

CZU: 616.24-002.5

## PARTICULARITĂȚILE CLINICO-MORFOPATOLOGICE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE CU EVOLUȚIE LETALĂ

Evelina LESNIC<sup>1</sup>, Valeriu ROȘCA<sup>1</sup>,  
Radu NIGULEANU<sup>1</sup>, Ion HAIDARL<sup>2</sup>,  
Vasile POPA<sup>1</sup>, Dumitru BRINZA<sup>1</sup>, Oleg CAZACU<sup>3</sup>,  
<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,  
<sup>2</sup>Institutul de Pneumoftiziologie Chiril Draganiuc,  
<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie

### Summary

#### **Clinical morphopathological features of pulmonary tuberculosis with letal evolution**

*Tuberculosis represents an epidemic burden for Republic of Moldova associated to high mortality index. Aim of the study is the assessment of clinical-morphopathological features of pulmonary tuberculosis with letal evolution. A study group of 27 new pulmonary tuberculosis cases hospitalized in the clinical subdivisions of Municipal Hospital of Pneumoftiziologie dead in the period 1.01.2014–31.12.2014 was evaluated. All cases were investigated according to the national standards. It was established that men, young age individuals and urban residents predominated. The main rate represented the unemployed patients, individuals with low educational level, low living conditions. History of migration, imprisonment and HIV infection were few patients. Microscopic positive for acid fast bacilli were one third, late detected with chronic evolution – two thirds and MDR-TB infected patients - one fifth of assessed group. Each second patient was dead in the first year after the detection and every third in the first two weeks. Necroptic examination identified predominantly dystrophic changes of internal organs, pulmonary oedema and disseminated intravascular coagulation*

**Keywords:** tuberculosis, risk factors, mortality

### Резюме

#### **Клинические и патологоанатомические особенности туберкулеза легких со смертельным исходом**

*Туберкулез представляет серьезную проблему общественного здравоохранения Республики Молдова, связанную с высоким показателем смертности. Целью исследования являлась оценка клинико-патологоанатомических особенностей туберкулеза легких со смертельным исходом. Были анализированы 27 историй новых случаев больных туберкулезом легких, госпитализированных в клинические отделения Муниципальной клинической больницы фтизиопневмологии г. Кишинэу в период с 1.01.2014 до 31.12.2014. Все случаи были исследованы в соответствии с Национальными стандартами. Было выявлено преобладание мужчин, молодого возраста, городских жителей. Большинство пациентов были безработными, с низким уровнем образования и низким уровнем жизни. Единичные случаи были выявлены с ко-инфекцией ВИЧ, историей заключения и миграции. Хроническое течение туберкулезного процесса и позднее выявление констатировали у 2/3 больных. Положительный результат микроскопии был выявлен у 1/3 больных. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью был констатирован у 15 пациентов. Смерть наступила в течение первого года после выявления у каждого второго пациента, в течение первых двух недель после госпитализации – у каждого третьего. Аутопсия выявила отек легких, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и дистрофические изменения внутренних органов.*

**Ключевые слова:** туберкулез, факторы риска, смертность

### Introducere

Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății din 2016, numărul absolut al deceselor prin tuberculoză s-a redus de la 1,8 milioane în 2004 la 1,4 milioane în 2015 [6]. Cu toate acestea, rata declinului poverii prin tuberculoză s-a redus doar cu 1,5% în decursul perioadei 2014-2015. Tuberculoza reprezintă una dintre cele 10 cauze ale deceselor la nivel global și constituie prima cauză de deces la persoanele infectate cu HIV. Fiind strict recomandată tuturor țărilor, strategia *The End TB*, care stipulează reducerea cu 95% a numărului absolut de decese prin tuberculoză în 2035 față de 2015, impune necesitatea realizării studiilor orientate spre evaluarea cauzelor și a factorilor de risc ai decesului prin progresarea tuberculozei active.

