

Ghid pentru managementul cazurilor de TB la copii

Autori:

Dr. Marilena Umbrița Crișan

Dr. Elena Barbu

Consultant Organizația Mondială a Sănătății – Mauro Occhi

Cuprins

Abrevieri	5
Cuvânt înainte	7
I Diagnosticul tuberculozei la copil	8
1.1 Contextul epidemiologic	8
1.2 Manifestări clinice sugestive.....	9
1.3 Testul cutanat la tuberculină (TCT)	9
<i>Testele IGRAs</i>	11
1.4. Examenul bacteriologic	11
1.5 Modificările radiologice sugestive pentru tuberculoza copilului	15
1.6. Teste complementare pentru tuberculoza pulmonară/extrapulmonară	16
II Algoritm de diagnostic în tuberculoza copilului	18
III Forme clinice de tuberculoză ale copilului	21
3.1 Definiții	21
3.2. Infecția tuberculoasă latentă (Primoinfecția ocultă)	21
3.3 Primoinfecția tuberculoasă manifestă benignă.....	24
3.4 Primoinfecția cu complicații benigne	24
3.5 Primoinfecția cu complicații grave	25
3.6 Meningita tuberculoasă (meningoencefalita tuberculoasă).....	26
3.7 Tuberculoza extrapulmonară.....	27
IV Tuberculoza și infecția HIV/SIDA la copil	30
4.1 Diagnostic	30
4.2 Prevenția tuberculozei copilului infectat HIV.....	30
V Tratamentul tuberculozei la copil.....	34
5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile	34
5.1.1 <i>Obiectivele tratamentului tuberculozei copilului</i>	34
5. 1.2. <i>Medicamente antituberculoase de prima linie</i>	34
5.1.3. <i>Regimuri terapeutice recomandate:</i>	35
5.1.4 <i>Tratamentul adjuvant în tuberculoza copilului</i>	36
5.1.5 <i>Tratamentul unor forme de tuberculoză extrapulmonară la copil</i>	37
5.1.6 <i>Tratamentul anti-tuberculos în situații speciale</i>	37
5.1.7 <i>Managementul reacțiilor adverse la medicația anti-tuberculoasă de linia I</i>	39
5.1.8 <i>Monitorizarea tratamentului anti-TB</i>	39

5.1.9 Evaluarea rezultatului tratamentului	39
5.1.10 Spitalizarea	39
5.2.Tratamentul tuberculozei rezistente (TB DR).....	40
5.2.1 Medicamentele antituberculoase de linia a II-a și dozele acestora.....	40
5.2.2 Managementul reacțiilor adverse	43
5.3 Dispensarizarea	44
5.4 Metodologia DOTS. Consilierea.....	44
VI Managementul cazurilor de tuberculoză.....	45
VII Controlul infecției tuberculoase	48
7.1. Profilaxia vaccinală BCG.....	48
7.2. Profilaxia medicamentoasă	51
7.3 Controlul infecției tuberculoase în unitățile sanitare	53
7.4. Ancheta epidemiologică.....	54
7.5. Educația pacientului cu tuberculoză	56
BIBLIOGRAFIE.....	58
Anexe	59
Anexa 1 - Efectuarea și interpretarea testului la tuberculină	59
Anexa 2 - Recoltarea produselor biologice (Ghid metodologic-2015).....	61
Anexa 3 – Diagnosticul de laborator al tuberculozei	65
Anexa 4 - Diagnosticul diferențial al opacităților hilare (după Ghidul 2006)	68
Anexa 5 - Investigații în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare la copil.....	69
Anexa 6 - Diagnosticul diferențial al meningitelor cu lichid clar	70
Anexa 7 - Diagnosticul diferențial al pleureziei cu exudat	71
Anexa 8 - Medicamentele anti-tuberculoase de prima linie, forme de prezentare, cale de administrare, reacții adverse, interacțiunea medicamentoasă, formule pediatrice combinate	72
Anexa 9 - Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I și managementul lor	74
Anexa 10 - Reacțiile adverse ale medicației antituberculoase și managementul lor.....	75
Anexa 10-b - Noua clasificare OMS (aprilie 2016) a medicamentelor de linia a doua	78
Anexa 11 - Fișa de tratament a tuberculozei.....	79
Anexa 12 – Fișa de evaluare a tratamentului	80
Anexa 13 - Fișa de tratament pentru cazul cu MDR TB.....	81
Anexa 14 – Circuitul informațional RAPI	82
Anexa 15 - Fișa de monitorizare MDR.....	83
Anexa 16 – Anunțarea cazului de tuberculoză.....	84
Anexa 17 – Fișa de declarare a cazului TB.....	86

Anexa 18 – Fișa anunțării înfirmării din spital	87
Anexa 19 – Fișa anunțării decesului în spital	88
Anexa 20 - Fișa de transfer a cazului TB.....	89
Anexa 21 - Fișa de chimioprofilaxie.....	90
Anexa 22 – Fișa pentru ancheta epidemiologică	91

Abrevieri

ABG – Antibigramă
ADA - Adenozin deaminază
AINS - Antiinflamatoarele nesteroidiene
AK - Amikacină
ARV - Antiretroviral
ART - Tratament antiretroviral
AST - Aminotransferaza aspartat (transaminaza glutamică oxaloacetică)
ATI – Anestezie terapie intensivă
BAAR - Bacili acid-alcool-rezistenți
BCG – Vaccin antituberculos
BK – Bacilul Koch
CFZ - Clofazimină
CLR - Claritromicină
CNSCBT - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile
CPM - Capreomicină
CS - Cicloserină
CT – Computer tomograf
CT–HR - tomograf computerizat de rezoluție înaltă
Dg - Diagnostic
DOT - Tratament direct observat
DPF - Dispensar de Pneumoftiziologie
DSPJ - Direcția de Sănătate Publică Județeană
DSPMB - Direcția de Sănătate Publică a Municipiului București
E - Etambutol
ECDC – Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Cronice
EDTA - Acid etilen-diamino-tetra-acetic
ETM - Etionamidă
FID - Fibroză interstițială difuză
FQ - Fluorochiulinolonă
H - Isoniazidă
HIV - Virusul imunodeficienței umane
HTP – Hipertensiune arterială pulmonară
IGRAs - Teste de detectare a interferonului gama
INSP – Institutul Național de Sănătate Publică
IP - Inhibitori ai proteazei
IRIS - Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună
ITBL - Infecția tuberculoasă latentă
KM - Kanamicină
LBA – Lavaj bronho-alveolar
LCR – Lichid cefalorahidian
LDH - Lactat dehidrogenază
LES – Lupus eritematos sistemic
LJ - Mediul de cultură Lowenstein Jensen
LNR - Laborator Național de Referință

LPA - Line Probe Assay (metodă de hibridizare pe suport de nitroceluloză)
Mt - Mycobacterium tuberculosis
NPI – Neuropsihiatrie infantilă
NTB - Micobacterii atipice
NTM - Micobacterii non-tuberculoase
OFX - Ofloxacină
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PAS – Acid Para-aminosalicylic
PCR - Reacția de polimerizare în lanț
PF - Pneumoftiziologie
PMN - Polimorfonucleare
PNPSCT - Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei
PPD - Derivat proteic purificat (tuberculina)
PTM - Protionamidă
QFT – Test Quantiferon
R - Rifampicină
RAA – Reumatism articular acut
RAI – Riscul anual de infecție
RFB - Rifabutină
RMN – Rezonanță magnetică nucleară
RMP - Rifampicină
S - Streptomycină
SIDA - Sindromul imunodeficienței umane dobândite
TB - Tuberculoză
TBP - TB pulmonară
TBEP - TB extrapulmonară
TB/HIV - TB și coinfecție HIV
TB DR - TB cu germeni rezistenți
TB DS - TB cu germeni chimiosensibili
TB MDR - TB cu microorganisme rezistente cel puțin la H și R
TB XDR - TB cu rezistență cel puțin la H, R, Q și injectabil de linia a II-a
TCT - Test cutanat la tuberculină
THA - Thionamida
THZ - Thiocetazonă
TPI - Terapie preventivă cu izoniazidă
TSH - Hormonul de stimulare tiroidiană
TZD - Terizidonă
UATM – Unitatea de Asistență Tehnică și Management
UV – Radiație ultra-violet
WHO – Organizația Mondială a Sănătății
Z - Pirazinamidă

Cuvânt înainte

În România, tuberculoza reprezintă o problemă importantă de sănătate publică. Incidența globală, deși în scădere continuă începând cu 2002 și până în prezent, rămâne cea mai ridicată din Uniunea Europeană.

Tuberculoza copilului, deși urmează trendul descendent al incidenței globale, înregistrează aproximativ 600 de cazuri anual. Diagnosticul este laborios din cauza dificultăților legate de obținerea specimenului necesar examenului bacteriologic, specificității joase a examenului radiologic, limitelelor testului cutanat la tuberculină. Din acest punct de vedere, ne confruntăm încă cu supradiagnostic sau subdiagnostic. Perioada îndelungată a tratamentului, formulele pediatrice și datele de farmacocinetică puține sunt câteva din elementele care afectează încă complianța la tratament.

Posibilitățile moderne imagistice (CT, CT-HR, RMN), accesul, acolo unde se impune, la testul Quantiferon, utilizarea mediilor de cultură lichide precum și a metodelor moleculare în diagnosticul bacteriologic, prezența unor combinații medicamentoase pediatrice mai ușor de adaptat greutății corporale a copilului sunt câteva din elementele care aduc un plus în diagnosticul și tratamentul actual al tuberculozei copilului. Aceste motive ne-au determinat să inițiem reactualizarea ghidului pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copil editat în 2006 , care rămâne o lucrare de referință în domeniul tuberculozei copilului.

Sperăm că această lucrare să ofere rețelei de pneumologie informațiile necesare stabilirii diagnosticului, tratamentului și managementului tuberculozei copilului.

I Diagnosticul tuberculozei la copil

În practică, problema diagnosticului tuberculozei copilului se pune de obicei în două circumstanțe:

- copii cu simptome respiratorii cronice ridicând suspiciunea etiologiei tuberculoase
- copii contacți cu bolnavi de tuberculoză .

Elementele necesare stabilirii diagnosticului tuberculozei la copil

- context epidemiologic;
- manifestări clinice;
- TCT /IGRAs
- examen imagistic;
- examen bacteriologic;
- teste de laborator și investigații suplimentare;

1.1 Contextul epidemiologic

- Contactul de tuberculoză este persoana *care stă în apropierea unui bolnav cu tuberculoză la distanța necesară unei conversații pe o durată de minim 4 ore într-o zi.*

Contactul intradomiciliar:

Adulții bolnavi pot fi: părinții, alți membri ai familiei, alte persoane care îngrijesc copilul.

Factori de risc:

- vârsta mică (sugarii și copiii sub 5 ani în primul an de la expunere/infecție)
- copil mic cu intercurențe respiratorii frecvente/stări patologice asociate (diabet zaharat, neoplazii, malnutriție protein-calorică, insuficiență renală)/simptome respiratorii sugestive tuberculozei
- copilul cu HIV (necesitând și verificarea coexistenței TB), boli imunosupresive
- copil contact cu bolnavul sursă cu tuberculoză pulmonară intens baciliferă
- intimitatea, intensitatea și durata contactului cu bolnavul caz index cu tuberculoză
- copil contact cu pacient suspect/confirmit cu tuberculoză rezistentă/MDR
- copii expuși adulților din categoriile considerate la risc (condiții socio-economice precare, consum excesiv de alcool, consum de droguri)
- copii instituționalizați

Contactul extradomiciliar:

Este definit ca fiind reprezentat de persoana care a avut contact cu copilul mai mult de patru ore/zi în ultimele 3 luni anterioare diagnosticului. Adeseori, sursa poate fi adultul cu tuberculoză din colectivitatea frecventată de copil.

Indiferent de relația intra/extradomiciliară a copilului cu bolnavul caz index cu tuberculoză, acesta trebuie investigat în cadrul Anchetei Epidemiologice.

În zonele cu prevalență crescută HIV toți contacții intradomiciliari/apropiați ai cazului index cu TB vor fi consiliați și testați HIV.

În zonele cu prevalență medie/joasă HIV toți contacții intradomiciliari/apropiați ai cazului index, contacți cu simptome sugestive de tuberculoză, pot fi consiliați și testați HIV.

1.2 Manifestări clinice sugestive

În tuberculoză simptomatologia pulmonară este nespecifică și dificil de diferențiat de cea din infecțiile respiratorii non-tuberculoase. Simptomele se instalează progresiv, durează mai mult de 3-4 săptămâni și nu cedează la medicația nespecifică.

Modificări clinice comune:

- tuse persistentă de peste trei săptămâni (fără altă etiologie confirmată/cu răspuns terapeutic nesatisfăcător la antibioterapia administrată)
- scădere ponderală importantă
- sindrom febril (subfebril) prelungit
- inapetență/astenie/diminuarea activității de joacă
- sugarul/copilul mic care prezintă semne ale compresiei ganglio-bronșice, hepatosplenomegalie, convulsii sau alte semne meningo-encefalitice sugestive diseminărilor miliare

La copiii mari și în funcție de forma de tuberculoză pot fi prezente și alte simptome: hemoptizia, junghiul toracic, dispneea.

În majoritatea cazurilor **examenul fizic pulmonar** este nespecific. În funcție de vârsta copilului și de gravitatea leziunilor bronșice/parenchimotoase pot fi puse în evidență: semne de condensare (modificări percutorii și stetacustice sugestive proceselor de condensare), emfizem obstructiv, revărsat pleural, stenoze bronșice, detresă respiratorie.

Uneori examenul fizic pulmonar este normal, deși radiografia pulmonară evidențiază prezența leziunilor sugestive primoinfecției (discordanța radio-clinică).

Modificările clinice în tuberculoza extrapulmonară interesează organele și aparatele afectate:

- tumefierea ganglionilor (mai frecvent latero-cervicali) cu adenomegalii confluențe, trenante care pot fistuliza
- deformări ale coloanei vertebrale: gibus, cifoscolioză (în special la copiii mari)
- sindrom meningo-encefalitic cu instalare bruscă și risc sechelar/vital mai ales în depistarea tardivă (cel mai frecvent la sugar și copilul mic)
- prezența exudatului pleural/pericardic/ascită (de obicei nedureroasă)
- tumefierea articulară, fără semne celsiene la nivelul unei articulații mari. Poate genera impotență funcțională și sechele motorii, mai ales în depistarea tardivă.

Apariția eritemului nodos, kerato-conjunctivitei flictenulare sau a tuberculilor coroidieni ridică suspiciunea etiologiei tuberculoase indiferent de vârsta copilului.

Aspectele clinice trebuie încadrate în contextul epidemiologic și coroborate cu celelalte elemente de diagnostic ale tuberculozei.

