

ARTICOL DE CERCETARE

Particularități de diferențiere a specificității infiltratelor pulmonare cu evoluție trenantă: studiu prospectiv, comparativ, pe serie de cazuri

Olga Caraiani^{1*}, Evelina Lesnic¹, Constantin Iavorschi¹

¹Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Olga Caraiani, doctorand

Catedra de pneumoftiziologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: olgacaraiani@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Differentiating peculiarities of the specificity of pulmonary infiltrates with slow evolution: prospective, comparative, case series study

Olga Caraiani^{1*}, Evelina Lesnic¹, Constantin Iavorschi¹

¹Chair of pneumophtisiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Olga Caraiani, PhD fellow

Chair of pneumophtisiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: olgacaraiani@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există un algoritm de diferențiere a tuberculozei de pneumonia comunitară, care nu include în sine diferențierea de pneumonia cu evoluție trenantă, ceea ce condiționează tergiversarea depistării tuberculozei și transmiterea infecției în populația sănătoasă.

Ipoteza de cercetare

Stabilirea particularităților de diferențiere a specificității proceselor infiltrative cu evoluție trenantă va condiționa diagnosticul oportun al tuberculozei pulmonare, în special, a formei cu extindere limitată și va preveni dezvoltarea formelor evolutiv severe, cu extinderea infecției în comunitatea sănătoasă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că probabilitatea pentru originea tuberculoasă a infiltratului pulmonar oferă vârsta tânără, sexul masculin, statutul economic precar, deprinderile nocive (consumul de alcool și fumatul) și contactul tuberculos, iar predictibilitate pentru originea nespecifică conferă vârsta înaintată, statutul comorbid, localizarea infiltratelor în ambii plămâni, prezența sechelelor parenchimotoase post-inflamatorii și involuția radiologică sub tratamentul etiotrop.

Rezumat

Introducere. În acest studiu prospectiv, comparativ, pe serie de cazuri, au fost incluse 2 eșantioane la care s-au identificat particularitățile clinice, radiologice și a factorilor de risc contributivi, care au caracterizat procesele infiltrative cu evoluție trenantă de etiologie tuberculoasă și infecțios nespecifică.

What is not known yet, about the topic

There is a differentiation algorithm of tuberculosis from community-acquired pneumonia, which does not include in it the slowly resolving pneumonia differentiation, delaying detection of tuberculosis and promoting the transmission of mycobacterial infection among healthy population.

Research hypothesis

Establishing differentiating features of the specificity of infiltrative lung processes with slow evolution, as conditions for an appropriate diagnosis of pulmonary tuberculosis, especially with limited extension forms and the prevention of development of severe forms of tuberculosis and infection extension into healthy community.

Article's added novelty on this scientific topic

It was shown that the probability for the tuberculosis origin of lung infiltrations is sustained by young age, male gender, precarious economic status, vicious habits (drinking and smoking) and tuberculosis contact, but predictability for the nonspecific origin confers old age, comorbid status, location of infiltrates in both lungs, the presence of parenchymal post-inflammatory changes/scars and rapid X-ray involution under etiotropic treatment.

Abstract

Introduction. In this prospective, comparative, case series study clinical radiological features and contributing risk factors were identified, that characterized the infiltrative processes with a slow evolution of tuberculosis and nonspecific infectious etiology.

Material și metode. Lucrarea a fost concepută ca un studiu prospectiv, comparativ, pe o serie de 180 de cazuri internate în subdiviziunile Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2010 – 31.12.2013 și care au corespuns criteriilor de includere (vârstă, extensibilitate pulmonară limitată, evoluție mai îndelungată de 4 săptămâni, acordul pacientului cu semnarea consimțământului informat). Cazurile au fost distribuite în 2 eșantioane: eșantionul bolnavilor de tip „caz nou de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu extindere limitată” (TPIL) – 125 de pacienți, și eșantionul bolnavilor cu pneumonie trenantă (PT) – 55 de pacienți. Bolnavii au fost investigați conform standardelor naționale în vigoare.

Rezultate. Factorii de risc cu predictibilitate pentru tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată sunt: sexul masculin, vârsta tânără, statutul economic precar, reședința urbană, deprinderile nocive (consumul de alcool și fumatul) și contactul tuberculos. Predictibilitate pentru pneumonia cu evoluție trenantă indică vârsta înaintată, comorbiditățile. Datele clinice predictive pentru tuberculoză sunt: scăderea în greutate, inapetența, iar cele radiologice sunt: destrucțiile parenchimotoase și diseminarea bronhogenă, grevate de complicații asociate, lent evolutive sub acțiunea tratamentului etiotrop. Datele clinice predictive pentru pneumonia cu evoluție trenantă prezintă: febra, subfebrilitatea, transpirațiile profunde, tusea productivă, expectorațiile mucopurulente, dispneea, iar radiologic – infiltrate cu localizare în ambii plămâni și involuția vădită sub acțiunea tratamentului etiotrop.

Concluzii. Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice demonstrează necesitatea menținerii vigilenței clinico-epidemiologice a pacienților cu infiltrate pulmonare cu evoluție trenantă, apreciind situația epidemiologică tensionată a tuberculozei în Republica Moldova. Identificarea particularităților specifice pentru etiologia tuberculoasă impune examinarea minuțioasă, prin metode moleculare genetice actuale, a pacientului suspect cu scopul diagnosticului oportun și întreruperea lanțului de transmitere epidemiologică.