Examenul morfopatologic oferă repere fundamentale pentru înțelegerea modificărilor organismului uman în cursul infecției cu *M. tuberculosis* și îmbolnăvirii [3]. Unitatea morfofuncțională elementară și specifică inflamației tuberculoase este granulomul tuberculos, care apare după 6-14 săptămâni de la inocularea țesutului pulmonar cu *M. tuberculosis*, dezvoltându-se în baza reacției de hipersensibilitate de tip IV. Totuși, leziunile exsudative cu implicarea răspunsului imun de tip III apar la debutul primoinfecției tuberculoase și în cadrul formelor secundare cu evoluție acută. Acestea se caracterizează prin alveolită exsudativă, bogată în fibrină, macrofage, limfocite, polimorfonucleare și numeroși bacili în faza de multiplicare rapidă [3]. Confluarea leziunilor exsudative contribuie la extensia contiguă și diseminare pe căile bronșică, limfogenă și hematogenă, cu constituirea pneumoniei cazeoase (PC). Sub influența anumitor factori de risc – comorbidități, promiscuitate, deprinderi nocive, virulență și densitate

crescută a bacililor inhalați – gradul hipersensibilității celulare întârziată se perturbă, dezvoltându-se forme nosologice cu progresare acută, precum: TB diseminată, TB generalizată, TB infiltrativă tip PC, dar și TB fibrocavitară evoluată în PC [2, 4].

Particularitatea morfopatologică a pneumoniei cazeoase este bimorfismul leziunilor, apreciat prin prezența concomitentă atât a leziunilor exsudative de hipersensibilitate (expresia răspunsului imun de tip III), cât și a celor nodular-proliferative (răspunsul imun de tip IV). Structural, țesutul de granulație tuberculos are aspect de multiple leziuni „în cocardă”, cu necroză cazeoasă centrală, înconjurată de o coroniță celulară formată din celule epitelioide și gigante Langhans, plasmocitare și fibroblastice. Necroza de cazeificare, fiind rezultatul trombozei capilarelor pulmonare adiacente, are pH acid și reprezintă un mediu nefavorabil pentru multiplicarea bacililor. Focarele de necroză de cazeificare evoluează cu excavarea conținutului cazeos pe cale bronșică și cu formarea cavernelor, semn radiologic de diferențiere a cavernei tuberculoase de cavernele rezultate în consecința altor patologii. Multiplicarea rapidă a micobacteriei determină penetrarea barierei de protecție histohematogenă, cu dezvoltarea bacteriemiei, sepsisului și diseminarea procesului specific [3]. Astfel, se produce însămânțarea plămânului controlateral, apariția pleureziei, pericarditei, din cauza diseminării bronhogene, hemato- și limfogene [4].

Particularitățile clinice distincte ale PC sunt: debutul acut, evoluția rapid progresivă prin diseminare bronho- și hematogenă în zonele pulmonare intacte, expresivitatea sindromului de intoxicație și a sindromului bronhopulmonar, prezența leziunilor cazeo-exsudative extinse, asociate multipleror distrucții, apărând pe fundal de imunodeficiență și rezultând într-o rată înaltă a mortalității [2]. Bolnavul prezintă semne manifeste de intoxicație (febră hectică, transpirații profuze) și hemoptizii, fiind diagnosticat eronat cu pneumonie comunitară severă și sepsis. Conform riscurilor vitale, este frecvent spitalizat în serviciul ATI cu diagnostic eronat (pneumonie comunitară, cancer, infarct pulmonar, abces pulmonar, micoze pulmonare), fără instituirea măsurilor de control al infecției tuberculoase.

Morfopatologic, se diferențiază patru tipuri de evoluție a PC:

I) afectarea lobului în jurul cavernei principale (procesul poate fi stabilizat prin administrarea chimioterapiei și deterjarea cavernei prin reflexul tusiv;

II) procesul specific implică caverna și segmentele pulmonare adiacente (șansa de stabilizare a pro-

cesului este mai mică); această formă se diferențiază dificil de pneumonia comunitară recidivantă, fiind tratată cu antibioterapie;

III) masele necroazeoase sunt localizate în cavernă, procesul afectează întregul lob sau plămân, fiind asociate multiple focare de diseminație;

IV) distrucțiile determină aspectul plămânului în „fagure de miere” [3].