1.3 Testul cutanat la tuberculină (TCT)

Reprezintă metoda convențională curentă de evidențiere a infecției cu Mt într-un organism. Se efectuează prin intradermoreacția după metoda Mantoux și constă în injectarea unei cantități de antigene din Mt (derivat de proteină purificată – PPD - din tuberculina brută). Aceasta produce la locul injectării o reacție inflamatorie în cazul în care organismul este infectat cu Mt. Testul este standardizat pentru fiecare țară,

utilizând 5 UI/0,1 ml de PPD-S sau 2 UI/0,1 ml de PPD RT 23, ambele determinând răspunsuri similare la copiii infectați cu Mt.

Reacția relevă hiperreactivitatea tuberculinică (hiperreactivitate de tip întârziat) evidențiată în 6-8 săptămâni (excepțional în 3 luni) de la momentul infectării inițiale și care uneori se păstrează toată viața. Testul cutanat la tuberculină măsoară răspunsul imun și nu prezența/absența Mt în organism.

Reacția pozitivă

Este considerată indurația dermică ≥ 10 mm la locul inoculării, care apare până la 72 ore de la injectare. Ea poate semnifica nu numai infecția cu Mt, dar și cu M. bovis vaccinal sau natural.

Interpretarea testului cutanat la 2 și 5 U.I. PPD:

- Reacția ≤ 9 mm semnifică alergie post-vaccinală BCG în primii ani după naștere sau infecție cu micobacterii netuberculoase (excepție: copilul infectat cu HIV/tratamentul cu anti alfa TNF);
- Reacția moderată, de 10-14 mm, sugerează infecția naturală cu Mt;
- Reacția intensă, peste 15 mm (hiperergia), semnifică infecția cu Mt, nu neapărat tuberculoză activă, probabil risc crescut de evolutivitate lezională.

Reacții fals-pozitive:

- vaccinarea BCG
- tehnică/interpretarea incorectă a TCT
- copil alergic la proteine
- infecțiile cu mycobacterii atipice
- efect booster
- tuberculină inactivată prin depozitare.

Reacția pozitivă la tuberculină este marker al infecției tuberculoase, fără corelație cu tuberculoza activă.

Reacția negativă sugerează:

- lipsa infecției organismului testat
- organismul este infectat și se află în faza ante-alergică (dacă există suspiciunea unei tuberculoze, testarea se poate repeta la 6-8 săptămâni)
- infecția există, dar testul s-a efectuat în timpul sau imediat după o boală anergizantă;
- negativarea unei reacții Mantoux anterior pozitive spontan sau după tratament.

Reacții fals-negative:

- forme severe de tuberculoză la sugar și copilul mic
- infecție HIV, infecții virale (varicelă, rujeolă)
- medicație imunosupresivă (corticoizi , anti alfa TNF)
- afecțiuni limfatice: limfom Hodgkin/ non-Hodgkin, leucemie, sarcoidoză
- imunodeficiență primară
- vaccinări recente cu virusuri vii
- malnutriție/hipoproteinemie
- stare de șoc
- tuberculina inactivată prin depozitare și utilizare improprie
- tehnică/citire incorectă.

TCT negativ nu exclude diagnosticul de tuberculoză.

Contraindicații: în principal TCT nu are contraindicații.

Se recomandă amânarea în următoarele situații:

- stare febrilă/boală acută
- boli eruptive
- tratament cu corticosteroizi.

Incidente/accidente mai frecvent întâlnite: edem marcat, inflamație prin introducerea subcutanată a tuberculei.

Toți copiii seropozitivi HIV vor efectua TCT.

Administrarea, citirea TCT sunt redate în Anexa 1.

Testele IGRAs

IGRAs utilizează proteine specifice Mt: ESAT 6 și CTP 10 codificate de gene situate la nivelul secvenței RD-1 din genomul Mt.

Rezultatele posibile sunt: - pozitiv, negativ sau nedeterminant pentru Quantiferon-TB

- pozitiv, negativ, la limită și nedeterminant pentru T-Spot. TB.

- În România testele Interferon Gamma Releasing Assays (IGRAs) sunt reprezentate de Quantiferon-TB (Cellestis). Este un test modern care detectează imunitatea mediată celular și este utilizat în diagnosticul infecției tuberculoase latente.
- Comparativ cu testul cutanat la tuberculină, acest test poate diferenția între rezultatul TCT fals pozitiv, urmare a vaccinării BCG și infecția actuală cu Mt precum și între infecția cu Mt și Mycobacterii netuberculoase.
- Nu permit diferențierea infecției tuberculoase de tuberculoza boală, determinând dificultăți în interpretarea și monitorizarea cazurilor cu rezultate discordante: IGRAs pozitiv - TCT negativ

Recomandări: Se pot efectua în aceeași zi cu TCT/la citirea TCT/la 3 luni de la efectuarea TCT

Limite: - nu este recomandat în evaluarea tratamentului ITBL

- un test negativ nu se repetă

- nu este recomandat copilului cu HIV-TB (rezultat nedeterminat)

Inconvenientul financiar este deosebit de important, fiind necesară stabilirea unor grupuri țintă cu risc crescut la tuberculoză.

De reținut:

- testele IGRAs nu înlocuiesc TCT ca investigație în diagnosticul ITBL sau în cel de tuberculoză, indiferent de statusul HIV.

1.4. Examenul bacteriologic

Deși dificil de efectuat la copil, identificarea Mt în examenul bacteriologic reprezintă standardul de aur al diagnosticului. Confirmarea nu depășește 10-15%, produsele biologice fiind nu doar mai greu de obținut dar și paucibacilare.

Efectuarea examenului bacteriologic la copil respectă aceleași procedee ca și la adult: modul de prelevare, transportul produselor recoltate, timpul scurs de la recoltare până la prelucrare al aspiratului/lavajului gastric, protocolul de instruire al copilului mare/cadrului mediu (Anexa 2).

Sputa emisă spontan

- Se recoltează în camera de recoltare sub stricta supraveghere a personalului medical, cu respectarea protocolului de recoltare și a măsurilor de control al infecției tuberculoase.
- Este recomandată copiilor mai mari de șase ani.

Sputa indusă:

- Recoltarea se face în camera de recoltare cu respectarea măsurilor de control al infecției tuberculoase.
- Metoda se utilizează la copiii mai mari de 6 ani, sub supravegherea personalului medical.
- Inducerea sputei prin nebulizarea soluției saline cu o concentrație de 6-10% este o metodă eficientă și bine tolerată. Sensibilitatea metodei este de 90%.

Copiii excluși acestui procedeu:

- Copiii intubați
- Copiii cu astm bronșic în exacerbare/criză de astm
- Copiii cu afecțiuni hemoragice/trombocitopenii.

Incidente/accidente:

- epistaxis
- wheezing.

Aspiratul gastric/lavajul gastric:

- Produsul se recoltează copiilor cu vârsta între 0-6 ani cu suspiciune de tuberculoză, în condiții de spitalizare, în două dimineți consecutive, cu pauză de cel puțin 4-6 ore de la ultima masă.
- Copiii cu trombocitopenie sunt excluși de la această procedură.
- Pe solicitarea examenului bacteriologic se completează obligatoriu ora recoltării pentru a putea fi prelucrat de personalul din laborator în maxim 4 ore de la recoltare.

Aspiratul bronșic / lavajul bronhoalveolar

- Se recoltează prin fibro- endoscopie bronșică, manevră cu indicație specială și mai puțin utilizată la copil. Confirmarea bacteriologică din lavajul bronhoalveolar nu este superioară aspiratului gastric (33-40%).

Aspirarea secrețiilor laringo-traheale

- Se efectuează copiilor care, deși au secreții, nu le pot expectora.
- Sensibilitatea metodei este de 30-33%.

Prelevarea prin biopsie și prelucrarea fragmentelor tisulare pentru investigația bacteriologică reprezintă metoda cu cea mai mare sensibilitate în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare (ajungând până la 80%, în adenopatiile mediastinale)

- Prelevarea se efectuează în soluții nesaline, contraindicată fiind utilizarea formolului sau al altor fixatori.
- Examinarea prelevatului biptic se face prin amprentare, triturare, însămânțare.

Produsele obținute **prin puncție**: lichid cefalorahidian/lichid pleural/lichid pericardic/lichid ascitic/lichid articular. Necesită tehnici și condiții speciale pentru prelucrare (Anexa 2).

Testele comerciale pentru sero-diagnostic nu se utilizează în diagnosticul tuberculozei copilului, indiferent de statusul HIV al acestuia.

Examenul microscopic de evidențiere a BK (colorația Ziehl Neelsen) în produse biologice și patologice este simplu, rapid și ieftin. Metoda microscopiei oferă avantaje epidemiologice prin detectarea surselor intens bacilifere, contagioase.

Rezultatul este pozitiv dacă produsul recoltat conține peste 5000 bacili/ml.

Dezavantaje:

- are sensibilitate redusă pentru produsele paucibacilare
- nu identifică tipul de mycobacterii
- nu identifică viabilitatea mycobacteriilor.

Rezultatul depinde de calitatea recoltării, experiența personalului din laborator și nivelul endemiei din teritoriul din care provine pacientul.

Prin comparație, microscopia cu fluorescență (auramină, rodamină) reduce timpul de examinare a frotiului și prezintă sensibilitate mai mare.

Un rezultat pozitiv al frotiului nu certifică tuberculoza. Un rezultat negativ al frotiului nu exclude tuberculoza activă.

Cultura BK este standardul de aur al diagnosticului. Are o sensibilitate mai mare decât microscopia. Deși majoritatea produselor sunt paucibacilare, permite genotiparea și testarea chimio-sensibilității. Rezultatul este pozitiv dacă sputa conține mai mult de 10 bacili/ml. Examinarea unui număr mai mare de probe din produsul examinat crește sensibilitatea metodei.

Dezavantajul major al examinării prin cultură pe **mediu solid** (cel mai utilizat este mediul Lowenstein-Jensen) este întârzierea rezultatelor (3-8 săptămâni). La copil, sensibilitatea culturii este aproximativ 30%. Utilizarea **mediilor lichide** scurtează mult timpul până la rezultat (1-2 săptămâni) și crește rata confirmării.

O singură cultură pozitivă, în coroborare cu elementele clinice și imagistice sugestive este suficientă pentru a susține diagnosticul de boală activă.

Microscopia pozitivă-cultura negativă se poate întâlni în următoarele situații:

- eliminarea de Mt morți după tratamentul antituberculos
- tehnica de decontaminare prea agresivă care alterează viabilitatea Mt
- medii de cultură necorespunzătoare, de calitate necontrolată
- deficiențe de recoltare, păstrare și transport ale produselor biologice.

Cultivarea pe mediu lichid constituie actualul standard de aur al diagnosticului tuberculozei copilului. Rezultatele sunt obținute mai repede și cu o creștere a pozitivității cu 10% față de cultivarea pe mediu solid. OMS recomandă utilizarea acestora pentru cultivare, alături de testele imunocromatografice pentru identificarea Mt dar și pentru antibiograma rapidă. Cultivarea simultană pe mediu solid/mediu lichid în sistem automat permite creșterea tulpinilor cu exigențe nutritive particulare în cel puțin unul dintre medii.

Sistemul **BACTEC MGIT 960** (actualul standard) utilizează mediul lichid Middelbrook 7H9 modificat. Se bazează pe principiul fluorometric pentru a evidenția scăderea concentrației oxigenului din mediul de cultură, eliminând dezavantajul radiometric al altor sisteme. Fluorescența este măsurată automat, fiind evidențiată prin iluminarea cu raze ultraviolete. Sistemul permite și testarea sensibilității la antibioticele antituberculoase a tulpinilor de Mt. izolate.

Versa TREK este alt sistem de cultivare în mediu lichid Middlebrook 7H9 modificat, complet automatizat. Măsoară scăderea concentrației de oxigen datorată metabolismului microbial și modificarea presiunii parțiale a bioxidului de carbon și azotului din mediul de cultură. Permite și testarea sensibilității la antibioticele antituberculoase a tulpinilor de Mt. izolate.

Pentru ambele sisteme de cultivare este necesară suplimentarea mediului de cultură cu factori de creștere pentru mycobacterii și antibiotice care să limiteze contaminarea cu floră cu creștere rapidă.

Complexă și costisitoare, cultura în mediu lichid necesită personal instruit. Este o metodă calitativă (nu oferă informații asupra numărului de colonii) și are o rată mai mare de contaminare decât cultura în mediu solid.

Etapele de identificare după creșterea microbiană sunt:

- confirmarea microscopică a prezenței BAAR (colorația Ziehl-Neelsen)
- confirmarea apartenenței Mycobacteriilor izolate la Complexul Mt utilizând teste rapide - imunocromatografice sau teste de biologie moleculară
- testarea sensibilității la medicația antituberculoasă (antibiograma).

Metoda culturii în mediu lichid este indicată pentru diagnostic în următoarele situații:

- copil cu suspiciune de tuberculoză
- copil infectat HIV suspect de tuberculoză
- copil contact cu sursa – caz index cu tuberculoză rezistență/MDR.

Din fiecare produs recoltat se recomandă a se efectua examen microscopic, cultura în mediu lichid și solid. Pentru culturile pozitive se efectuează și antibiograma (ABG de linia I sau de linia I și II la suspiciunea de TB-MDR). La eșantioanele prelucrate care indică modificări sugestive pentru rezistență la R se efectuează testele moleculare (GeneXpert MTB/Rif) respectiv rezistență R și H (GenoTypeMTBDR plus).

Testele de sensibilitate sunt obligatorii pentru toate cazurile de tuberculoză confirmate în cultură. Antibiogramele serie lungă pentru medicația de linia II se efectuează la LNR.

Din prima cultură pozitivă a unui caz cu suspiciune de TB-MDR/XDR se va efectua antibiograma la medicamentele de linia a II-a în LNR. Se repetă ABG pentru culturile pozitive la T4.

Metode rapide de identificare a Mycobacteriilor

- a) **Metodele de amplificare** ale acizilor nucleici utilizează tehnica PCR. Acuratețea și sensibilitatea lor diferă în funcție de secvența genomică pe care o vizează precum și de produsul prelucrat. Cele mai cunoscute sunt: GenProbe și Amplicor dar nu pot diferenția speciile din cadrul Complexului Mycobacterium tuberculosis. Sensibilitatea este de 92% iar specificitatea de 99%.

Limite: - nu identifică culturile mixte

- nu discriminează între speciile Complexului Mycobacterium tuberculosis.

b) **Metode de amplificare genică în lanț și hibridizare liniară**

Reduc timpul de confirmare al tuberculozei/TB-MDR la 24-48 de ore. Aprobate de OMS în 2008 pentru detectarea TB-MDR la cazurile pozitive în microscopie sau doar în cultură, nu înlocuiesc metodele actuale standardizate pentru detectarea Complexului Mt și nici a profilului de rezistență, ci doar completează prin diagnosticul precoce.

1) Reacția de **amplificare în lanț în timp real**, cantitativ, măsoară amplificarea PCR în timp real fiind utilizată în: genotipare, detecția germenilor patogeni, validarea țintei medicamentelor.