Cuvinte cheie: tuberculoză, pneumonie trenantă, factori predictivi.

Introducere

Tuberculoza pulmonară și pneumonia trenantă reprezintă două entități nozologice cu impact major asupra sănătății publice din Republica Moldova, conferind un risc de mortalitate impunător, în pofida tuturor progreselor farmacoterapeutice în domeniul antibioterapiei respiratorii și chimioterapiei antituberculoase [1]. Conform standardului național, diagnosticul tuberculozei pulmonare impune examinarea sputei prin metode microbiologice convenționale (examenul microscopic al sputei după colorația Ziehl-Neelson și cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen sau mediul lichid BACTEC MGIT 960) tuturor pacienților evaluați pe calea pasivă de depistare [2]. Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice (20-30% – pentru microscopia directă și 46-60% – pentru cultura pe mediile solide) condiționează dificultatea diagnosticului diferențial cu pneumonia comunitară, în special, cu evoluție trenantă, întârzierea diagnosticului de tuberculoză pulmonară

Material and methods. The research was designed as a prospective, comparative study on a series of 180 cases admitted in subdivisions at Institute of Pneumophtisiology “Chiril Draganiuc” during 01.01.2010 – 31.12.2013 and corresponded to the inclusion criteria (age, pulmonary limited extensibility, evolution longer than 4 weeks, the patient’s informed signed consent). The cases were divided into two groups: the group of patients with “new case of infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension” (IPTL) – 125 patients and the group of patients with slowly resolving pneumonia sample (SRP) – 55 patients. The patients were investigated in accordance with national standards.

Results. The risk factors with predictability for infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension are: male gender, young age, poor economic status, urban residence, harmful habits (drinking and smoking) and tuberculosis contact. Predictability for slowly resolving pneumonia is provided by advanced age, comorbidities. The predictive clinical data of tuberculosis are: weight loss, lack of appetite, and radiological data are: parenchymal destructions and bronchogenic dissemination encumbered by associated complications, slowly evolving under the action of etiotropic treatment. Clinical predictive data for slowly resolving pneumonia are: fever, subfebrility, profuse sweating, productive cough, mucopurulent cough with sputum, dyspnea; radiological signs are: infiltrates with localization on both lungs and obvious involution under the action of etiotropic treatment.

Conclusions. Reduced sensitivity of microbiological methods demonstrates the need to maintain clinical and epidemiological vigilance in patients with pulmonary infiltrates with slow evolution, appreciating the tensioned epidemiological situation regarding tuberculosis in the Republic of Moldova. Identification of specific features for tuberculosis etiology requires a thorough examination, using current molecular genetic methods, of the suspected patient for an appropriate diagnosis and epidemiological transmission chain termination.

Key words: tuberculosis, slow evolution pneumonia, predictive factors.

Introduction

Pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia are two nosological entities with major impact on public health in the Republic of Moldova, giving an imposing mortality risk despite of all the antibiotic pharmaco-therapeutic progress and anti-tuberculous chemotherapy [1]. According to the national standard, the diagnostic algorithm of pulmonary tuberculosis requires examination of sputum by conventional microbiological methods (microscopic examination of sputum with Ziehl-Neelson staining and culture over solid Lowenstein-Jensen medium or liquid medium BACTEC MGIT 960) of all evaluated patients using passive screening [2]. Reduced sensitivity of microbiological methods (20-30% for direct microscopy and 46-60% for culture on solid medium) making differential diagnosis of tuberculosis difficult with community-acquired pneumonia, especially with a slow evolution, contributes to the delay in diagnosing pulmonary tuberculosis

și omiterea depistării cazurilor de tuberculoză conexe. Începând cu anul 2014, în cadrul algoritmului diagnosticului de tuberculoză pulmonară a fost inclusă metoda molecular-genetică *GeneXpert MTB/RIF* [3]. În pofida marilor investiții în această nouă metodă, sensibilitatea mult mai joasă decât valoarea identificată în sursele științifice internaționale, menține dificultatea diagnosticului diferențial. În ghidurile naționale, termenul de „*pneumonie trenantă*” desemnează absența resorbției radiologice a infiltratului pulmonar în patru săptămâni (sau, cel puțin, 10 zile de antibioticoterapie), pe fond de ameliorare a tabloului clinic sau a persistenței unor semne clinice și biologice nesemnificative [4]. Standardele naționale nu specifică metodele complementare de investigație a infiltratului pulmonar persistent, non-respnsiv la tratamentul antibiotic empiric. În consecință, șarja financiară ajustată metodelor radio-imagistice contemporane, asociate cu intervențiile miniinvasive sau invazive (toracotomie, toracoscopie video asistată), limitează utilizarea acestora la pacienții co-morbizi, cu dificultăți de diagnostic diferențial. Luând în considerație aspectele plurifactoriale ale acestor două entități nozologice (tuberculoza pulmonară și pneumonia trenantă), cât și cele clinice comune, a fost necesară identificarea unei metode de diagnostic diferențial dintre tuberculoza pulmonară cu extindere limitată și pneumonia trenantă [5].