Decesul survine rapid din cauza complicațiilor.

Scopul studiului constă în identificarea particularităților clinico-morfopatologice ale tuberculozei pulmonare cu evoluție letală.

## Material și metode

În studiul selectiv, descriptiv și retrospectiv au fost incluse 27 de cazuri noi de tuberculoză pulmonară, bolnavii fiind internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie și decedând în perioada 1.01.2014 – 31.12.2014. Au decedat până la un an de la stabilirea diagnosticului 15 (55,55±9,56%) persoane, iar în prima lună de spitalizare – 12 (44,44±9,56%) din totalul bolnavilor selectați pentru studiu.

Cazurile au fost investigate conform Protocolului Clinic Național *Tuberculoza la Adult* – 123. Prelucrarea matematico-statistică a materialului a fost efectuată prin procesarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, mai apoi s-a procedat la repartizarea materialului în grupuri.

## Rezultate și discuții

Mortalitatea prin tuberculoză în mun. Chișinău a scăzut considerabil: de la 19,2/100 000 populație (151 de decese) în anul 2011 până la 6,9/100 000 populație (56 de decese) în 2015. În Republica Moldova, același indicator a scăzut de la 16,1/100 000 (657 de decese) la 10/100 000 (406 decese). Ponderea pacienților bacteriologic pozitivi s-a redus nesemnificativ: în mun. Chișinău a scăzut de la 66,2% în anul 2011 la 53,6% în 2015. În Republica Moldova a rămas la același nivel: 68,9% în 2011 și 68,7% în 2015.

Ponderea cazurilor diagnosticate post-mortem în mun. Chișinău a crescut considerabil (de 2 ori): de la 15,2% în 2011 la 26,8% în 2015, iar în Republica Moldova a rămas la același nivel: 15,2% în anul 2011 și 13,3% în 2015. Ponderea infecției HIV la pacienții decedați s-a majorat de la 11,9% în 2011 la 16,1% în 2015, dar mai evident în întreaga republică – 15,4% în anul 2011 și 20,7% în 2015 [1].

Comparând distribuția cazurilor pe sexe, s-a constatat că în lotul de studiu au predominat bărbații: 85,18±6,83% versus 14,81±6,83% femei (p<0,001), raportul bărbați:femei constituind 6,7:1,0. Pe grupe

de vârstă au prevalat persoanele tinere (18-44 de ani) – 62,96±9,29% vs 37,04±9,29% persoane de vârstă mai înaintată ( $p < 0,001$ ). Pe medii de reședință s-a constatat o predominare semnificativă a pacienților din mediul urban față de cei din mediul rural (66,67±9,07% vs 33,33±9,07%,  $p < 0,001$ ).

Evaluând statutul socioeconomic al pacienților, s-a consemnat că persoanele neangajate, deci fără poliță de asistență medicală obligatorie și fără posibilitate de asistență socială, au constituit 88,89±6,05% (24), iar câte un pacient angajat, pensionat, student au constituit 3,71±3,64%. Referitor la nivelul de studii, s-a demonstrat că o treime din pacienți au avut doar nivelul primar absolvit (10 persoane sau 37,04±9,29%), urmat de nivelul secundar complet (9 sau 33,33±9,07%), mediu specializat (3 sau 11,11±6,05%) și superior (2 sau 7,41±5,41%). Nu au posedat niciun nivel de studii 3 (11,11±6,05%) pacienți.

Condiții de viață nesatisfăcătoare au fost stabilite la 20 (74,07%±8,43%) de pacienți, iar condiții de pauperitate maximă asociate lipsei locului de trai au fost identificate la 7 (25,92±8,43%) bolnavi. Istoric de migrație de mai mult de 3 luni în ultimele 12 luni au avut 2 (7,41±5,41%) pacienți, iar istoric de detenție – 3 (11,11±6,05%).