Din acest grup face parte **GeneXpert MTB/Rif** care detectează simultan atât Complexul Mt cât și rezistența la Rifampicină. Este un sistem închis, complet automatizat (cartușe de unică folosință și platformă specifică) și analizează fragmentele de ADN amplificate în aproximativ 2 ore. Recomandat de OMS în zonele în care prevalența MDR este de peste 15%.

În zonele în care prevalența MDR este sub 5%, necesită confirmarea prin orice alt test al diagnosticului definitiv de rezistență la Rifampicină.

Poate fi utilizat cu prioritate, în următoarele situații:

- ca test de diagnostic inițial la copiii cu suspiciune de tuberculoză rezistentă/ MDR sau de coinfecție HIV

- ca test inițial la copiii cu forme severe, extinse de tuberculoză pulmonară/extrapulmonară (meningita) care necesită diagnostic rapid.

Dacă resursele financiare permit, poate fi utilizat ca test inițial de diagnostic al tuberculozei copilului.

Copiii suspecți de tuberculoză pulmonară/extrapulmonară cu un singur test GeneXpert MTB/Rif negativ vor fi investigați în continuare coroborând și criteriile clinice, astfel:

- cei cu suspiciune clinică înaltă de tuberculoză vor primi tratament chiar dacă rezultatul testului este negativ sau dacă testul nu este disponibil
- recomandările nu se aplică următoarelor produse biologice: sânge, urină, materii fecale, sau produselor patologice care conțin resturi alimentare.

2) Testele Line Probe Assay (LPA) utilizează tehnologia revers hibridizării cu diferite sonde ADN specifice. Cuprind două metode: **Inno-Lipa** și **GenoType**. Line Probe Assay testează și rezistența la H (izoniazidă). Kitul **Inno-Lipa Rif.TB** detectează mutațiile în gena rpoB a Complexului Mycobacterium tuberculosis aplicabil atât pe culturi din mediu lichid/solid dar și direct din produsul patologic, evidențiind și rezistența la R (rifampicină).

Testul **GenoType MTBDRplus v2** aplicabil direct sau culturilor din produse patologice detectează alături de Complexul Mt și rezistența la Hidrazidă și Rifampicină.

3) Din 2009, OMS recomandă și testul **GenoType MDRDRsl** care detectează prin test direct sau indirect și rezistența la chinolonă și aminoglicozid, contribuind astfel la urgentarea diagnosticului tuberculozei XDR.

Metoda de **hibridizare liniară** detectează și identifică simultan Complexul Mt și rezistența la R, H, Aminoglicozide și Fluorochinolone. În funcție de kitul utilizat, este posibilă identificarea speciilor în cadrul Complexului Mt sau a altor specii mycobacteriene mai frecvent izolate la om. GenoType Mycobacteria Hain Lifescience GmbH Nehren, Germany efectuează un ansamblu de teste bazate pe tehnologia hibridizării ADN pe stripuri (benzi).

Etapele de lucru includ extracția de ADN urmată de denaturare, amplificare, hibridizare pe suport și evaluarea testului.

Deși cultivarea pe medii lichide și metodele de hibridizare sunt considerate de către OMS un standard internațional, nu se poate renunța la cultivarea pe mediul solid și efectuarea antibiogramelor convenționale.

Algoritmul pentru diagnosticul de laborator al TBP este detaliat în Anexa 3.

1.5 Modificările radiologice sugestive pentru tuberculoza copilului

Modificările radiologice, deși nespecifice, ocupă un loc important în diagnosticul tuberculozei copilului.

Metoda cea mai des invocată în diagnostic este radiografia toraco-pulmonară în două incidente (postero-anterioară și laterală). Efectuarea presupune condiții tehnice și de expunere corecte/adequate vârstei și greutateii copilului. Interpretarea radiografiei necesită colaborare radiolog – pneumolog. Ideală este lectura separată a imaginilor de către cei doi specialiști și coroborarea rezultatului cu datele epidemiologice, clinice, bacteriologice și biologice.

În tuberculoză, modificările radiologice au dinamică lentă (pot persista până la 3 ani) și nu dau relații despre activitatea leziunilor.

Limitele examinării radiologice pulmonare sunt date de:

- dificultatea asigurării condițiilor tehnice necesare unui examen de calitate
- posibilitatea confundării elementelor vasculare ale hilului cu adenopatiile

- supradiagnostic/subdiagnostic

Metode imagistice suplimentare:

- **Ecografia toracică** pentru formațiunile mediastinale superioare, patologia pleurală și pericardică
- **Ecografia trans-esofagiană** câștigă teren în diagnosticul formațiunilor mediastinale
- **Ecografia Doppler cardiacă** este utilizată pentru patologia pericardică
- **Tomografia computerizată (CT)** este metoda de diagnostic deosebit de importantă în tuberculoza copilului, net superioară radiografiei standard pentru că:
 - localizează leziunile cu precizarea dimensiunilor, diferențiindu-le de reperele anatomice
 - evidențiază atât modificările bronșice consecutive stenozelor/erodării peretelui bronșic, îngroșării pereților cât și modificările parenchimotoase/pleurale.
- **Rezonanța magnetică nucleară (RMN)** permite explorarea mediastinului, a craniului și sistemului osos.

Poate discrimina între adenopatii și structurile vasculare fără a necesita utilizarea substanței de contrast.

Modificări radiologice sugestive tuberculozei pulmonare:

- Adenopatiile hilare, mediastinale și paratraheale, unice sau multiple, sunt situate cel mai frecvent în dreapta. Radiologic, adenopatia (mult mai frecventă, comparativ cu afectul primar) apare ca o formațiune ovalară, bine conturată, evidențiată mai bine pe radiografia de profil.
- Modificările parenchimotoase pulmonare (opacități) pot fi de sine stătătoare sau pot însoți adenopatiile (omogene, sistematizate/nesistematizate, multifocale).
- Leziunile datorate adenopatiilor complicate: opacități pneumonice sau bronhopneumonice, atelectazii/hiperinflație (prin compresiunea bronhiilor), caverne ganglionare (consecința deversării cazeumului în bronhie).
- Opacitățile lichidiene: pleureziile tuberculoase, majoritatea unilaterale, cu revărsat liber/închistat în marea cavitate (linia Damoiseau - limita superioară), au aspect omogen și intensitate mare.
- Leziunile cu aspect miliar care pot fi evidențiate precoce la examenul CT toracic. Micronodulii omogeni, uniformi, bine conturați și diseminați în ambele arii pulmonare sunt evidențiați mai ales la nivelul lobilor superiori.
- Pneumonia și bronhopneumonia cazeoasă cu opacități parenchimotoase, neomogene, cu pierderi de substanță.

Deși invocată cel mai frecvent în diagnosticul tuberculozei copilului, modificarea radiologică, oricât de sugestivă ar fi, trebuie interpretată în contextul celorlalte criterii de diagnostic.

Radiografia toracică este rareori normală în primoinfecția copilului. Diferențierea între boala activă și cea inactivă se poate efectua numai urmărind evoluția în timp a leziunilor.

Diagnosticul diferențial radiologic este complex și dificil de făcut (Anexa 4).

1.6. Teste complementare pentru tuberculoza pulmonară/extrapulmonară

Endoscopia bronșică

Este o metodă de investigație specială, care necesită o echipă medicală specializată, cu experiență. La copil, efectuarea bronhoscopiei rămâne dificilă și nu este recomandată de rutină, necesitând anestezie generală (mai ales pentru sugar și copil mic).

Indicații:

- Stenoze, compresii, sechele bronșice parțiale/totale

- Fistule ganglio-bronșice
- Bronșiectazii
- Infecții bronhopulmonare
- Pneumopatii interstițiale difuze
- Suspiciune de polipi endobronșici
- Recoltarea de probe pentru ex. bacteriologic (deși proporția confirmării bacteriologice din aspiratul bronșic nu este superioară aspiratului gastric)
- Identificarea modificărilor endobronșice (compresii, fistule, sechele)
- Diferențiază între tumori, atelectazii prin corpi străini.

În scop terapeutic endoscopia bronșică este utilă în: extracția corpurilor străini, tratament, bronhoaspirație, electrocoagulare, fotochimioterapie, laserterapie, brahiterapie și crioterapie.

Accidente/incidente:

- spasm glotic/bronhospasm
- somnolență prelungită
- diplopie.

În pneumologia pediatrică, investigația endobronșică este utilă în precizarea diagnosticului, localizarea leziunilor și stabilirea tratamentului.

Investigația funcțională pulmonară

Este indicată copiilor mai mari (peste 6-7 ani) și adolescenților care prezintă complianță la efectuarea explorărilor funcționale respiratorii speciale.

Indicații:

- în pleurezia tuberculoasă pentru monitorizarea terapeutică
- în formele asociate cu bronhospasm,
- în modificări de cifoscolioză/ sechele de rahitism.

Investigațiile biochimice și serologice

Nu sunt specifice diagnosticului de tuberculoză.

- Reactanții de fază acută (VSH, fibrinogenul seric, proteina C reactivă) pot avea valori de la moderat crescute la foarte mari în formele de tuberculoză complicate, extinse sau asociate cu alte afecțiuni. Scad și se normalizează sub tratament, exprimând și eficiența terapeutică.
- Dozarea anticorpilor anti-mycobacterieni de tip IgG și IgM cu utilitate în aprecierea caracterului evolutiv al tuberculozei.

Investigațiile pentru diagnosticul tuberculozei extrapulmonare la copil se regăsesc în Anexa 5.

II Algoritm de diagnostic în tuberculoza copilului

Suspiciune de tuberculoză

- copil simptomatic contact cu un caz confirmat de tuberculoză
- copil cu tuse cronică neinfluențată de antibioterapia nespecifică
- copil cu imunodepresie prin HIV, boli anergizante, tratament imunosupresiv
- copil cu scădere în greutate/falimentul creșterii, malnutriție
- copil cu adenopatie periferică nedureroasă.

Diagnostic probabil de TB

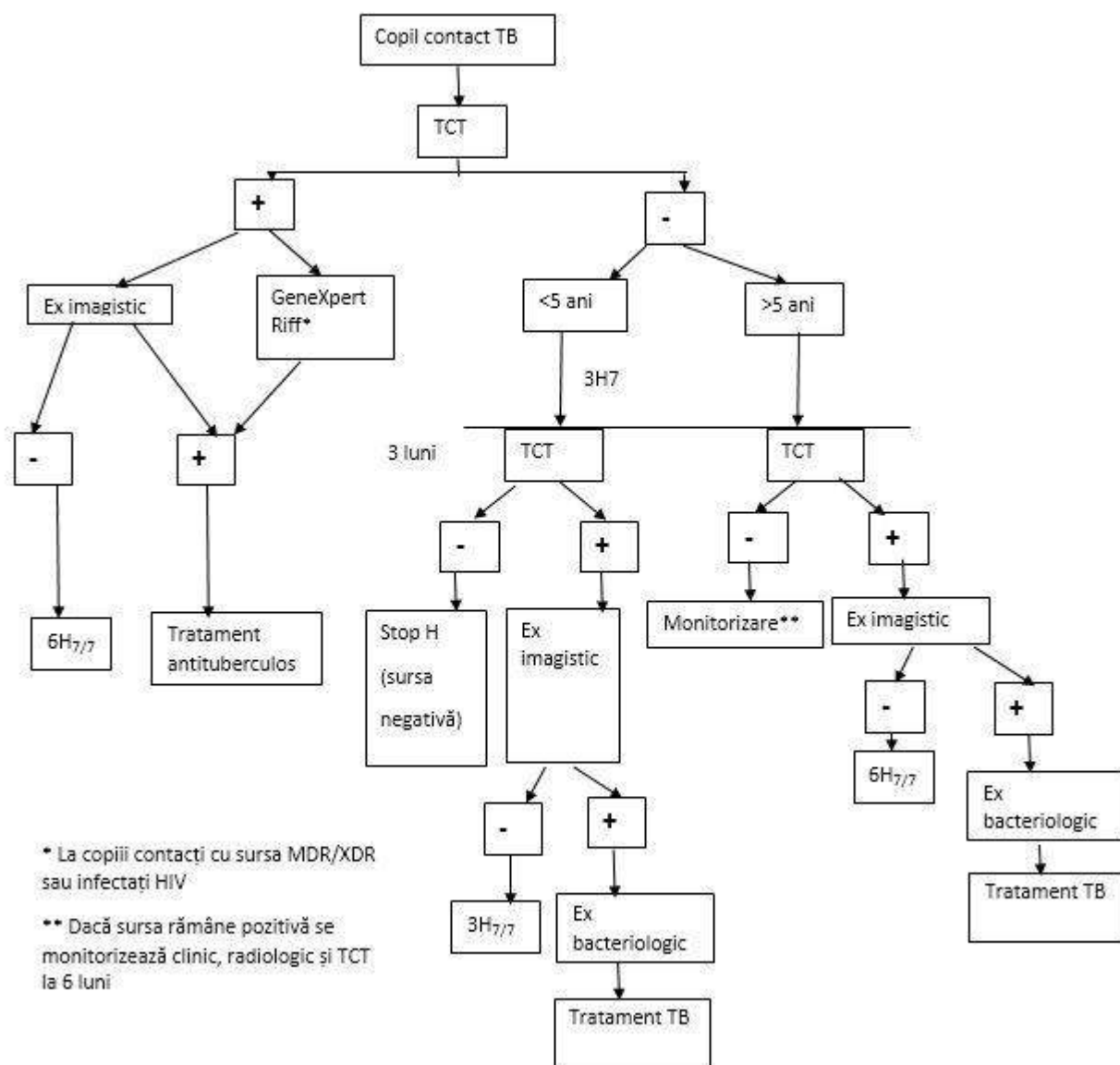
Un caz suspect la care se adaugă:

