A., (eds.), Tuberculosis, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, pp. 311-24, 2001.
31. Kent D. C.: Tuberculous lymphadenitis: not a localized disease process. Am. J. Med. Sci., 24, 866, 1967.
32. Farer L.S., Lowell A.M., and Meador M.P.: Extrapulmonary tuberculosis in the United States. Am J Epidemiol 109: 205–217, 1979.
33. Im. J. G., Song K. S., Hang H. S., Park J. H., yeon K. M., Han M. C. and Kim C. W: Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. Radiology, 164, 11, 1987.
34. Artenstein A. W., Kim J. H., Williams W. J. and Chung R. C.: Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. Clin. Infect. Dis., 20: 876-82, 1995
35. Sheen-Chen S. M., Chou F. F., Wan Y. L. and Eng H. L.: Tuberculosis presenting as a solitary splenic tumour. Tuber. Lung. Dis., 76: 80-3, 1995.
36. WHO (World Health Organization). WHO tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control. Geneva:; 1994 [WHO/TB/94.179]
37. Morse D, Bothwell DR, Ucko PJ. Tuberculosis in ancient Egypt. Am Rev Respir Dis. Oct;90:524–541 1964.