Din focar de TB recunoscut au provenit 3 (11,11±6,05%) pacienți. La 2 (7,41±5,41%) pacienți, în focarul infecțios creat de aceștia au fost identificați minori. Fumătorii activi au constituit 92,95±5,04% (25), consumatorii cronici de alcool și persoanele cu alcoolism cronic – 25,93±8,43% (7). Nu au fost identificate alte vicii sociale cu impact morbid.

Statutul HIV pozitiv a fost identificat la 6 (22,22±8,01%) persoane, inclusiv un caz fără loc de trai. Bolnavii comorbizi au constituit 44,44±9,56% (12). Rezultatele sunt expuse în *tabelul 1*.

**Tabelul 1**

*Apartenența la grupuri cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză*

Grupuri de risc	n = 27	
	n	P ± ES %
Sexul masculin	23	85,18±6,83
Reședința urbană	18	66,67±9,07
Fără loc de trai	7	25,92±8,43
Vârsta sub 44 de ani	17	62,96±9,29
Statut educațional jos (primar și fără studii)	13	48,14±9,62
Defavorizat (neangajat, student, pensionat)	26	96,29±3,63
Migranți	2	7,41±5,41
Istoric de detenție	3	11,11±6,05
Fumători	25	92,95±5,04
Alcoolism cronic	7	25,93±8,43
Comorbizi	12	44,00±4,44
Contact TB	3	11,11±6,05

Notă. P – probabilitatea, ES – eroarea-standard.

Sinteza rezumativă a particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale pacienților decedați prin tuberculoza pulmonară a demonstrat că au predominat persoanele de sex masculin și vârsta tânără, cu statut economic precar de persoană neangajată, cu deprinderi nocive (consum de alcool și tutun). Pacienții comorbizi au constituit ½ din lot, inclusiv fiecare al doilea cu statut HIV pozitiv.

Analizând în ansamblu particularitățile de depistare și spectrul clinic, am stabilit că modalitatea de depistare tardivă de către medicul de familie, expresivitatea crescută a componentelor sindromului de intoxicație și celui bronhopulmonar: scăderea în greutate – 100%, cașexia – 21 (77,78±8,01%), inapetența – 100%, tusea – 100%, dispnea – 25 (92,59±5,04%), hemoptizia – 2 (7,41±5,04%) au definit particularitățile clinice ale bolnavilor decedați.

Din analiza caracteristicilor microbiologice rezultă că o treime din pacienți au fost microscopic pozitivi la colorația Ziehl Neelson, GeneXpert MTB/Rif pozitiv și sensibil au avut 11 (40,74±9,45%) pacienți, iar pozitiv și rezistent – 5 (18,51±7,47%) bolnavi. La ceilalți, examinarea microbiologică a sputei nu a fost efectuată, pe motiv de incapacități fizice de a colecta sputa și survenire timpurie a decesului. Rezultatele sunt relatate în *tabelul 2*.

**Tabelul 2**

*Particularitățile microbiologice*

Rezultat pozitiv	n = 27	
	n	P ± ES %
Microscopia optică	9	33,33±9,07
GeneXpert pozitiv sensibil rifampicină	11	40,74±9,45
GeneXpert pozitiv rezistent rifampicină	5	18,51±7,47
Al culturii LJ	6	22,22±8,01
Inclusiv TB-MDR stabilită la TSM	5	18,52±7,48

Notă. LJ – cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen, TSM – test de sensibilitate la medicamentele antituberculoase de linia 1-a, P – probabilitatea, ES – eroarea-standard.

Majoritatea pacienților selectați (22 cazuri, 81,48±6,84%) au inițiat tratamentul standardizat pentru tipul de caz nou sensibil la preparatele de linia 1. Fiecare al cincilea a fost transferat la regimul pentru TB-MDR. Reacții adverse s-au constatat (doar) la un pacient. Decesul a survenit în medie peste 64 de zile de la administrarea tratamentului antituberculos. O treime din pacienți au decedat în primele două săptămâni. Rezultatele sunt expuse în *tabelul 3*.