În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea capacității de diferențiere dintre tuberculoza pulmonară cu extensibilitate limitată și pneumonia cu evoluție trenantă a factorilor de risc, semnelor clinice, imaginilor radio-imagistice, testelor de laborator, date de infiltratele pulmonare cu dificultăți de diagnostic diferențial. Ipoteza de cercetare a constat în luarea în considerație a diferitor combinații de factori de risc, simptome, date paraclinice și de laborator, care ar contribui la stabilirea unui diagnostic diferențial cât mai oportun și corect dintre tuberculoza pulmonară cu extindere limitată și pneumonia trenantă.

Material și metode

În studiul prospectiv, comparativ, pe serie de cazuri, au fost înrolați 180 de pacienți, internați în Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2010 – 31.12.2013, care au corespuns criteriilor de includere (vârsta >18 ani, extensibilitate limitată – 1-2 segmente pulmonare afectate, persistență radiologică peste 4 săptămâni) și au oferit consimțământul informat). Pacienții au fost distribuiți în 2 eșantioane: eșantionul bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu extindere limitată (TPIL) – 125 de pacienți, și eșantionul bolnavilor cu pneumonie trenantă (PT) – 55 de pacienți. Cazurile de TPIL au fost investigate conform standardele naționale.

Teste statistice aplicate: Fisher exact test și raportul de verosimilitate. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative (%). Un $p < 0,005$ a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

Rezultate

Bărbații au predominat semnificativ în ambele eșantioane: 94 (75,2%) de bărbați și 31 (24,8%) de femei – în eșantionul

and omission of connected tuberculosis cases. Since 2014, the algorithm diagnosis of pulmonary tuberculosis includes the molecular genetic method *GeneXpert MTB/RIF* [3]. Despite major investment in this new method, much lower sensitivity than the value identified in the international scientific sources maintains difficulty in differential diagnosis. The national guidelines define the term of “*slow evolution pneumonia*” as the absence of radiological resorption of the lung infiltration in four weeks (or at least 10 days of antibiotic therapy), with improvement of clinical image or clinical signs, but with persistence of biological significant disturbances [4]. National standards do not specify complementary methods of investigation of persistent pulmonary infiltrate unresponsiveness to empirically adjusted antibiotics. In consequence, contemporary radiological methods, associated with modern minimally invasive or invasive interventions (thoracotomy, video-assisted thoracoscopy) are limited in their use in co-morbid patients with difficulties in differential diagnosis. Considering the aspects of these two nosological entities (pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia), as well as the common clinical issues, we identified the need to find a method of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia with limited extension [5].

In this connection, the purpose of the study was to assess the differentiation capacity between pulmonary tuberculosis with limited extensibility and slow evolution pneumonia according to the risk factors, clinical signs, radio-imaging aspects, laboratory data, data regarding pulmonary infiltrates with difficulties in differential diagnosis. The research hypothesis was to take into consideration different combinations of risk factors, symptoms, paraclinical and laboratory data that would contribute to correct and in-time differential diagnosis between limited extension pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia.

Material and methods

In this prospective and comparative study 180 patients were enrolled, hospitalized in Institute of Pneumophthisiology “Chiril Draganiuc” during the period 01.01.2010 – 31.12.2013, who met the inclusion criteria (age >18 years, limited extensibility 1-2 pulmonary segments, radiological persistence over 4 weeks) and signed the informed consent. Patients were distributed in two groups: the group of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension (IPTL) – 125 patients; and the group of patients with slow resolving pneumonia (SRP) – 55 patients. Patients from the IPTL group were investigated according to national standards.

Statistical tests applied: Fisher’s exact test and likelihood ratio. Data are presented as absolute and relative (%) values. A p value less than 0.05 was considered significant statistically.

Results

Male patients predominated significantly in both groups: 94 (75.2%) men and 31 (24.8%) women in the IPTL group and 33 (60%) men and 22 (40%) women in the SRP group.

Distributing patients by place of residence we determined a similar distribution of patients from rural and urban areas in

TPIL și, respectiv, 33 (60%) de bărbați și 22 (40%) de femei – în eșantionul PT. Sexul masculin a predominat semnificativ în eșantionul TPIL.

Conform locului de trai, s-a determinat o repartitie similară a bolnavilor din mediul rural și a celor din mediul urban în ambele eșantioane. Respectiv, din mediul rural au provenit 70 (59%) de persoane din eșantionul TPIL și 37 (67,3%) – din eșantionul PT, iar din mediul urban – 55 (44,0%) de persoane din eșantionul TPIL și 18 (32,7%) – din eșantionul PT.

Evaluând nivelul economic al pacienților, a fost constatat un nivel net inferior al studiilor la bolnavii din eșantionul TPIL, astfel, încât persoanele neangajate, deci, fără poliță de asistență medicală obligatorie și fără posibilitate de asistență socială, au constituit 116 (92,8%) în eșantionul TPIL, față de 34 (61,8%) – în eșantionul PT, determinându-se o diferență statistic semnificativă între eșantioane. Particularitățile social-economice cu impact epidemiologic și-au demonstrat relevanța lor asupra morbidității prin tuberculoză. Așadar, migranții au constituit a cincea parte din fiecare eșantion: respectiv, 18 (14,4%) cazuri – cu TPIL și 13 (23,6%) cazuri – cu PT.