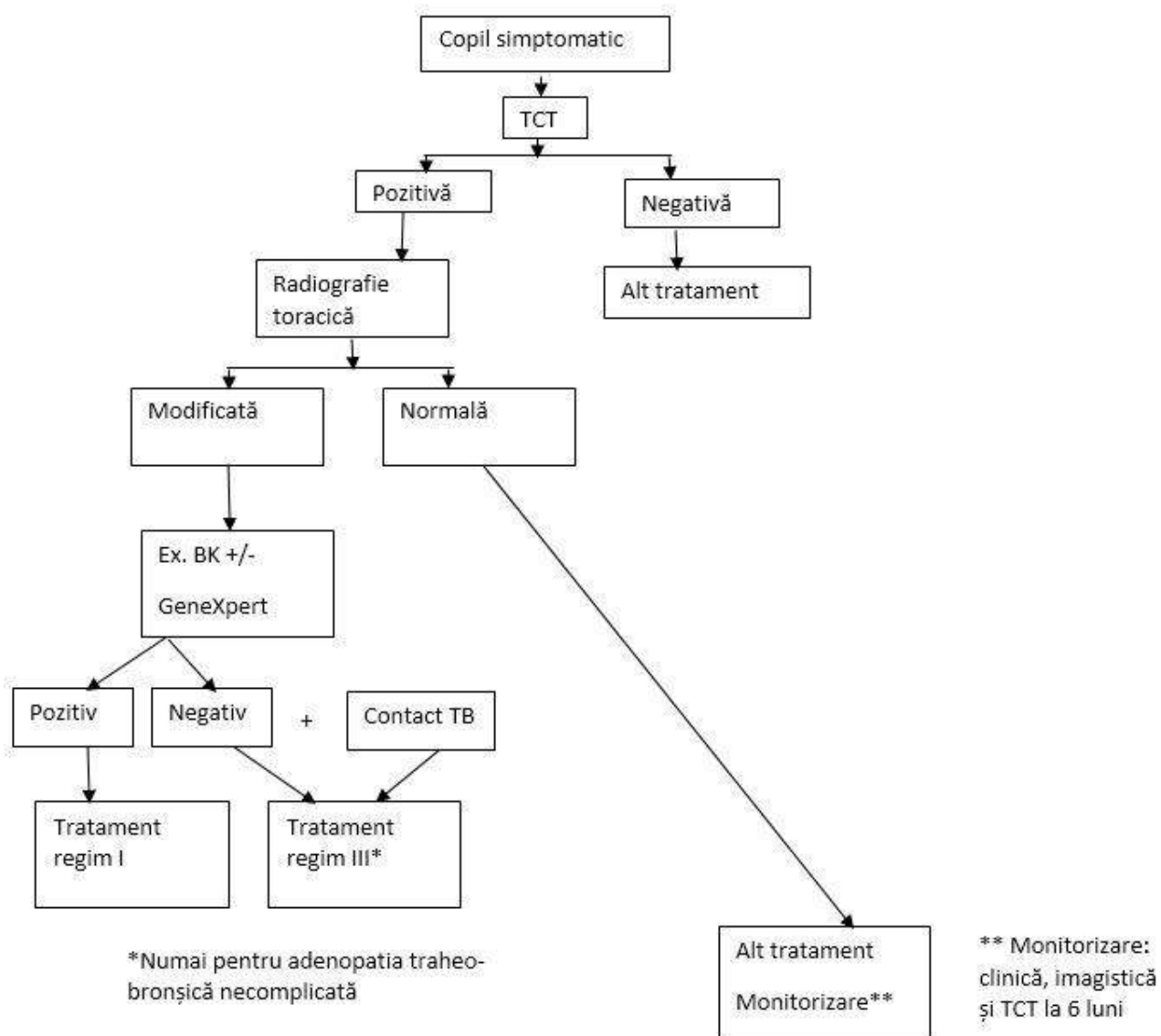
- TCT/IGRAs pozitiv
- modificare imagistică sugestivă
- modificare histologică sugestivă
- Evidențierea unui acid nucleic care să aparțină complexului Mt.

Diagnostic de certitudine al tuberculozei

- Identificarea Mt în cultură
- Evidențierea unui acid nucleic care să aparțină complexului Mt + Rezultat BAAR pozitiv la examenul microscopic.

Algoritm de diagnostic în tuberculoza copilului





III Forme clinice de tuberculoză ale copilului

3.1 Definiții

Infecția tuberculoasă (infecție tuberculoasă latentă) este definită prin răspunsul pozitiv la tuberculină, în absența manifestărilor clinice, imagistice, bacteriologice.

Tuberculoza este boala activă din punct de vedere clinic, bacteriologic (histologic) și/sau imagistic.

Tuberculoza primară apare consecutiv infecției, la copilul neinfectat anterior, însumând modificările: clinice, anatomo-radiologice, bacteriologice și imunologice apărute ca urmare a contactului cu Mt.

La copil, tuberculoza primară poate avea forme diferite de severitate în funcție de:

- vârstă
- starea de imunizare (vaccin BCG)
- starea nutrițională
- asocierea altor afecțiuni cu risc (bolile infecțioase ale copilăriei, bolile imunosupresive, infecția HIV/SIDA, corticoterapia de durată)
- importanța/durata contactului infectant.

Tuberculoza secundară apare la distanță de momentul infecției fiind rezultatul fie al reactivării germenilor care au produs infecția inițială, fie al suprainfecției exogene de la o altă sursă cu tuberculoză.

Tuberculoza primo-secundară apare ca urmare a deplasării momentului primoinfecției spre vârsta adolescenței.

Tuberculoza este o boală sistemică și nu una strict pulmonară. Ea depinde pe de o parte de patogenitatea microorganismului și pe de altă parte de capacitatea organismului de a elimina Mt.

Diagnosticul tuberculozei, încadrarea cazurilor, tratamentul, monitorizarea și evaluarea aparțin serviciilor specializate în controlul tuberculozei.

3.2. Infecția tuberculoasă latentă (Primoinfecția ocultă)

Consecință a interacțiunii dintre organismul indemn și Mt, infecția tuberculoasă latentă (ITBL) este definită prin răspunsul pozitiv la tuberculină neînsoțit de manifestări clinice, radiologice sau bacteriologice. Diagnosticul este de obicei retrospectiv, ITLB reprezentând rezervorul principal al viitoarelor cazuri de tuberculoză activă ale adultului.

Diagnosticul se bazează pe **TCT** (standardul actual).

TCT este utilizat în următoarele situații:

- În **scop diagnostic** este reprezentat de IDR la tuberculină (PPD) prin tehnica Mantoux în următoarele situații:
 - copiii contactați cu un caz index / focar de tuberculoză
 - copiii cu infecție HIV

- copiii aflați în tratament imunosupresor (corticoterapie îndelungată, chimioterapie, medicație anti-TNFalfa)
- copiii la intrarea în colectivitățile cu risc (centre de plasament, școli ajutătoare, școli de corecție, etc.)
- Pentru **aprecierea vaccinării BCG**
- Ca metodă de investigație epidemiologică pentru **calculul prevalenței infecției și a riscului anual de infecție (RAI)**.

Aproximativ 90% din copiii infectați rămân în stadiul de infecție latentă și nu se vor îmbolnăvi în următorii ani (majoritatea îmbolnăvirilor au loc în primii 2 ani de la infecție).

Riscul crescut de transformare a infecției în boală este prezent la următoarele categorii:

- Copii sub 5 ani
- Copii contacți de tuberculoză prin expunere repetată și masivă la sursa TB
- Copii cu afecțiuni clinice asociate cu progresie la tuberculoza activă (diabet zaharat, ulcer gastro-duodenal, boli anergizante, neoplasm, transplant de organe)
- Copii expuși unor factori precari socio-economici, ecologici de habitat și alimentari.

În cazul apariției **virajului tuberculinic**, nu putem ști dacă acest caz va rămâne biologic ocult sau va evolua spre o formă primară sau secundară de tuberculoză activă.

Reacția pozitivă la TCT este marker al infecției tuberculoase dar nu certifică tuberculoza activă.

Reacția negativă la TCT nu infirmă tuberculoza activă.

Diagnosticul utilizează și testele **IGRAs**, teste de detecție a interferonului gamma. În România utilizăm QuantiFERON TB Gold. Rezultatele posibile sunt: pozitiv, negativ sau nedeterminat. Se recomandă efectuarea lor în ziua citirii TCT, la cel mult 3 zile de la interpretarea acestuia sau după 3 luni de la efectuarea TCT.

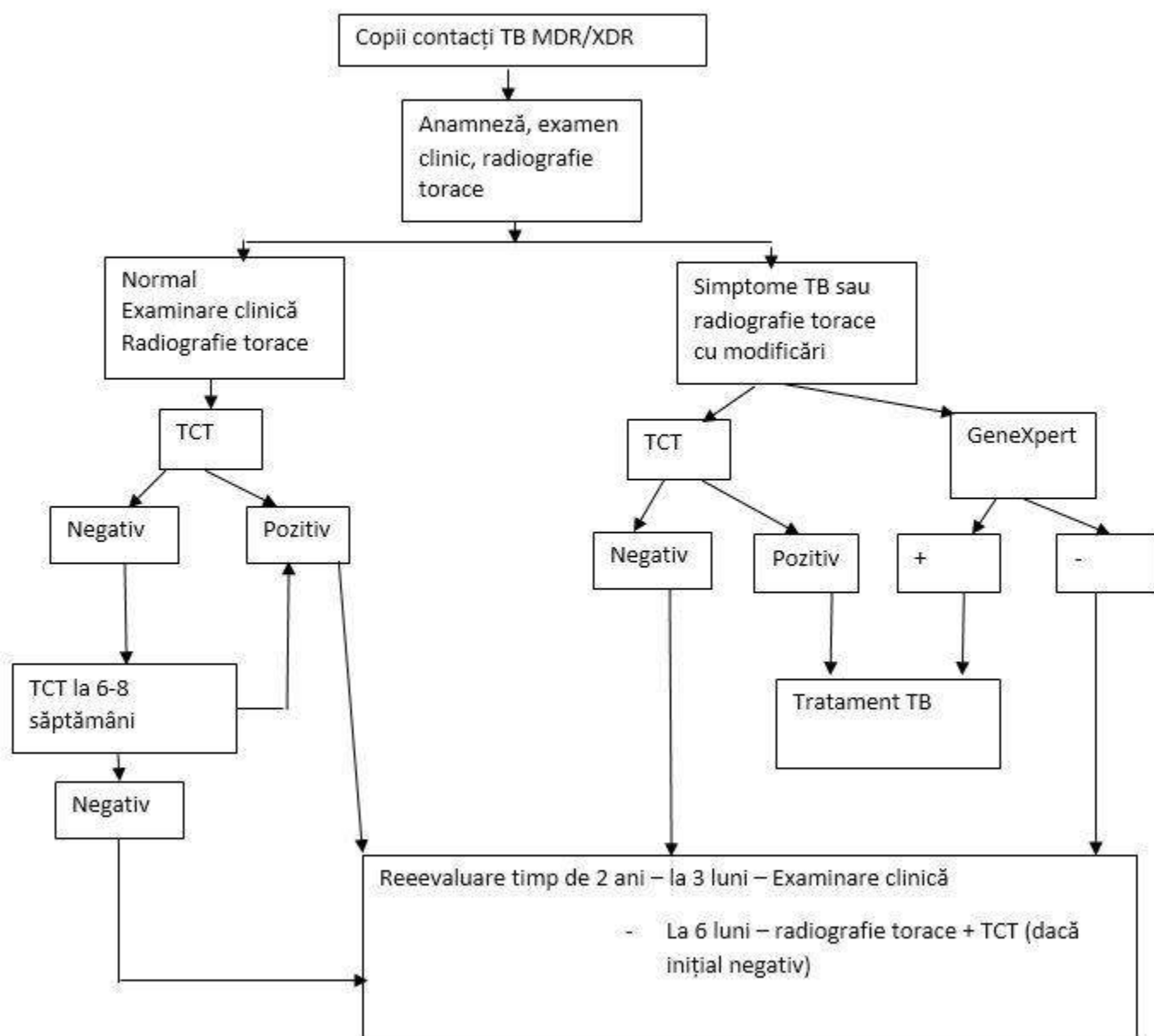
Avantaje:

- Diferențiază între Mt versus mycobacterii non-tuberculoase
- Diferențiază între Mt versus vaccinarea BCG

Limite:

- Nu se efectuează copilului sub 5 ani
- Nu este recomandată repetarea lor dacă rezultatul este negativ
- Nu sunt recomandate în monitorizarea/evaluarea tratamentului ITBL
- Nu înlocuiesc TCT ca test de investigație al ITBL.

Algoritm de diagnostic ITBL la copii contactți TB MDR/TB XDR



3.3 Primoinfecția tuberculoasă manifestă benignă

Primoinfecția necomplicată

Manifestări clinice: nu există o simptomatologie specifică, putând fi prezentă o subfebrilitate asociată cu semne de infecție respiratorie nespecifică. Persistența tusei și a altor manifestări clinice (adinamie, transpirații, scădere ponderală) impun efectuarea unei radiografii pulmonare. De cele mai multe ori însă, copilul poate fi asimptomatic. Prezența kerato-conjunctivitei flictenulare sau a eritemului nodos pot fi argumente în diagnosticul tuberculozei primare.

Radiografia toracică rămâne principala investigație de depistare a tuberculozei primare prin evidențierea elementelor **complexului primar Ranke** (adenopatie, traiect de limfangită, complex primar).

Adenopatia hilară și paratraheală, de obicei unilaterale, cu ganglioni de mărimi variabile, sunt cele mai frecvent întâlnite forme ale primoinfecției tuberculoase. **TCT** este de cele mai multe ori pozitiv.

Reacția negativă la un copil simptomatic impune repetarea lui după 4-6 săptămâni, când poate surveni **virajul tuberculinic**, ceea ce confirmă prezența infecției recente cu Mt. Interpretarea însă va ține cont de posibilitatea reacției postvaccinale BCG.

Testul **IGRAs** – Quantiferon poate tranșa între infecția cu Mt actuală versus reacția postvaccinală BCG /infecție cu Mycobacterii atipice (NTB) - dar nu se efectuează de rutină.

Confirmarea bacteriologică rară (10-15% din cazuri) din aspirat/lavaj gastric, aspirat bronșic (endoscopie bronșică), spută indusă sau spontană este îmbunătățită prin cultivarea pe medii lichide (MGIT 90). Utilizarea metodelor genetice GeneXpert MTB/Rif va aduce un plus în rapiditatea și confirmarea diagnostică. **Ancheta epidemiologică** poate identifica sursa cu tuberculoză pulmonară activă.

3.4 Primoinfecția cu complicații benigne

- **Congestia perifocală** (epituberculoza/proces inflamatoriu extensiv benign). Este o reacție a organismului în perioada de hipersensibilitate la Mt, produs fie prin fistulizarea bronhiiei, fie prin compresie extrinsecă ganglio-bronșică. Rezultă infiltrate tuberculoase fără cazeificare în conexiune cu elementele complexului Ranke. Diagnosticul este: clinic, imagistic, endoscopic.
- **Pleurezia serofibrinoasă** – este o reacție de hipersensibilitate interpretată ca o complicație a complexului primar subpleural, cu evoluție benignă și resorbție rapidă chiar și fără tratament.
- **Compresia gangliobronșică** – datorată comprimării lumenului bronșic prin fenomene de stenoza se manifestă cu tuse iritativă, tiraj, cornaj, dispnee, wheezing. Evoluția poate fi fie spre emfizem obstructiv, fie spre atelectazie. Diagnosticul este: clinic, imagistic, endoscopic.
- **Fistula ganglio-bronșică** – este reprezentată de complicația pornită de la ganglionul cazeificat și fistulizat spre bronhie, cu evacuarea cazeumului. Diagnosticul de elecție este endoscopia bronșică. Fistulizarea poate produce **emfizem de subocluzie**.
- **Fistule: ganglio-esofagiene, ganglio-pericardice, ganglio-pleurale, ganglio-arteriale și ganglio-venoase** sunt produse prin însămânțare bronhogenă din ganglionul fistulizat.
- **Caverna primară**, deși extrem de rară, este o complicație care apare în zona infiltratului parenchimos.