**Tabelul 3**

Particularitățile terapeutice și rezultatele tratamentului antituberculos

Tipul de tratament și rezultatul acestuia	n = 27	
	n	P ± ES %
Tratament „caz nou” standardizat	22	81,48±6,84
Tratament DOTS Plus	5	18,51±7,47
Reacții adverse	1	3,71±3,63
Deces până la un an	15	55,55±9,56
Deces până la 15 zile	9	33,33±9,29
Durata medie a bolii până la deces, zile	64,67±47,37	
Minim/maxim, zile	1-188	

Notă. P – probabilitatea, ES – eroarea-standard.

Prin expertiza anatomopatologică s-a constatat proces pulmonar extins în majoritatea covârșitoare a cazurilor de deces – 25 (92,95±5,04%). Tuberculoză localizată în ambii plămâni s-a determinat în 23 (85,18±6,83%) de cazuri. Distrucții pulmonare au fost prezente în 22 (81,48±7,45%) cazuri și leziuni infiltrative de diseminare canaliculară – 24 (88,88±6,05%), inclusiv hematogenă în 6 (22,22±8,01%) cazuri. Rezultatele sunt expuse în tabelul 4.

**Tabelul 4**

Aspecte morfopatologice caracteristice și formele clinico-radiologice diagnosticate

Semne radiologice	n = 27	
	n	P ± ES %
Mai puțin de 3 segmente	2	7,41±5,04
Mai mult de 3 segmente	25	92,95±5,04
Unilateral	2	7,41±5,04
Bilateral	23	85,18±6,83
Distrucție	22	81,48±7,45
Diseminare	24	88,88±6,05
<i>Formele clinico-radiologice</i>		
• TB infiltrativă	16	59,25±9,45
• TB fibrocavitară	5	18,52±7,46
• TB diseminată	4	14,81±6,83
• TB generalizată	2	7,41±5,04
<i>Tip de depistare</i>		
• Depistat tardiv	20	74,07±8,43
• Depistat întârziat	7	25,92±8,43

Notă. P – probabilitatea, ES – eroarea-standard.

Fiecare al patrulea pacient cu forme de tuberculoză pulmonară cu distrucție a fost depistat întârziat. Majoritatea pacienților (20 sau 74,07±8,43%) au fost depistați cu tuberculoză cronică în faza de acutizare a procesului inflamator specific.

La examinarea morfopatologică a evaluării necroptice s-a constatat tuberculoză pulmonară infiltrativă de tip PC în 7 (25,93±8,43%) cazuri, tuberculoză pulmonară fibrocavitară evoluată acut în PC în 5 (18,51±7,45%) cazuri, tuberculoză diseminată acută evoluată cu PC – 4 (14,81±6,83), tuberculoză generalizată cu PC – 2 (7,41±5,04%) cazuri. Tuberculoza pulmonară asociată pneumoniei comunitare cu evoluție severă s-a constatat în 7 (25,92±8,43%) cazuri.

Pacienții întregului lot de studiu au suportat complicații ale tuberculozei, ulterior devenite patologii asociate tuberculozei. Aderențele pleurale (postinflamatorii) și fibrotoracele au fost prezente la o treime din bolnavi. Epanșamentele pleurale (pleurezie, pneumotorax) s-au identificat în 7 (30,43%) cazuri. Pacienții cu fibroză pulmonară, cord pulmonar cronic și hemoptizie au avut o pondere mai mică. Atenționăm asupra faptului că hemoptizia nu a reprezentat o cauză de deces la pacienții cercetați. Rezultatele sunt expuse în tabelul 5.