Bolnavii cu antecedente de detenție au fost înregistrați doar în eșantionul TPIL – 4 (3,2%) persoane. Fumătorii activi au predominat în eșantionul TPIL – 80 (64,0%) de persoane, față de 13 (23,6%) bolnavi, în eșantionul PT. Consumatorii cronici și abuzivi de alcool au fost identificați într-o pondere substanțială – 18 (14,0%) persoane, în eșantionul TPIL, comparativ cu un singur pacient, în celălalt eșantion. Utilizatori de droguri intravenoase au fost identificați într-un număr redus în ambele eșantioane.

Bolnavi comorbizi au predominat în eșantionul PT – 41 (74,5%) de persoane, față de 55 (44,0%) de cazuri din eșantionul TPIL. Contactul tuberculos a fost stabilit doar la 35 (28,0%) de bolnavi ai eșantionului TPIL.

Proporția parametrilor de comparație, care pot prezenta calitate de factor de risc, în funcție de loturi, este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Proporția parametrilor de comparație, care pot prezenta calitate de factor de risc, în funcție de loturi.

| Parametri | Eșantion TPIL, n (%) | Eșantion PT, n (%) | p |
|----------------------------|----------------------|--------------------|-------|
| Sexul masculin | 94 (75,1) | 33 (60,0) | 0,018 |
| Reședința urbană | 55 (44,0) | 18 (32,7) | 0,049 |
| Vârsta <44 ani | 87 (69,6) | 10 (18,2) | 0,00 |
| Economic defavorizat | 116 (92,8) | 34 (61,8) | 0,00 |
| Migranți | 18 (14,4) | 13 (23,6) | 0,054 |
| Istoric de detenție | 4 (3,2) | 0 (0,0) | NA |
| Fumători | 80 (64,0) | 13 (23,6) | 0,00 |
| Consum de alcool | 18 (14,0) | 1 (1,8) | 0,006 |
| Utilizator de droguri i.v. | 3 (2,4) | 2 (3,6) | 0,316 |
| Comorbidități | 55 (44,0) | 41 (74,5) | 0,00 |
| Contact TB | 35 (28,0) | 0 (0,0) | NA |

Notă: NA – neaplicabil. Test statistic aplicat: exact Fisher.

Sinteza particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză

both groups. Respectively, 70 patients came from rural areas (59%) in the IPTL group and 37 patients (67.3%) in the SRP group, 55 patients (44.0%) were from urban area in the IPTL group and 18 patients (32.7%) from the SRP group.

Assessing the economic level of the patients, it was found that most of the patients from the IPTL group had low levels of academic education. Thus, unemployed persons, with no medical insurance and no social assistance constituted 116 patients (92.8%) in the IPTL group, compared to 34 patients (61.8%) in the SRP group, determining a significant statistical difference. Socio-economic peculiarities with epidemiological impact are proved being relevant on tuberculosis morbidity. Immigrants constituted the fifth part of each group: 18 (14.4%) cases in the IPTL group and 13 (23.6%) cases in the SRP group.

Patients with history of detention were registered only in the IPTL group – 4 (3.2%) patients. Active smokers prevailed in the IPTL group – 80 (64.0%) comparatively to the SRP group – 13 (23.6%) patients. Chronic alcohol consumers were identified in a substantial proportion in the sample IPTL group – 18 (14.0%), compared with one single patient in the other group. Intravenous drug users have been identified in a small number of cases in both groups.

Patients with comorbidities prevailed in the SRP group – 74 (74.5%) cases, compared to 55 (44.0%) cases in the IPTL group. Tuberculous contact was established only in 35 (28.0%) patients of the IPTL group.

Proportion of comparative parameters, that can be risk factors depending on groups, is presented in Table 1.

Summary of general particularities, of social, economic and epidemiological features of patients with pulmonary infiltrative limited tuberculosis showed that males and young age, precarious economic status, with harmful habits (drinking and smoking) have prevailed among patients with tuberculosis. And patients with comorbidities predominated in the group of patients with slow evolution pneumonia.

Table 1. Proportion of comparative parameters, that can be risk factors depending on groups.

| Parameters | IPTL group, n (%) | SRP group, n (%) | p |
|-------------------------|-------------------|------------------|-------|
| Male gender | 94 (75.1) | 33 (60.0) | 0.018 |
| Urban residence | 55 (44.0) | 18 (32.7) | 0.049 |
| Age <44 y.o. | 87 (69.6) | 10 (18.2) | 0.00 |
| Economically defavoured | 116 (92.8) | 34 (61.8) | 0.00 |
| Immigrants | 18 (14.4) | 13 (23.6) | 0.054 |
| Detention history | 4 (3.2) | 0 (0.0) | NA |
| Smokers | 80 (64.0) | 13 (23.6) | 0.00 |
| Alcohol abusers | 18 (14.0) | 1 (1.8) | 0.006 |
| I.V. drug users | 3 (2.4) | 2 (3.6) | 0.316 |
| Comorbidities | 55 (44.0) | 41 (74.5) | 0.00 |
| TB contact | 35 (28.0) | 0 (0.0) | NA |

Note: NA – not applicable. Applied statistical test: Fisher's exact test.