Deși majoritatea primoinfecțiilor cu complicații benigne au o evoluție favorabilă cu restabilire deplină, complicațiile tardive rezultate în urma instalării sechelelor pot induce apariția bronșiectaziilor, comprimării / stenozerii unei bronhii lobare / segmentare, sindromului de lob mediu.

3.5 Primoinfecția cu complicații grave

La vârste mici, primoinfecția masivă cu Mt poate fi urmată de diseminare pe cale hematogenă sau bronhogenă, determinând forme severe de tuberculoză.

- a) **Tuberculoza cazeos-extensivă**, produsă prin diseminarea bronhogenă de la nivelul complexului primar, determină apariția unui tablou clinic grav cu stare generală manifestată prin: febră, astenie, inapetență, pierdere ponderală, asociind sindrom funcțional (tuse productivă cu secreții mucopurulente orofaringiene) și fizic respirator (sindrom de condensare cu raluri crepitante/subcrepitante). Imagistic, opacitățile parenchimatose au aspect pneumonic sau bronhopneumonic (aspect de miez de pâine).
- b) **Tuberculoza miliară și meningita tuberculoasă**, apanajul sugarului și copilului mic, sunt produse prin diseminarea hematogenă de la nivelul elementelor complexului primar reprezentând principala cauză de mortalitate prin tuberculoză la aceste vârste.

Tuberculoza miliară

Este o boală sistemică produsă prin diseminarea limfhematogenă de la elementele complexului primar în diferite organe: plămân, ficat, splină. Există două forme clinice:

- **Diseminare limfhematogenă ocultă** asimptomatică de obicei, cu dezvoltarea leziunilor metastatice după luni/ani de la momentul infecției
- **Tuberculoza miliară** cu un tablou clinic care variază în funcție de vârstă, importanța contactului cu sursa și factorii de risc (malnutriția protein-calorică, varicelă, rujeolă, infecție HIV, corticoterapie de durată/terapia imunosupresoare, standard socio-economic scăzut) este cel mai frecvent întâlnită în primii 3 ani de viață.

Diagnosticul este **suspectat** în următoarele condiții:

- copil cu sindrom febril prelungit, tuse persistentă nonresponsivă la tratament, sindrom fizic și funcțional respirator sugestiv unui proces acut pneumonic/bronhopneumonic, staționare/scădere ponderală
- uneori debutul este insidios cu subfebrilități, tuse persistentă, asociind ulterior febră, fenomene de detresă respiratorie (cianoză perioronazală, dispnee expiratorie cu balans toraco-abdominal), hepatosplenomegalie, ileus dinamic, meningism, sepsis
- context epidemiologic sugestiv
- TCT – negativ inițial (37 – 74%), dar cu pozitivare pe parcursul terapiei
- examen imagistic - microopacități nodulare, omogene, bine conturate, de aceeași dimensiune, diseminate bilateral (radiografie toracică/CT toracic)
- examen bacteriologic (mai fidel la copil pe medii lichide) care poate pune în evidență prezența Mt din lavaj/aspirat gastric, aspirat bronșic, LCR
- examenul fundului de ochi care poate pune în evidență prezența tuberculilor coroidieni
- biopsia hepatică/ganglionară.

Diagnosticul de **certitudine**:

- identificarea în cultură a Mt din lavaj/aspirat gastric; lavaj bronho-alveolar; spută indusă/spontană
- culturi pozitive din fragmente bioptice.

Factori de risc ai tuberculozei miliare:

- vârsta (nou-născut, sugar mic)
- absența vaccinării
- malnutriția protein-calorică
- bolile infecto-contagioase ale copilăriei
- infecția HIV/SIDA/corticoterapia de durată/terapia imunosupresoare
- standard socio-economic scăzut.

Diagnosticul tuberculozei miliare este laborios necesitând coroborarea datelor: epidemiologice, clinice, imagistice, bacteriologice / histologice și imunologice.

TCT la tuberculină negativ nu exclude diagnosticul de tuberculoză miliară.

3.6 Meningita tuberculoasă (meningoencefalita tuberculoasă)

Este produsă prin diseminarea limfhematogenă a elementelor complexului primar la nivelul meningelui, straturilor cerebrale superficiale și a plexurilor coroide.

Indicele meningitic corelat cu prevalența surselor de infecție bacilară este un important indicator al evoluției endemiei tuberculoase.

Simptomatologia sugarului și copilului mic este nespecifică/necaracteristică.

Diagnosticul se pune prin coroborarea următoarelor elemente:

- context epidemiologic sugestiv
- examen clinic: febră, cefalee, vărsături, hiperestezie cutanată, fotofobie, redoarea cefei, Kernig și Brudzinsky pozitiv. Uneori asociază paralizii de nervi cranieni și/sau manifestări encefalitice
- examenul LCR (Pandy pozitiv, celularitate 200-500/mm³, predominanță limfocitară, glicorahie scăzută, albuminorahie crescută, clorurorahie scăzută)
- examenul bacteriologic poate pune în evidență prezența Mt
- TCT de obicei negativ, dar cu pozitivare la 3-4 săptămâni de la inițierea terapiei specifice
- examen imagistic (radiografie pulmonară, CT/RMN cranian)
- examenul fundului de ochi (prezența tuberculilor coroidieni, hipertensiune intracraniană).

Prognosticul se apreciază în funcție de:

- vârstă
- starea generală la internare
- precocitatea diagnosticului (inițierea terapiei specifice)
- starea de nutriție
- alte localizări/comorbidități.

Formele diseminate, cazeificante precum și orice formă de tuberculoză care evoluează sub tratament cu sindrom febril se însoțesc mai frecvent de meningită.

Diagnosticul diferențial al meningitelor cu lichid clar este prezentat în Anexa 6.

3.7 Tuberculoza extrapulmonară

Diagnosticul tuberculozei extrapulmonare este dificil, necesitând de cele mai multe ori excluderea altor etiologii. Include toate formele în care leziunile specifice tuberculoase se dezvoltă (și) în afara plămânului. Necesită colaborarea între medicul de organ și pneumolog.

Manifestările clinice care sugerează tuberculoza extrapulmonară:

- adenopatie laterocervicală/periferică cu evoluție spre fistulizare
- tumefiere articulară fără prezența semnelor celsiene
- meningită/meningoencefalită nonresponsivă la antibioticoterapie
- revărsat pleural cu lichid clar
- revărsat pericardic, ascită
- eritem nodos, keratoconjunctivită flictenulară.

a) Limfadenopatia tuberculoasă periferică afectează cel mai frecvent ganglionii cervicali. Deși inițial ganglionul/lanțul ganglionar afectat nu asociază semne celsiene, în timp, prin creșterea în volum și inflamație, ganglionul poate fistuliza. Supurația poate deveni persistentă, neinfluențată de antibioterapia nespecifică. TCT este de obicei pozitiv, iar contextul epidemiologic prezent (contact cu caz index de tuberculoză).

Examenul bacteriologic din aspiratul ganglionar/examenul histopatologic al țesutului ganglionar precizează diagnosticul.

Examenul diferențial se face cu:

- adenite infecțioase de altă etiologie (stafilococică, streptococică, mycobacterioze atipice, boala ghearelor de pisică, infecția HIV)
- limfoame
- sarcoidoză.

b) Pleurezia tuberculoasă

Rar întâlnită sub vârsta de 5 ani, pleurezia reprezintă, ca frecvență, a doua formă de tuberculoză extrapulmonară a copilului după adenopatia traheo-bronșică, survenind frecvent la 6-12 săptămâni după infecția primară.

Pleurezia exudativă apare precoce în evoluția infecției tuberculoase, fiind de obicei asimptomatică, diagnosticul punându-se pe criterii imagistice și de laborator (prezența exudatului și creșterea ADA pleurală).

Criterii de diagnostic:

- cline: febră, tuse spastică/iritativă, jungi toracic, sindrom fizic pulmonar cu matitate/submatitate și abolire/diminuare a murmurului vezicular. Revărsatul pleural este de obicei unilateral ocupând marea cavitate pulmonară.
- radiologic (opacifiere omogenă/ îngroșarea pleurei/infiltrare parenchimotoasă/atelectazie)
- pozitivarea TCT (peste 75%)
- prezența exudatului (lichid serocitrin, predominanță limfocitară, glicopleurie scăzută, valori crescute ale ADA - peste 40 U/l, creșterea interferonului gamma în lichidul pleural cu sensibilitate 89-90%)
- examen bacteriologic pentru BK (rezultate pozitive < 25%).

Empiemul tuberculos apărut tardiv în evoluția infecției specifice se întâlnește rar și la vârste mai mari. Diagnosticul diferențial al pleureziei exudative este prezentat în Anexa 7.

c) Tuberculoza osteoarticulară:

1. **Tuberculoza coloanei vertebrale** (morbil Pott) este cea mai frecventă formă de tuberculoză osteo-articulară a copilului mare. Debutând la nivelul unui disc intervertebral poate difuza spre corpii vertebrali adiacenți (abcesul rece paravertebral) sau spre regiunea mediastinală/retroperitoneală. Examenul imagistic (radiografie/CT/RMN) are un rol esențial în diagnostic, necesitând excluderea spondilitelor de altă etiologie, a bolilor degenerative ale coloanei vertebrale, metastazelor.

2. **Tuberculoza articulară** afectează de obicei o singură articulație mare (șold, genunchi, cot) dezvoltându-se cel mai des în primii 3 ani de la momentul infecției primare. Debutul se manifestă prin limitarea mobilității articulației (în absența semnelor celsiene), dar evoluează spre impotența funcțională a articulației cu leziuni osoase extinse, fistulizare și compromiterea definitivă a articulației. Examenul imagistic (radiografie/CT/RMN) pune în evidență prezența leziunilor epifizare, afectarea regiunii subcondrale cu invazia cartilajului de creștere, sinovialei, îngustarea spațiilor articulare, impunând diagnosticul diferențial cu artritele infecțioase de altă etiologie, septicemii sau boli articulare degenerative.

3. **Tuberculoza oaselor mici** – spina-ventosa este un pseudochist osos cu metaplasie periostală. Poate evolua spre fistulizare cu elemente de sechestru.

d) Tuberculomul cerebral întâlnit extrem de rar, reflectă un răspuns imunologic activ.

Se prezintă sub forma unei sau mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu care determină crize convulsive generale/focale.

CT cranian pune în evidență prezența leziunilor inelare ce fixează substanța de contrast. RMN cranian relevă prezența modificărilor meningeene bazilare, de infarctizare, edem cerebral cu hipertensiune intracraniană care induce apariția hidrocefaliei. Biopsia este elementul care certifică diagnosticul.

e) Tuberculoza abdominală:

- Tuberculoza peritoneală

Recunoaște ca punct de plecare limfadenita tuberculoasă retroperitoneală sau mezenterică. Diagnosticul se confirmă de obicei prin examenul bacteriologic al lichidului de ascită/examen histopatologic peritoneal sau laparoscopic.

- **Tuberculoza intestinală** este o formă rară la copil afectând în principal zona ileocecală. Mecanismele patogene incriminate sunt diseminarea hematogenă/însămânțarea directă din sputa înghițită. Diagnosticul pozitiv se pune pe următoarele criterii:

- Clinice: febră, transpirații, adinamie, meteorism, diaree cronică, dureri abdominale nesistematizate
- examen imagistic: radiologic/CT
- endoscopie intestinală
- examen bacteriologic: lichid intraperitoneal/puroi din pustule
- examen histo-patologic: biopsie ganglionară/mucoasă intestinală/peritoneală.

f) Tuberculoza cutanată, formă foarte rară la copil (frecvent la cel sub 5 ani) apare prin inoculare directă / soluție de contiguitate / diseminare limfhematogenă. Debutează sub forma unei papule/pustule care prin erodarea tegumentului **obrazului** se transformă într-o ulcerație neregulată. La 3-4 săptămâni asociază adenopatie satelită care poate evolua cu abcedare. Interesează de obicei fața dar și membrele inferioare și superioare.

TCT de obicei negativ se poate pozitiva la 6-8 săptămâni. Diagnosticul diferențial se face cu boala ghearelor de pisică, sporotricoză, tularemie, șancru sifilitic.

Tuberculoza **periorificială** se produce prin propagarea soluției de contiguitate de la nivelul joncțiunii cutaneo-mucoase adiacentă organelor infectate, cel mai frecvent cavitate bucală, orofaringe, palatul moale/tare, laringe. Ulcerația este dureroasă cu prezența unei pseudomembrane fibroase bazale și asocierea tumefierii ganglionilor sateliți.

Tuberculoza cutanată miliară, goma tuberculoasă, tuberculoza verucoasă, tuberculidele și lupusul tuberculos sunt forme extrem de rare la copil.

g) Tuberculoza uro-genitală apare ca urmare a diseminării limfohematogene sau prin diseminarea unui proces tuberculos de la structurile de vecinătate (coloană vertebrală, abces paravertebral) spre aparatul uro-genital.

Diagnosticul se pune pe următoarele criterii:

- clinic - sindrom de impregnare bacilară
 - manifestări renale (hematurie, polakiurie, disurie, dureri lombare)
 - afectare genitală (metroanexită/epididimită)
- paraclinic - uroculturi negative pentru flora nespecifică (dar pozitive pentru BK)
 - examen sumar de urină
- TCT – de obicei pozitiv
- Investigații imagistice: radiografie pulmonară, radiografie reno-vezicală, urografie, ultrasonografie, cistoscopie, CT renal, RMN.

Diagnosticul diferențial se face cu: pielonefrita, cistita interstițială, epididimita (post urliană/ altă etiologie), papilita necrozantă.

h) Tuberculoza otică apare fie prin diseminare pe cale limfhematogenă, fie prin propagare limfatică prin intermediul trompei lui Eustachio. Este o otită cronică supurată cu multiple perforații ale membranei timpanice, țesut de granulație extins, hipoacuzie. Nediagnosticată la timp, se poate complica cu osteită (distrugerea labirintului osos și afectarea nervului facial) sau otomastoidită.

Diagnosticul diferențial se face cu: histoplasmocitoza, histiocitoza X, sifilis, limfom, nocardioză.

IV Tuberculoza și infecția HIV/SIDA la copil

Introducere

Infecția HIV, prin deprimarea mecanismelor imune de apărare, reprezintă cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei la un copil infectat cu Mt. Pe de altă parte, tuberculoza accelerează și influențează nefavorabil infecția HIV.

4.1 Diagnostic

Diagnosticul de tuberculoză la un copil infectat HIV este dificil deoarece:

- există semne și simptome comune ale celor două boli: sindrom febril, scădere ponderală, tuse persistentă
- confirmarea bacteriologică este scăzută deoarece leziunile tuberculoase se dezvoltă foarte rapid înainte ca Mycobacteriile tuberculoase să poată fi eliminate și, prin urmare, evidențiate la examenul bacteriologic
- TCT este mai puțin sensibil decât la copiii seronegativi. Diametrul indurației ≥ 5 mm este semnificativ. Testul Quantiferon este de evitat datorită rezultatelor nedeterminate
- majoritatea copiilor HIV seropozitivi prezintă în evoluție manifestări clinico-radiologice pulmonare ale unor boli cu evoluție cronică de altă etiologie decât tuberculoza
- tuberculoza la copilul infectat HIV are evoluție particulară prin asocierea frecventă cu alte coinfecții care pot masca răspunsul terapeutic
- scăderea importantă a limfocitelor CD4 favorizează formele diseminate de tuberculoză. Cu cât gradul imunosupresiei este mai mare cu atât modificările radiologice pulmonare sugerează mai puțin tuberculoza.