**Tabelul 5**

Complicațiile și cauzele de deces al bolnavilor cercetați

Complicații	n = 27	
	n	P ± ES %
Aderențe pleurale, fibrotorace	10	37,03±9,29
Prelurezie	3	11,11±6,05
Pneumotorace	4	14,81±6,83
Hemoptizie	1	3,71±3,63
Cord pulmonar cronic	2	7,46±5,04
Fibroză pulmonară, emfizem pulmonar	3	11,11±6,05
<i>Cauze de deces</i>		
Edem pulmonar	20	74,07±8,43
Insuficiență cardiorespiratorie	4	14,81±6,83
Insuficiență cardiacă	2	7,46±5,04
Insuficiență hepatică de cauză cirotică sau hepatică	8	29,63±8,78
Hemoragie digestivă superioară	1	3,71±3,63
Pancreatită necrotică	6	22,22±8,01
Coagulare intravasculară diseminată	11	40,74±9,45
Distrofia proteică a organelor interne	26	96,29±1,21

Notă. P – probabilitatea, ES – eroare-standard.

Cauzele imediate ale decesului au fost: edemul pulmonar la două treimi din bolnavi – 20 (74,07±8,43%) de cazuri, coagulare intravasculară diseminată – 11 (40,74±9,45%) cazuri, insuficiență hepatică de cauză cirotică – 8 (29,63±8,78%) cazuri. În cazuri unice, decesul a avut loc doar prin una din complicațiile: insuficiență cardiorespiratorie, cardiacă, hemoragie digestivă superioară asociată, reacții adverse, pancreatită necrotică. La majoritatea pacienților – 26 (96,29±1,21%) – a fost prezentă distrofia proteică (ireversibilă) a organelor interne ca urmare a intoxicației tuberculoase (severe).

## Concluzii

1. Decesele prin tuberculoză pulmonară survin mai frecvent la persoanele de sex masculin și la o vârstă tânără, cu statut socioeconomic precar de persoană neangajată, cu deprinderi nocive (consum de alcool și tutun).

2. Pacienții comorbizi au constituit ½ din lot, inclusiv fiecare al doilea fiind HIV pozitiv.

3. Depistarea formelor de tuberculoză pulmonară gravă cu evoluție acută sau cronicizată la 2/3 de pacienți a fost făcută tardiv.

4. Fiecare al treilea pacient din lotul în studiu a fost pozitiv la examenul microscopic, iar fiecare al cincilea suferea de TB-MDR.

5. Decesul prin tuberculoză a avut loc la două săptămâni de la spitalizare la fiecare al treilea pacient și până la 12 luni de la debutul bolii – la fiecare al doilea bolnav.

2. C.H. Lin, C.J. Lin, Y.W. Kuo. et al. *Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes*. In: BMC Infectious diseases, 2014, nr. 14, p. 5.
3. Danciu M. ș. a. *Atlas de morfopatologie*. Iași, 2015.
4. R.A. Naini, A. Moghtaderi, M. Metanat et al. *Factors associated with mortality in tuberculosis patients*. In: J. Respir. Med. Sciences, 2013, nr. 18(1), p. 52-55.
5. World Health Organization. *End TB Strategy*. Geneva, 2014.
6. World Health Organization. *Global tuberculosis report*. Geneva, 2016.

### Bibliografie

1. *Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2014-2015*. Centrul Național de Management în Sănătate. Chișinău, 2015.

Prezentat la 10.11.2016

**Evelina Lesnic,**

dr. șt. med., asistent universitar,  
IP UMSF Nicolae Testemițanu,  
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md



### DIN ÎNȚELEPCIUNEA TIMPURILOR

- *Nefericirea este o boală molipsitoare.*  
(Martha Graham)
- *Boala este încălcarea legilor naturii.*  
(Charles Simmons)
- *Fericirea este ceva care se multiplică atunci când este împărțit.*  
(Paulo Coelho)
- *Un nume curat – iată care este țărâna cea mai ușoară pe pieptul celui coborât în pământ.*  
(Grigore Vieru)
- *Boala trupului e terapie pentru minte.*  
(Proverb basc)
- *Mori bărbătește! Nu da șpagă doctorului!*  
(Dragan Rajicic)
- *Vorba doctorului: “Slăbește și te vei întări!”*  
(Valeriu Butulescu)
- *Dragostea este cea mai sănătoasă boală.*  
(Euripide)