Analyzing the peculiarities of suspect case screening we found out that the family doctor detected and routed to the necessary investigations 95 patients with tuberculous (73.6%),

pulmonară infiltrativă limitată a demonstrat că persoanele de sex masculin și vârstă tânără, cu statut economic precar, cu deprinderi nocive (consum de alcool și fumat), au predominat la bolnavii de tuberculoză. Iar pacienții cu comorbidități au predominat în grupul bolnavilor cu pneumonii cu evoluție trenantă.

Analizând particularitățile de depistare a cazului suspect, s-a constatat că medicul de familie a depistat și direcționat spre investigațiile necesare, cu precădere, bolnavii de tuberculoză – 95 (73,6%) de cazuri, acesta fiind rezultatul căii pasive de depistare. Medicul specialist pneumoftiziolog a stabilit, mai frecvent, diagnosticul de pneumonie trenantă, respectiv, la 34 (61,8%) de cazuri internate.

Durata acuzelor până la stabilirea diagnosticului de bază a fost cuprinsă între 4 și 8 săptămâni la toți bolnavii ai eșantionului PT; în eșantionul TPIL, 92 (73,6%) de cazuri au avut o durată a acuzelor până la stabilirea diagnosticului mai mare de 3 luni.

Spectrul și proporția simptomatologiei clinice, în funcție de loturi, este reflectat în Tabelul 2.

Tabelul 2. Spectrul și frecvența simptomatologiei clinice.

| Semne clinice | Eșantion TPIL, n (%) | Eșantion PT, n (%) | p |
|----------------------------|----------------------|--------------------|--------|
| Astenie | 84 (67,2) | 49 (89,1) | 0,009 |
| Scădere în greutate | 81 (64,8) | 18 (32,7) | 0 |
| Inapetență | 81 (64,8) | 26 (47,3) | 0,0118 |
| Transpirații | 36 (28,8) | 30 (54,5) | 0,0006 |
| Febră | 18 (14,4) | 30 (54,5) | 0 |
| Subfebrilitate | 13 (10,4) | 14 (25,5) | 0,0072 |
| Tuse productivă | 65 (52,0) | 55 (100,0) | 0 |
| Expectorații mucopurulente | 44 (35,2) | 47 (85,5) | 0 |
| Durere toracică | 2 (1,6) | 9 (16,4) | 0,0041 |
| Hemoptizii | 4 (3,2) | 3 (5,5) | 0,235 |
| Dispnee | 15 (12,0) | 38 (69,1) | 0,0032 |

Notă: Testul statistic – Fisher exact.

Analizând ansamblul particularităților de depistare și spectrul clinic, putem deduce că, modalitatea de depistare a pacientului de către medicul de familie a fost realizată tardiv, iar expresivitatea mărită a anumitor componente ale sindromului de intoxicație (scăderea în greutate, inapetența), au definit particularitățile clinice ale tuberculozei pulmonare. În schimb, managementul cazului de către specialistul pneumolog, cu simptomatologia sindromului de intoxicație nespecifică: astenie, febră și subfebrilitate, transpirații nocturne, tuse productivă cu expectorații mucopurulente și dispnee, au definit particularitățile clinice ale pneumoniei cu evoluție trenantă.

Pe imaginile radiologice, la toți bolnavii studiați a fost constatată afectarea limitată (până la 3 segmente) a parenchimului pulmonar. Tabloul radiografic, ce prezintă particularitățile semiologice pentru fiecare tip de infiltrat pulmonar studiat, este redat în Tabelul 3.

this being the result of the passive detection pathway. But the pneumophysiologist established more frequently the diagnosis of slow evolution pneumonia in 34 (61.8%) admitted patients.

Duration of complaints until diagnosis establishment lasted between 4 and 8 weeks in all patients from the SRP group; but 92 (73.6%) patients from the IPTL group had a duration of complaints exceeding 3 months.

Spectrum and proportion of clinical symptoms, in both groups, is reflected in Table 2.

Table 2. Spectrum and frequency of clinical symptoms.

| Clinical signs | IPTL group, n (%) | SRP group, n (%) | p |
|-----------------------------|-------------------|------------------|--------|
| Asthenia | 84 (67.2) | 49 (89.1) | 0.009 |
| Weight loss | 81 (64.8) | 18 (32.7) | 0 |
| Loss of appetite | 81 (64.8) | 26 (47.3) | 0.0118 |
| Sweating | 36 (28.8) | 30 (54.5) | 0.0006 |
| Fever | 18 (14.4) | 30 (54.5) | 0 |
| Subfebrility | 13 (10.4) | 14 (25.5) | 0.0072 |
| Productive cough | 65 (52.0) | 55 (100.0) | 0 |
| Mucopurulent expectorations | 44 (35.2) | 47 (85.5) | 0 |
| Thoracic pain | 2 (1.6) | 9 (16.4) | 0.0041 |
| Hemoptysis | 4 (3.2) | 3 (5.5) | 0.235 |
| Dyspnoea | 15 (12.0) | 38 (69.1) | 0.0032 |

Note: Statistic test – Fisher's exact test.