4.2 Prevenția tuberculozei copilului infectat HIV

În România, conform protocolului de colaborare dintre PNPSCT și Programul Național HIV/SIDA, toți copiii cu tuberculoză pulmonară/extrapulmonară sunt testați HIV (după consilierea și avizul favorabil al aparținătorilor). Totodată, indiferent de vârstă, toți copiii cu infecție HIV/SIDA sunt investigați pentru depistarea precoce a tuberculozei (detalii la capitolul Prevenție).

Toți contacții unui caz index de TB ce asociază coinfecție HIV vor fi consiliați și testați HIV.

- Copiii infectați HIV nu se vaccinează BCG (detalii la capitolul Vaccinare BCG)
- Tratamentul ITBL cu H – 10 mg/kg corp, maxim 300 mg/zi timp de 6 luni se adresează:
 - tuturor copiilor infectați HIV contacți cu un caz index de tuberculoză, chiar dacă sunt asimptomatici
 - tuturor copiilor infectați HIV cu TCT ≥ 5 mm

Copiii cu infecție HIV efectuează TCT anual. Conform Ghidului Metodologic 2015, tratamentul ITBL se poate prelungi până la 9-12 luni.

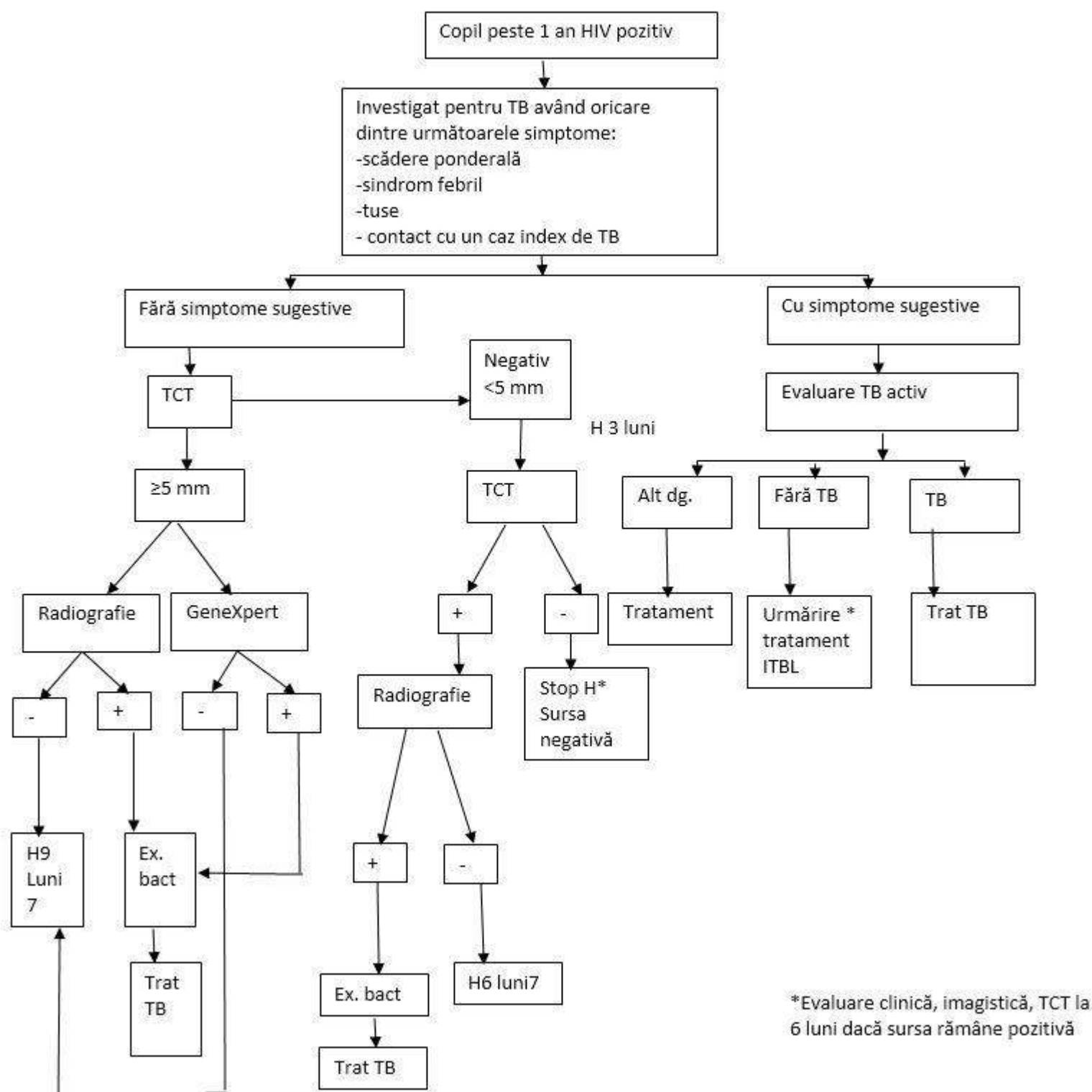
4.3 Tratamentul copilului cu infecție HIV/SIDA

- Tratamentul antituberculos al copilului infectat HIV, indiferent de forma de tuberculoză, va fi zilnic pe întreaga perioadă prescrisă, sub DOT (vezi detalii la capitolul Tratamentul formelor speciale de tuberculoză)
- Tratamentul ARV va fi instituit în primele 8 săptămâni de la inițierea terapiei antituberculoase.

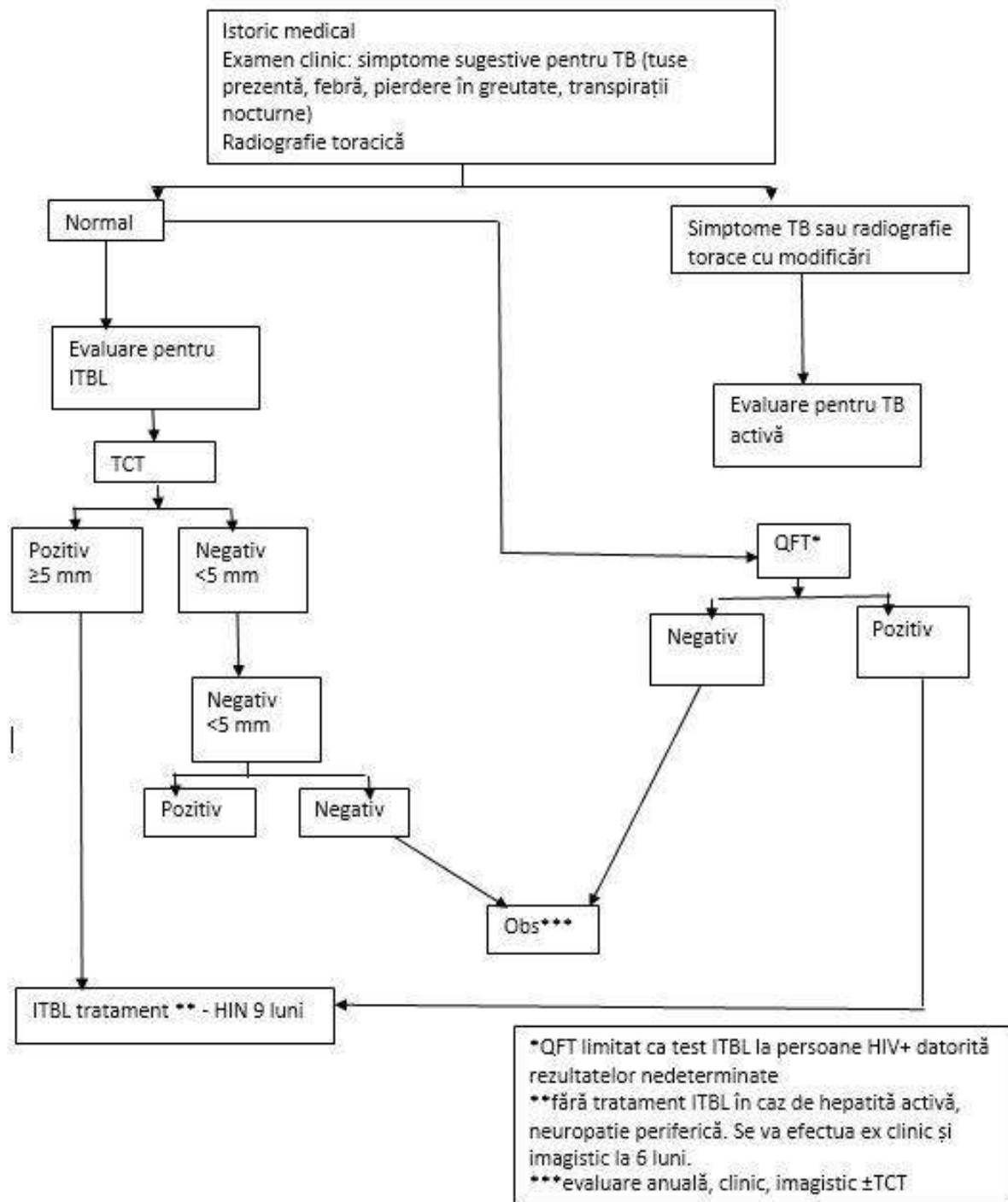
Vârsta	Inițiere tratament ARV
Sugari	Tratament indiferent de nivelul CD4
Copil 1-5 ani	Prioritari copii sub 2 ani aflați în stadiul OMS 3 sau 4 sau cu $CD4 \leq 750$ celule/mm ³
Copil peste 5 ani	Copii în stadiul OMS 3 sau 4 sau cu $CD4 \leq 500$ celule/mm ³ (prioritari, copii cu $CD4 \leq 350$ celule/mm ³)

Alegerea medicației ARV aparține medicului infecționist (detalii în Ghidul coinfecției HIV/TB).
IRIS-TB și IRIS-BCG la copiii infectați HIV nu sunt asociate cu creșterea riscului mortalității.

Algoritm al screeningului tuberculozei și tratamentului ITBL la copilul infectat HIV



Algoritm de diagnostic ITBL la adolescenții HIV pozitivi



V Tratamentul tuberculozei la copil

5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile

5.1.1 Obiectivele tratamentului tuberculozei copilului sunt aceleași ca și ale tratamentului tuberculozei adultului:

- vindecarea
- reducerea riscului de recidive
- prevenirea complicațiilor
- prevenirea deceselor
- prevenirea apariției TB rezistente
- reducerea transmiterii bolii la contacti.

Principiile tratamentului:

- terapia standardizată
- terapia etapizată: fază de atac (intensivă) și faza de continuare
- asocierea a cel puțin 3 medicamente antituberculoase
- regularitatea și continuitatea administrării
- individualizarea terapiei acolo unde se impune.

Particularitățile tratamentului tuberculozei la copil:

- formele cele mai frecvente de boală sunt cele paucibacilare, cu leziuni cazeoase închise.
- copilul tolerează bine medicamentele antituberculoase și dezvoltă mult mai rar reacții adverse decât adultul. Rata succesului terapeutic este mai mare decât a adultului.
- la sugar și copilul mic, dozarea medicamentului este dificil de adaptat greutatei (formule pediatrie puține, iar combinațiile fixe sunt mai greu adaptabile). Pe parcursul tratamentului dozele trebuie permanent ajustate greutății copilului, mai ales în primul an de viață.
- copilul dezvoltă tuberculoză extrapulmonară mai frecvent decât adultul.
- îmbolnăvirile copilului cu Mt rezistente se produc de obicei cu tulpinile dobândite de la adult.

Regimurile terapeutice respectă regimurile adultului cu specificația că pentru tuberculoza extrapulmonară – adenopatii traheobronșice necomplicate/adenopatii ganglionare periferice - se utilizează regimul III (HRZ).

5. 1.2. Medicamente antituberculoase de prima linie

Medicamentele anti-tuberculoase esențiale utilizate în terapia copilului sunt aceleași cu ale adultului.

Medicamente anti-tuberculoase de prima linie, mod de acțiune, doze zilnice recomandate la copil

Medicamentul	Mod de acțiune	Doza mg/kg	Doza maximă (mg)
Isoniazida (H)	bactericid	10 (7-15)	300
Rifampicina (R)	bactericid	15 (10-20)	600
Pirazinamida (Z)	bactericid	35 (30-40)	2000
Etambutol (E)	bacteriostatic	20 (15-25)	1600
Streptomycin (S)	bactericid	15 (12-18)	1 g

Medicamentele anti-tuberculoase de prima linie, formele de prezentare, calea de administrare, influența medicamentelor antituberculoase asupra concentrației serice a altor medicamente sunt prezentate în Anexa 8.

Pe parcursul tratamentului dozele trebuie **permanent ajustate** în funcție de creșterea în greutate a copilului. Studiile de farmacocinetică efectuate susțin și recomandă dozajul revizuit ca având profil de siguranță excelent și fără creșterea riscului de toxicitate.

Copilul cu infecție HIV primește aceleași medicamente antituberculoase conform categoriei de încadrare cu menținerea administrării lor zilnice și în faza de continuare.

5.1.3. Regimuri terapeutice recomandate:

- Regimurile terapeutice recomandate sunt aceleași cu ale adultului (asociere și ritm)
- Este obligatorie administrarea sub directă observație în spital/dispensar antituberculos precum și identificarea / instruirea persoanei care supraveghează administrarea medicației copilului (medic de familie /asistent social/ aparținător) după externare, dacă domiciliul se află la distanță mare de dispensarul TB.

Regimuri de tratament în funcție de forma de boală

Diagnostic	Regimuri terapeutice anti-TB	
	Faza intensivă	Faza de continuare
Copil cu TB HIV-negativ din zonele cu prevalență scăzută HIV sau cu prevalență scăzută a rezistenței la Isoniazidă		
Limfadenopatie intratoracică/TB ganglionară periferică	2HRZ _{7/7}	4HR _{3/7}
TBP cu BAAR negativ	2HRZE _{7/7}	
TBP BAAR pozitiv		
TBP cu leziuni extinse		
TBEP forme severe (altele decât TB meningeală/osteoarticulară)		
Copil cu TB HIV-negativ din zonele cu prevalență crescută HIV sau cu prevalență crescută a rezistenței la Isoniazidă		
TBP cu BAAR negativ	2HRZE _{7/7}	4HR _{3/7}
TB ganglionară periferică/limfadenopatie intratoracică		
TBP cu leziuni extinse		
TBP BAAR pozitiv		
TBEP forme severe (altele decât TB meningeală/osteoarticulară)		
Copil cu tuberculoză HIV-negativ locuind în zone indiferent de prevalența HIV și rezistența la Isoniazidă		
Meningită, Tuberculoză osteoarticulară	2HRZE _{7/7}	10HR _{3/7}
Retratament	2HRZES _{7/7} 1HRZE _{7/7}	5HRE _{3/7}
Tuberculoză rezistentă MDR/XDR	Regim individualizat	

Recomandări:

- Streptomicina nu este recomandată de OMS în tratamentul tuberculozei pulmonare sau ganglionare periferice
- În formele severe de tuberculoză pulmonară/extrapulmonară Ghidul metodologic 2015 recomandă utilizarea regimului 2HRZES_{7/7} urmat de 9-12HR_{3/7}
- Etambutolul nu este recomandat la vârstele mici (sub 5 ani – conform prospectului medical) datorită posibilității instalării discromatopsiei. Decizia administrării aparține pneumologului, doza recomandată fiind de 15 mg/kg corp/zi cu examen oftalmologic înaintea instituirii terapiei și la încheierea fazei intensive.