Analyzing investigation peculiarities and clinical spectrum, we can conclude that the screening method of the patient by the family doctor was made belatedly, and high expressivity of some components of the intoxication syndrome (weight loss, loss of appetite) defined clinical features of pulmonary tuberculosis. Thus, case management made by the pneumophysiologist, with non-specific symptoms of the intoxication syndrome like: asthenia, fever and subfebrility, night sweating, productive cough with mucopurulent expectorations and dyspnea, defined clinical features of slow resolving pneumonia.

On radiological images, all patients from our study had limited pulmonary parenchyma affected (up to 3 segments). The X-ray picture, that presents semiological features for each type of studied pulmonary infiltrate is shown in Table 3.

Table 3. Characteristics of the X-ray picture for each type of pulmonary infiltrate.

| Radiological features of the infiltrate | IPTL group, n (%) | SRP group, n (%) | p |
|---|-------------------|------------------|---------|
| Unilateral | 118 (94.4) | 40 (72.7) | 0.00 |
| Bilateral | 7 (5.6) | 15 (27.3) | 0.00022 |
| Destruction | 14 (11.2) | 3 (5.5) | 0.114 |
| Dissemination | 8 (6.4) | 0 (0.0) | NA |
| Radiological resorbtion | 73 (58.4) | 42 (76.4) | 0.009 |
| Hydrothorax | 6 (4.8) | 0 (0.0) | 0.239 |
| Pulmonary fibrosis | 0 (0.0) | 10 (18.2) | NA |
| Pleural adhesions | 15 (12.0) | 18 (32.7) | 0.009 |
| Pleural effusion | 6 (4.8) | 0 (0.0) | NA |

Note: NA – not applicable. Statistic test – Fisher's exact test.

Tabelul 3. Caracteristicile tabloului radiologic pentru fiecare tip de infiltrat pulmonar.

| Particularitățile radiologice ale infiltratului | radio- Eșantion TPIL, n (%) | Eșantion PT, n (%) | p |
|---|-----------------------------------|-----------------------|---------|
| Unilateral | 118 (94,4) | 40 (72,7) | 0,00 |
| Bilateral | 7 (5,6) | 15 (27,3) | 0,00022 |
| Destrucție | 14 (11,2) | 3 (5,5) | 0,114 |
| Diseminare | 8 (6,4) | 0 (0,0) | NA |
| Resorbție radiologică | 73 (58,4) | 42 (76,4) | 0,009 |
| Hidrotorax | 6 (4,8) | 0 (0,0) | 0,239 |
| Fibroză pulmonară | 0 (0,0) | 10 (18,2) | NA |
| Aderențe pleurale | 15 (12,0) | 18 (32,7) | 0,009 |
| Pleurezie | 6 (4,8) | 0 (0,0) | NA |

Notă: NA – neaplicabil. Testul statistic – Fisher exact.

Prin urmare, particularitățile radiologice ce conferă specificitate micobacteriană procesului pulmonar sunt destrucțiile pulmonare și diseminarea bronhogenă, dar și resorbția lentă sub acțiunea tratamentului etiotrop. Contrar acestor determinări, semnele radio-imagistice care caracterizează procesele pulmonare de etiologie nespecifică, cu evoluție trenantă, sunt localizarea infiltratelor în ambii plămâni, resorbția radiologică vădită sub acțiunea antibioterapiei, vindecarea prin fibroză pulmonară, aderențe pleurale radiologic identificate.

Calculând raportul de verosimilitate (l. engl. *likelihood ratio*, LR), s-a constatat că o probabilitate mare pentru etiologia specific micobacteriană a infiltratului pulmonar prezintă factorii de risc: vârsta <44 de ani, sexul masculin, statutul economic dezavantajat și fumatul activ. Particularitățile clinice cu probabilitate sporită pentru tuberculoză: inapetența (semn de intoxicație nespecifică), scăderea importantă în greutate (boală consumptivă). Caracteristicile radio-imagistice cu probabilitate mare pentru procesul specific cu extindere limitată sunt: prezența infiltratelor într-un singur plămân, aspecte radio-morfologice care demonstrează destrucția parenchimului pulmonar și diseminația bronhogenă, dar și complicațiile asociate.

Rezultatele exacte sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Raportul de verosimilitate pentru unii factori de risc pentru tuberculoza pulmonară infiltrată local.

| Factori potențiali de risc | LR | p |
|----------------------------|------|--------|
| Vârsta <44 de ani | 42,7 | 0,00 |
| Sexul masculin | 4,1 | 0,042 |
| Reședința urbană | 2,0 | 0,152 |
| Economic dezavantajat | 24,4 | 0,00 |
| Fumatul | 25,8 | 0,00 |
| Consumul de alcool | 8,3 | 0,0039 |
| Contactul TB | 21,8 | 0,00 |
| Scăderea în greutate | 16,0 | 0,00 |
| Inapetența | 4,8 | 0,0021 |
| Localizarea unilaterală | 0,0 | 1,0 |
| Destrucții și diseminare | 5,5 | 0,019 |
| Complicații | 37,0 | 0,00 |

Utilizând același raport statistic, s-a constatat că o probabilitate sporită pentru originea nespecifică a proceselor cu

Therefore, radiological features that confer mycobacterial specificity to the lung process are the pulmonary destructions and bronchogenic dissemination, slow resorption under the action of etiotropic treatment. Contrary to these determinations, the radiological features that characterized pulmonary processes of nonspecific etiology, with a slow evolution, are: location in both lungs, obvious radiological resorption under antibiotic treatment, healing with pulmonary fibrosis, pleural adhesions identified via X-ray.

Calculating the likelihood ratio (LR) we determined that the following risk factors have high probability for specific mycobacterial etiology of lung infiltration: age less than 44 years, male gender, active smoking and poor economic status. Clinical features with high probability for tuberculosis are: lack of appetite (signs of nonspecific intoxication), significant weight loss (consumptive disease). Radiological characteristics that have high probability for specific processes with limited extension are: presence of infiltrations in one lung, radio-morphological aspects that demonstrate the destruction of lung parenchyma, bronchogenic dissemination and associated complications.

Exact results are presented in Table 4.

Table 4. Likelihood ratio for some risk factors for locally infiltrated pulmonary tuberculosis.

| Potential risk factors | LR | p |
|-------------------------------|------|--------|
| Age <44 years | 42.7 | 0.00 |
| Male gender | 4.1 | 0.042 |
| Urban residence | 2.0 | 0.152 |
| Poor economic status | 24.4 | 0.00 |
| Smoking | 25.8 | 0.00 |
| Alcohol abuse | 8.3 | 0.0039 |
| TB contact | 21.8 | 0.00 |
| Weight loss | 16.0 | 0.00 |
| Fatigue | 4.8 | 0.0021 |
| Unilateral localization | 0.0 | 1.0 |
| Destruction and dissemination | 5.5 | 0.019 |
| Complications | 37.0 | 0.00 |

Table 5. Likelihood ratio for some risk factors for slow evolution pneumonia.

| Potential risk factors | LR | p |
|-----------------------------|------|--------|
| Senior age | 42.7 | 0.0 |
| Comorbid status | 10.6 | 0.001 |
| Fatigue | 10.7 | 0.0107 |
| Sweating | 29.9 | 0.0 |
| Fever | 6.3 | 0.01 |
| Subfebrility | 63.5 | 0.0 |
| Productive cough | 41.7 | 0.0 |
| Mucopurulent expectorations | 13.0 | 0.0003 |
| Chest pain | 58.4 | 0.0 |
| Dyspnea | 15.3 | 0.0 |
| Bilateral localization | 10.6 | 0.001 |

Using the same statistical ratio, we found that the following factors have high probability for non-specific origin of proces-

evoluție trenantă este conferită de următorii factori: vâsta înaintată, statutul comorbid. Semnele clinice relevante pentru pneumonia cu evoluție trenantă au fost cele de intoxicație (astenia marcată, transpirațiile profunde, febra și subfebrilitatea), semnele bronhopulmonare (tusea productivă, durerea toracică, dispneea) și aspectul radioimagistic de infiltrate pulmonare multiple, localizate în ambii plămâni (Tabelul 5).

Tabelul 5. Raportul de verosimilitate pentru unii factori de risc pentru pneumonia trenantă.

| Factori potențiali de risc | LR | p |
|------------------------------|------|--------|
| Vâsta înaintată | 42,7 | 0,0 |
| Statutul comorbid | 10,6 | 0,001 |
| Astenia | 10,7 | 0,0107 |
| Transpirațiile | 29,9 | 0,0 |
| Febra | 6,3 | 0,01 |
| Subfebrilitatea | 63,5 | 0,0 |
| Tusea productivă | 41,7 | 0,0 |
| Expectorațiile mucopurulente | 13,0 | 0,0003 |
| Durerea toracică | 58,4 | 0,0 |
| Dispneea | 15,3 | 0,0 |
| Localizarea bilaterală | 10,6 | 0,001 |

Discuții

Tuberculoza pulmonară evoluează insidios, frecvent asimptomatic, rareori acut, pe un fundal de imunodepresie severă. Tergiversarea depistării și diagnosticul cazului nou de tuberculoză infiltrativă cu extindere limitată este condiționată de absența criteriilor de diagnostic diferențial cu procesele infiltrative de etiologie nespecifică, lent responsive la tratamentul antibioterapeutic cu spectru larg [2]. Studiul nostru a evidențiat că anumite particularități, precum statutul economic precar, deprinderile nocive, contactul tuberculos, tabloul clinic al consumpției generale a macroorganismului (cașexia, pierderea importanță în greutate, anorexia), particularitățile infiltratului tuberculos, cu destrucție parenchimatooasă și diseminare bronhogenă, conferă probabilitate sporită pentru etiologia tuberculoasă [1, 3].

Evoluția trenantă a pneumoniei, definită prin menținerea infiltratului pulmonar mai mult de 4 săptămâni, cu cel puțin 10 zile de antibioticoterapie, a fost caracterizată clinic prin persistența semnelor de gravitate a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar [4]. Aspectul radio-imagistic de infiltrație pneumonică, adesea localizat în ambii plămâni, cu sechele post-inflamatorii pulmonare (fibroză pulmonară și aderențe pleurale) și involuție radiologică sub tratamentul etiotrop, este mai caracteristic pentru pneumonia trenantă [4, 5].