Medicamentele anti-tuberculoase esențiale – doze la administrare intermitentă - 3/7 sunt prezentate în Anexa 8.

Dintre formulele pediatrice, OMS recomandă (ianuarie 2016) următoarea combinație: H₅₀, R₇₅, Z₁₅₀ pentru faza intensivă și H₅₀, R₇₅ pentru faza de continuare (conform tabelului din Anexa 8). Aceste combinații sunt dispersabile, putându-se dizolva în 50 ml apă, cu administrare în maxim 10 minute de la dizolvare pe stomacul gol. Gustul este de portocală. Dezavantajul constă în faptul că sunt mai dificil de adaptat greutății reale a copilului. De aceea, în ceea ce privește formula de administrare în faza continuă, uneori trebuie completată doza de pirazinamidă pentru ajustarea dozajului calculat/ kg.corp, iar pentru formula din faza de continuare uneori trebuie completată doza de izoniazidă (Anexa 8).

5.1.4 Tratamentul adjuvant în tuberculoza copilului

Corticosteroizii

Indicații:

- meningita tuberculoasă - reduc mortalitatea și influențează favorabil evoluția pe termen lung a complicațiilor neurologice
- miliara severă/ formele diseminate de tuberculoză
- pericardita, pleurezia
- adenopatia bronșică complicată.

Doze: 1-2 mg/kg/zi, nu se vor depăși 60 mg/zi, timp de 4-6 săptămâni, cu sevraj al dozelor (1-0,5 mg/kg timp de 2-3 săptămâni).

Tratamentul corticosteroid nu este indicat copilului HIV pozitiv deoarece favorizează infecțiile oportuniste.

Piridoxina

Indicații: pentru profilaxia nevritei periferice mai ales la copiii malnutriți, copiii HIV pozitivi. Piridoxina se administrează în doze de 5-10 mg/kg/zi.

Alimentația

Se recomandă alimentație hipercalorică, adecvată vârstei.

Se insistă pentru alimentația naturală a sugarilor și, eventual, pentru suportul nutrițional acordat mamelor care alăptează.

Kinetoterapia

Este indicată în pleurezia tuberculoasă și tuberculoza osteoarticulară (prevenirea viciilor de postură).

5.1.5 Tratamentul unor forme de tuberculoză extrapulmonară la copil

Meningita tuberculoasă

- Etambutolul și Streptomina au penetrabilitatea bună în cazul meningelui inflammat. Ghidul Metodologic 2015 recomandă utilizarea schemei: 2HRZS_{7/7} și 9-12HR_{3/7}.
- Se utilizează doze mari mai ales în faza intensivă pentru asigurarea concentrațiilor eficiente în LCR: H- 15 mg/kg/zi, R- 20 mg/kg/zi, Z- 40 mg/kg/zi, E- 25 mg/kg/zi, S- 25 mg/kg/zi (fără a se depăși doza maximă).
- Ca medicație adjuvantă se recomandă de rutină corticoterapia: Prednison- 2mg/kg/zi, max. 60 mg/zi. Tratamentul durează 3-4 săptămâni, cu sevrul treptat al dozelor în 2-3 săptămâni. Tratamentul include și măsuri complexe de îngrijire pe durată lungă, cu asocierea medicației pentru reducerea hipertensiunii intracraniene, prevenția/stoparea convulsiilor, tratament roborant, hidratare și nutriție adecvată.
- Monitorizarea tratamentului impune consult interdisciplinar cu departamentele specializate de pediatrie și neurologie pediatrică.

Tuberculoza generalizată, inclusiv miliară

- Copilul cu tuberculoză prin diseminare hematogenă urmează un regim terapeutic similar cu cel din tuberculoza meningelui. Durata de tratament este de 12 luni.
- Corticoterapia se efectuează în aceeași schemă.

Pericardita TB

- Regimul terapeutic este cel menționat în tabel (forme severe) cu mențiunea asocierii corticoterapiei.
- În caz de tamponadă se recomandă drenajul cavității pericardice.
- Se efectuează controlul și monitorizarea EKG, ecografică doppler.

TB osteoarticulară

- Durata totală 12 luni
- Se asociază tratament ortopedic, consilierea personalului medical/ familiei/ pentru supravegherea, creșterea aderenței la tratament și managementul sechelelor motorii / neurologice.

Tuberculoza ganglionară periferică

- Ca urmare a penetrației dificile a medicației antituberculoase la nivelul maselor ganglionare (cazeoase), tratamentul se poate prelungi 9-12 luni cu administrare zilnică și în faza de continuare (acolo unde examenul clinic/bacteriologic impune).

Fișa de tratament este prezentată în Anexa 11.

5.1.6 Tratamentul anti-tuberculos în situații speciale

Tratamentul în tuberculoza **congenitală** se instituie rapid, cu aceeași schemă ca și în meningita tuberculoasă. Investigațiile bacteriologice și imagistice se fac în paralel mamei și nou născutului. Dozele se vor ajusta în funcție de modificarea greutății corporale.

Separarea nou născutului de mamă nu este obligatorie, alăptarea este permisă (cu mască, pentru cazurile pozitive), deoarece riscul de transmitere a tuberculozei la copil prin laptele matern este neglijabil și toate

medicamentele anti-tuberculoase sunt compatibile cu alăptarea. Medicamentele anti-tuberculoase regăsite în laptele matern sunt în cantitate prea mică pentru a induce chimiorezistența.

Excepția o constituie mama diagnosticată cu tuberculoză MDR, pentru care alăptarea nu este permisă.

Adolescentul cu TB

Regimurile de tratament sunt aceleași ca și ale adultului. Toleranța la medicamentele antituberculoase, dozele necesare, riscul apariției MDR-TB sunt similare cu cele ale adultului. Complanța la terapia TB este mai scăzută la vârsta adolescenței necesitând preocupare continuă pentru înțelegerea informațiilor medicale legate de boală, tratament, monitorizare, suport moral și psihologic.

Tuberculoza la copilul cu infecție HIV

Tratamentul antituberculos al pacientului HIV se stabilește de către medicul pneumolog și se instituie în colaborare cu medicul specialist infecționist. Regimul terapeutic antituberculos este cel standard, zilnic, cu durată de până la 12 luni, în funcție de forma clinică, de rezultatul examenului bacteriologic și complianța la tratament.

Sub tratament, copilul este monitorizat clinic în primele două săptămâni, apoi lunar: simptome, curba ponderală (cu ajustarea dozei), reacțiile adverse, complianța la tratament. În general, copiii cu tuberculoză sensibilă și infecție HIV răspund bine la tratament.

Factorii de risc care influențează răspunsul la tratament sunt:

- malnutriția severă
- încărcătura virală înaltă
- infecțiile severe asociate
- tuberculoza rezistentă
- lipsa complianței la terapie.

Dacă medicația antiretrovirală aleasă de medicul infecționist interferează cu Rifampicina, se va amâna pe cât posibil inițierea terapiei ARV. Dacă acest lucru nu este posibil se vor utiliza inhibitori de protează, inhibitori ai reverstranscriptazei non-nucleozidice, iar Rifampicina va fi înlocuită cu Rifabutină 10-20 mg/kg corp/zi.

Aderența copilului cu TB-HIV la medicația antituberculoasă este deosebit de importantă. Numărul mare de medicamente, numărul redus al formulelor pediatrice, efectele adverse posibile recomandă administrare și supraveghere medicală atentă.

Reacția de deteriorare clinică temporară - IRIS poate să apară în primele 3 luni, cel mai frecvent în prima lună de la inițierea terapiei ARV. Astfel forma de tuberculoză care apare poate fi mascată, iar evoluția cazului va fi influențată de întârzierea instituirii tratamentului antituberculos.

Tuberculoza și sarcina

Tinerele gravide diagnosticate cu tuberculoză pot urma regimul terapeutic de linia I exceptând Streptomicina (teratogenă pentru făt). Se va asocia obligatoriu Piridoxina. În general, instituirea tratamentului antituberculos nu reprezintă indicație pentru avortul terapeutic, dar fiecare caz trebuie analizat minuțios.

Tuberculoza și contracepția

Este bine cunoscut faptul că Rifampicina interacționează cu medicația contraceptivă orală, scăzând nivelul protecției. Din acest motiv, tinerele cu tuberculoză care asociază tratamentului antituberculos și contraceptive orale trebuie să adauge acestora și alte metode contraceptive pentru creșterea siguranței.

5.1.7 Managementul reacțiilor adverse la medicația anti-tuberculoasă de linia I

La copil, reacțiile adverse ale terapiei antituberculoase apar mai rar decât la adult, toleranța fiind mult mai bună. Reacțiile adverse la medicația antituberculoasă de linia I sunt prezentate în Anexa 9.

5.1.8 Monitorizarea tratamentului anti-TB

Monitorizarea tratamentului tuberculozei copilului respectă același protocol ca și în cazul tuberculozei adultului.

- controlul **clinic**: simptome, eventuale reacții adverse, controlul curbei ponderale, obligatoriu în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului, apoi în funcție de categoria de încadrare a cazului.
- examenul **bacteriologic** al sputei va fi monitorizat în funcție de categoria de încadrare a cazului (CN-T2, T5, T6, iar pentru R- T3, T5, T8).
- controlul **radiologic** nu se recomandă de rutină drept criteriu de monitorizare, cunoscută fiind involuția lentă radiologică a tuberculozei și persistența de durată a leziunilor (mai ales în formele complicate și cu leziuni parenchimatoase extinse). Radiografiile de control se pot efectua la 2-3 luni de la inițierea medicației și la finalul terapiei. Monitorizarea este efectuată de către medicul pneumolog din dispensarul antituberculos. Datele controlului sunt consemnate în fișa copilului, iar controalele bacteriologice și în baza de date electronică.

Majoritatea copiilor prezintă evoluție bună sub tratament, răspunsul favorabil la tratament fiind condiționat de: aderență/infecția HIV/tuberculoza rezistentă (MDR).

5.1.9 Evaluarea rezultatului tratamentului

Evaluarea cazurilor de tuberculoză se efectuează cu încadrarea în aceleași categorii ca ale adultului: Vindecat, Tratament complet, Eșec, Abandon, Pierdut, Decedat, Continuă tratamentul (Ghid metodologic 2015). Cea mai frecventă situație a copiilor cu TB o reprezintă **tratamentul complet**.

Fișa de evaluare a tratamentului este prezentată în anexa 12

5.1.10 Spitalizarea

Copilul bolnav cu tuberculoză necesită internare din următoarele motive:

- recoltarea specimenelor pentru examenul bacteriologic
- forme de tuberculoză cu bacteriologie pozitivă/forme severe
- inițierea terapiei cu monitorizarea toleranței și a eventualelor reacții adverse
- malnutriția sau alte comorbidități importante care impun asocierea unui tratament special
- cazurile cu probleme sociale deosebite

Criterii de externare

- Clinice:
 - ameliorarea simptomatologiei
 - creșterea în greutate (indică și răspunsul favorabil la terapie)

- toleranță bună fără reacții adverse
- Bacteriologice:
 - negativarea examenului microscopic BAAR

Se recomandă scurtarea perioadei de internare ținând cont însă de gradul de severitate, reacțiile adverse, evoluție și rezultatul examenului bacteriologic.

5.2. Tratamentul tuberculozei rezistente (TB DR)

5.2.1 Medicamentele antituberculoase de linia a II-a și dozele acestora

Metodele moderne de testare genotipică și fenotipică sunt destinate atât diagnosticului rapid cât și ameliorării managementului tuberculozei MDR/XDR la adult și copil. La copil, tuberculoza rezistentă este mai frecventă acolo unde sursa cu rezistență/ MDR este în anturajul său intim.

Principiile terapeutice, regimurile și medicamentele administrate copiilor cu tuberculoză rezistentă sunt aceleași ca și ale adultului. Dozele utilizate vor fi maxime, ritmul de administrare va fi zilnic pe întreaga durată a tratamentului. În tabel sunt prezentate grupurile de medicamente recomandate cazurilor cu tuberculoză rezistentă.

Dozele de medicamente la copii

Medicamente de linia a II-a	Doze zilnice mg/kg corp	Doza zilnică maximă mg	Frecvența zilnică
Aminoglicozide GRUP 2 Inj			
Streptomicina	20	1000	1
Kanamicina	15-30	1000	1
Amikacina	15-22	1000	1
Poliptide ciclice			
Capreomicina	15-30	1000	1
Fluoroquinolone – GRUP 3			
Ofloxacină	15-20	800	2
Levofloxacină	7,5-10	750	1
Moxifloxacină	7,5-10	400	1
Gatifloxacină	Nu sunt date privind siguranța administrării sub 18 ani		

Medicamente de linia a II-a	Doze zilnice mg/kg corp	Doza zilnică maximă Mg	Frecvența zilnică
GRUP 4			
Etionamida/Protionamida	15-20	1000	2
Cicloserina/Terizidona	10-20	1000	1-2
PAS	150	12000	2-3
GRUP 5			
Bedaquilina, Delamanid	Nu sunt date privind siguranța administrării sub 18 ani		
Clofazimina	1	200	1
Linezolid	10	600	2
Imipenem/Cilastatin			
Amoxicilină-Clavulanat	15 amoxicilină	4000/500	3
Meropenem	20-40/8 ore	6000	3
Claritromicină	7,5 – 15	1000	2
Thiocetazonă	3-4	150	1
Isoniazidă	15-20	400	1

Regimuri terapeutice

- Tratamentul tuberculozei rezistente trebuie **adaptat** rezultatului antibiogrammei acolo unde cultura este pozitivă.
- Ori de câte ori ABG din cultură **nu este disponibilă**, tratamentul trebuie să țină seama de ABG cazului sursă.
- Dacă ABG nu este disponibilă iar copilul aflat în tratament are frotiu pozitiv la T2 sau mai târziu, cu agravarea simptomelor și scădere ponderală continuă, **decizia schemei terapeutice trebuie să se bazeze pe sensibilitatea ABG a tulpinilor de TB MDR predominante în regiune.**
- Schema recomandată** combină cel puțin 4 medicamente de linia a II-a (la care probabilitatea sensibilității Mt este mare), din care unul injectabil, o fluorochinolonă, cu menținerea acelor medicamente de linia I (doze mari) la care tulpina a rămas sensibilă.
- Dintre aminoglicozide:**
 - Amikacina este preferată în comparație cu Kanamicina datorită unei concentrații minime inhibitorii mai reduse.