În consecință, reiteram că evaluarea minuțioasă a semnelor clinice obiective, colectarea amănunțită a anamnezei, cu identificarea factorilor de risc, efectuarea oportună, cu regularitate, a examenului imagistic, precum și recunoașterea criteriilor de diagnostic diferențial între tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată și pneumonia trenantă, vor conduce la depistarea precoce a procesului specific limitat, va optimiza rezultatul terapeutic și va întrerupe lanțul transmiterii infecțioase.

ses with slow evolution: senior age, comorbid status. Clinical signs relevant to pneumonia with slow evolution were signs of intoxication (marked asthenia, profuse sweating, fever and subfebrility), bronchopulmonary signs (productive cough, chest pain, and dyspnea) and radio-imagistic aspect of multiple pulmonary infiltrates localized in both lungs (Table 5).

Discussion

Pulmonary tuberculosis develops insidiously, frequently asymptomatic, rarely acute, with background of severe immunosuppression. Delaying detection and diagnostication of new cases of infiltrative tuberculosis with limited extension is conditioned by the absence of differential diagnosis criteria of TB with chronic non-specific infiltrative processes slowly responsive to broad spectrum antibiotic treatment [2]. Our study showed that certain features like: poor economic status, harmful habits, tuberculous contact, clinical picture of overall increased consumption of the macro-organism (cachexia, important weight loss, anorexia), peculiarities of tuberculous infiltrate (parenchymal destruction and bronchogenic dissemination) suggest the etiologic probability for tuberculous etiology [1, 3].

Slow evolution of pneumonia defined by the persistence of the pulmonary infiltrate more than four weeks, with at least 10 days of antibiotic therapy, was clinically characterized by persistent severity signs of intoxication and of bronchopulmonary syndrome [4]. Radio-imagistic aspect of pneumonic infiltration, often localized in both lungs, with lung post-inflammatory sequelae (pulmonary fibrosis and pleural adhesion) and radiologic involution under etiotropic treatment is also characteristic for slow resolving pneumonia [4, 5].

Therefore, we reiterate the statement that, the thorough evaluation of objective clinical signs, complains, detailed anamnesis collection with specifying risk factors, imagistic test been done regularly, recognizing criteria for differential diagnosis between limited extended infiltrative pulmonary tuberculosis and slow resolving pneumonia will lead to an early detection of specific limited process, will optimize the treatment outcome and will interrupt the chain of transmission.

Conclusions

1) Infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension, affects mainly males at young age, with poor economic status, with urban residency and harmful habits (alcohol abuse and smoking) and tuberculous contact. Pneumonia with slow evolution mainly affects the elderly and comorbid patients.

2) Predictive clinical aspects of tuberculosis are: weight loss, lack of appetite, but the radiological ones are parenchymal destructions and bronchogenic dissemination encumbered by associated complications, with slowly evolving under the action of etiotropic treatment.

3) The clinical characteristic image for slow evolution pneumonia is characterized by: fever, subfertility, profuse sweating, productive cough, mucopurulent expectorations, dyspnea; radiological picture – localized infiltration in both lungs and obvious resorption under the action of etiotropic treatment.

Concluzii

1) Tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată afectează, preponderent, persoanele de sex masculin și vârsta tânără, cu statut economic precar și reședință urbană, cu deprinderi nocive (consum de alcool, fumat) și contact tuberculos. Pneumonia cu evoluție trenantă afectează, preponderent, pacienții vârstnici și comorbizi.

2) Aspecte clinice predictive pentru tuberculoză sunt: scăderea în greutate, inapetența; cele radiologice sunt: destrucțiile parenchimotoase și diseminarea bronhogenă, grevate de complicații asociate, lent evolutive, sub acțiunea tratamentului etiotrop.

3) Tabloul clinic caracteristic pentru evoluția trenantă a pneumoniei sunt: febra, subfebrilitatea, transpirațiile profunde, tusea productivă, expectorațiile mucopurulente, dispneea, iar radiologic – infiltratele localizate în ambii plămâni și resorbția marcată sub acțiunea tratamentului etiotrop.

4) Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice impune menținerea vigilenței clinico-epidemiologice a pacienților cu infiltrate pulmonare cu evoluție trenantă, ținând cont de situația epidemiologică tensionată a tuberculozei în Republica Moldova.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

C. O. a contribuit la achiziția de date, analiza datelor, elaborarea manuscrisului. L. E. a contribuit la interpretarea datelor, elaborarea manuscrisului. I. C. a contribuit la revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă.

4) Reduced sensibility of microbiological methods demonstrates the need to maintain clinico-epidemiological vigilance in patients with pulmonary infiltrates with slow evolution, appreciating the tensioned epidemiological situation of tuberculosis in the Republic of Moldova.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

C. O. contributed to data acquisition, data analysis, drafting the manuscript. E. L. contributed to data interpretation, compilation of manuscript. I. C. contributed to significant revision of the manuscript, involving significantly intellectually.

Referințe / references

1. Botnaru V., Rusu D. Pneumoniile. Chișinău, 2010; 350 p.
2. Eccles S., Pincus C., Higgins B. *et al.* Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults. *British Med. J.*, 2014; 349.
3. Ioannidis P., Papaventsis D., Karabela S. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampicine resistance identification in patients with substantial clinical indicators of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J. Clinical Microbiology*, 2011; 49 (8): 3068-3070.
4. Nalivaico N. Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologiei contemporane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2011; 4 (32): 206-211.
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. Geneva, 2014.