- Capreomicina este de obicei rezervată pentru tratamentul TB XDR.
- **Dintre Fluorochinolone:**
 - Levofloxacină și Moxifloxacină sunt superioare Ofloxacinei
 - Levofloxacină - se regăsește și sub formă de suspensie (25mg/ml)
 - se administrează de 2 ori/zi copilului sub 5 ani (rata de metabolizare crescută) și o dată /zi copilului peste 5 ani
 - Moxifloxacină - se poate prepara sub formă de suspensie - 20mg/ml.
- **Tionamidele și PAS** - nu se asociază, având în vedere riscul crescut de hipotiroidism
 - Etionamida - este greu tolerată din cauza reacțiilor adverse severe
- **Cicloserina** - capsula poate fi dizolvată în 10 ml de apă
 - foarte greu de tolerat din cauza reacțiilor adverse
- **Grupul 5** - nu este recomandat de rutină, eficacitatea nu este clar definită iar reacțiile adverse severe necesită consultarea unui expert TB-MDR.

Dozarea medicamentului constituie o problemă la copii deoarece sunt disponibile puține formule pediatrice și puține date despre farmacokinetica medicamentelor, iar capsulele trebuie dizolvate în apă pentru a fi administrate. Din aceste motive, pot exista probleme de subdozare/supra-dozare și noncompliance.

Divizarea tabletelor, administrarea dozelor divizate în mai multe prize zilnice sunt măsuri menite creșterii toleranței și complianței la medicație.

Spitalizarea copilului se face cel puțin în perioada administrării medicamentelor injectabile. Ca și la adult, tratamentul ambulatoriu este recomandat bolnavilor negativiți și sub DOT, pe toată durata administrării medicamentelor.

Monorezistența, polichimioresistența, tuberculoza MDR/XDR recunosc aceleași scheme terapeutice cu același ritm de administrare și aceeași durată ca în tuberculoza adultului (Ghid Metodologic 2015).

În faza intensivă a tuberculozei MDR care durează 6-8 luni se vor utiliza 4-6 medicamente eficiente, din care unul injectabil. În faza de continuare se vor administra 4 medicamente la care există sensibilitate păstrată. Durata va fi de 18 luni de la conversia în cultură. Durata totală a tratamentului este de 20-24 de luni.

În aprilie 2016 OMS a elaborat un nou ghid privind clasificarea și tratamentul tuberculozei MDR, ghid care prevede și utilizarea la copil a unui regim scurt de 12 luni. (Anexa 10-b)

De asemenea, există recomandarea pentru cazurile rezistente la R, de a utiliza H în doze mari și E sau fluorochinolonă.

Fișa de monitorizare a tratamentului este prezentată în Anexa 13.

Tipul chimiorezistenței	Regim terapeutic	Durata minimă a tratamentului (luni)	Comentarii
H ($\pm$ S)	R, Z, E	6-9	În formele extinse de boală se poate asocia FQ
H, Z	R, E, FQ	9-12	La pacienții cu forme extinse de boală, durata trebuie prelungită
H, E	R, Z, FQ	9-12	La pacienții cu forme extinse de boală, durata trebuie prelungită
R (mono; MDR/XDR)	Z $\pm$ E + FQ + injectabil (8 luni) + medicamente orale de linia a II-a	20	Se tratează ca TB MDR/XDR
H, E, Z ($\pm$ S)	R, FQ + medicament oral de linia a II-a + injectabil (cel puțin 2-3 luni)	18	La pacienții cu boală extinsă se poate prelungi administrarea injectabilului la 6 luni

WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2008.

5.2.2 Managementul reacțiilor adverse

Monitorizarea copilului cu tuberculoză rezistentă are în vedere: răspunsul la tratament, apariția și tratarea reacțiilor adverse, menținerea aderenței la terapie.

Urmărirea evoluției sub tratament se efectuează prin monitorizarea bacteriologică, clinică, radiologică, biologică.

Ca și la adult, anunțarea, declararea și înregistrarea copiilor cu tuberculoză rezistentă se face atât în registrul de TB cât și în aplicația electronică.

- Monitorizarea unui pacient cu tratament de linia a II-a este esențială nu numai pentru răspunsul terapeutic, dar și pentru managementul reacțiilor adverse.
- Creatinina serică, potasiul și auzul trebuie monitorizate lunar atunci când se administrează un medicament injectabil.
- Testele funcției tiroidiene (TSH –hormon tireostimulant și T4-tiroxina) trebuie monitorizate în cazul administrării de acid paraaminosalicilic sau thionamide.
- Testele funcției hepatice trebuie atent și repetat monitorizate la pacienții cu Z, H, R, THA, CFZ.
- Suspiciunea unui sindrom mielosupresiv ar trebui evaluată pentru pacienții aflați sub Linezolid.

- Examenul oftalmologic este obligatoriu pentru pacienții tratați cu Etambutol.

Fișa de monitorizare este prezentată în Anexa 15.

5.3 Dispensarizarea

Dispensarizarea cazurilor de tuberculoză la copil este integrată în strategia PNPSCT și se efectuează la fel ca pentru cazurile de tuberculoză ale adultului.

5.4 Metodologia DOTS. Consilierea

Consilierea se inițiază în momentul stabilirii diagnosticului și are un rol determinant în succesul terapeutic.

Caracterul stigmatizant, tratamentul de durată, cu schemă de medicație încărcată și controale periodice obligatorii, riscul apariției tuberculozei MDR la copil, impun informarea repetată a familiei și copilului.

Consilierea se adresează de altfel tuturor persoanelor din anturajul copilului care dețin un rol important în tratamentul antituberculos. În cadrul consilierii pot fi incluși și copiii cu vârste peste 7 ani pentru a înțelege manifestările bolii, reacțiile adverse posibile, importanța administrării tratamentului în ritmul și pe durata indicată de medic. Copilul trebuie să devină partener activ al succesului terapeutic și trebuie să înțeleagă că boala nu este o stigmă iar reintegrarea școlară și socială va avea loc la momentul indicat de medicul pneumolog.

Persoanele responsabile pentru administrarea efectivă a dozei de medicație în cadrul DOT pot fi: cadrele medicale, părinții, rudele, educatorii, asistenții comunitari, mediatorii sanitari sau voluntarii desemnați.

Corectarea informațiilor neînțelese/greșite despre boală, reacții adverse, tratament, vindecare și riscul apariției tuberculozei rezistente se fac periodic adresându-se familiei, copilului, colectivității în care este inclus copilul (educatori/profesori/colegi).

Este bine cunoscut faptul că membrii familiei sunt cei mai susceptibili la a renunța la tratament când copilul se simte bine sau prezintă reacții adverse. Din acest punct de vedere, suportul psihologic al copilului și familiei este extrem de important.

Pe lângă aceste informații, familia sau copilul mare sunt consiliați pre- și post- testare HIV.

VI Managementul cazurilor de tuberculoză

Conform definiției, **cazul de tuberculoză** este:

- bolnavul cu tuberculoză confirmat bacteriologic / histopatologic
- bolnavul fără confirmare, dar pentru care medicul pneumolog a decis inițierea tratamentului antituberculos (în urma discuției în colectivul medical)

Anunțarea – Orice caz de tuberculoză pulmonară/extrapulmonară pentru care medicul pneumolog decide inițierea terapiei antituberculoase va fi anunțat prin completarea “Fișei de anunțare a cazului de tuberculoză” (Anexa 16) în maximum 48 de ore de la inițierea terapiei. Această fișă va fi transmisă prin fax sau poștă Dispensarului de Pneumoftiziologie pe teritoriul căruia locuiește efectiv bolnavul (indiferent de adresa trecută în documentul de identitate). Pentru cazul TB MDR / XDR se completează “Fișa de anamneză terapeutică” împreună cu toate datele clinice, imagistice și bacteriologice relevante. Aceasta este trimisă coordonatorului județean TB MDR și Centrului de Excelență TB MDR (Centru care va aviza tratamentul acestei categorii de pacienți).

Declararea și înregistrarea – după primirea Fișei de anunțare a cazului de tuberculoză, Dispensarul de Pneumoftiziologie va înregistra cazul atât în Registrul de tuberculoză cât și în baza de date electronică. Cazul, odată înscris, va apărea atât în Unitatea Județeană cât și în serverul de la UATM – PNPSCT. Cazul declarat este definit în funcție de: localizare, confirmare bacteriologică/histopatologică și istoricul terapeutic, utilizând cele 2 tipuri de definiții OMS și ECDC.

În funcție de **istoricul terapeutic**, cazul de TB poate fi:

- **Caz Nou (N)** – definind pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicație antituberculoasă în asociere pe o perioadă mai mare de o lună de zile. Tratamentul ITBL nu este luat în considerare.
- **Caz cu retratament** – poate fi inclus într-una din următoarele categorii:
 - **Recidivă (R)** – pacientul evaluat vindecat/tratament complet în urma unui tratament antituberculos și care prezintă un nou episod de tuberculoză confirmată bacteriologic/histopatologic. Cazurile neconfirmate bacteriologic/histopatologic pot fi înregistrate numai în urma discuției colectivului medical.
 - **Retratament pentru eșec (E)** – pacientul care începe retratamentul după ce a fost evaluat “eșec” al unui tratament anterior.
 - **Retratament pentru abandon (A)** – pacientul care începe retratamentul după ce a fost evaluat “abandon”/“pierdut” al unui tratament anterior.
 - **Cronic (Cr)** – pacient care începe un nou retratament după ce a fost evaluat “eșec” al unui retratament anterior.

Din punct de vedere epidemiologic, **ECDC** recomandă următoarele criterii privind încadrarea cazurilor de tuberculoză:

- **Criterii clinice:**
 - a. semne/simptome sugestive
 - b. modificări imagistice sugestive
 - c. decizia clinicianului/colectivului medical de a trata
 - d. caz diagnosticat post mortem prin modificării histopatologice sugestive tuberculozei

- **Criterii de laborator:**

- a) microscopie cu prezența BAAR pe frotiu
- b) evidențierea de acizi nucleici care să aparțină Complexului Mt
- c) aspect histopatologic de granulom tuberculos
- d) izolarea complexului Mt în cultură

Astfel, ECDC recomandă următoarele încadrări:

- **Confirmat:** unul sau două din următoarele criterii de laborator:

- izolarea complexului Mt în cultură
- depistarea acidului nucleic aparținând complexului Mt

- **Probabil:** prezența criteriilor clinice și a celor bacteriologice sugestive:

- microscopie cu prezența BAAR pe frotiu
- evidențierea unui acid nucleic care să aparțină Complexului Mt
- aspect histopatologic de granulom tuberculos

- **Posibil:** prezența criteriilor clinice

În termen de 3 zile de la declararea și înregistrarea cazului se declanșează Ancheta Epidemiologică coordonată de medicul din Dispensarul de Pneumoftiziologie pe teritoriul căruia locuiește pacientul.

Fișa de declarare a cazului de TB semnată și parafată se trimite la sfârșitul lunii respective către DSPJ/DSPMB până cel târziu în primele 10 zile ale lunii următoare. Pacientul care nu locuiește la adresa indicată și al cărui domiciliu real nu poate fi identificat va fi înregistrat de către Dispensarul de Pneumoftiziologie în raza căruia declară că locuiește. Detaliile privind Anunțarea, Înregistrarea și Declararea cazului de tuberculoză se pot consulta în Anexa 17.

Infirmarya – în cazul în care după înregistrarea cazului de tuberculoză medicul pneumolog deține elementele infirmării acestuia (având alt diagnostic prin confirmarea altei etiologii), acest caz se poate opera în “Fișa de anunțare a infirmării diagnosticului de tuberculoză” (Anexa 18), infirmarya fiind echivalentă cu categoria de evaluare finală.

Decesul (D) – această categorie de evaluare poate fi întâlnită în două situații:

- Dacă decesul pacientului diagnosticat cu tuberculoză survine în spital, se completează în maxim 48 de ore “Fișa de anunțare a decesului în spital” și se anunță Dispensarul de Pneumoftiziologie pe raza căruia locuia pacientul (Anexa 19).
- Dacă diagnosticul de tuberculoză este pus urmare a necropsiei se completează “Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză” și se transmite Dispensarului de Pneumoftiziologie în raza căruia locuia decedatul în vederea declanșării anchetei epidemiologice și a declarării post-mortem.

Transferul (T) – în cazul în care pacientul își schimbă domiciliul în perioada tratamentului antituberculos, va fi evaluat “Transferat” de către Dispensarul de Pneumoftiziologie din care pleacă, după primirea confirmării preluării sale de către Dispensarul de Pneumoftiziologie pe raza căruia s-a mutat. În cazul în care pacientul nu apare la noua adresă în maximum 2 luni, Dispensarul de Pneumoftiziologie care l-a înregistrat și declarat îl va evalua “Pierdut” (P) (Anexa 20).

Cazurile de TB MDR / XDR vor fi înregistrate atât într-o categorie din cazurile de tuberculoză enumerate mai sus cât și într-una din următoarele categorii (ținând cont de anamneza terapeutică):

- **Caz nou de TB MDR:** pacientul care nu a luat niciodată medicație antituberculoasă în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
- **Caz de TB MDR tratat anterior numai cu medicație de linia I:** pacientul care a primit anterior episodului actual tratament antituberculos cu medicație de linia I, mai mult de o lună.
- **Caz de TB MDR tratat anterior cu medicamente de linia a II-a:** pacientul care a primit anterior episodului actual tratament antituberculos cu medicație de linia a II-a, indiferent dacă a utilizat și medicație de linia I.

Cazul de TB MDR suspect (copiii contacți cu caz index TB MDR) pot primi tratament antituberculos individualizat numai cu acordul Comisiei MDR, urmând a fi reevaluat la obținerea antibiogramei fenotipice. Evaluarea pacienților cu TB MDR /XDR se va efectua din 12 în 12 luni în categoria “Continuă tratamentul”. Evaluarea finală va avea loc la 22-24 de luni de la instituirea tratamentului pentru TB MDR și la 36 de luni pentru TB XDR, sau în oricare din următoarele situații: abandon, eșec, pacient pierdut, deces.

VII Controlul infecției tuberculoase

Controlul infecției tuberculoase prevede toate măsurile necesare limitării transmiterii tuberculozei de la sursele contagioase la persoanele care inhalează aerul contaminat cu aerosoli infectanți.

Diagnosticul precoce și tratamentul sunt cele mai eficiente metode de control al transmisiei tuberculozei.

7.1. Profilaxia vaccinală BCG

Vaccinarea BCG (vaccin viu, atenuat) realizează o profilaxie antituberculoasă relativă, protejând împotriva transformării infecției în boală. Vaccinarea nici nu întrerupe lanțul epidemiologic, nici nu împiedică infectarea cu Mt.

Vaccinarea:

- previne diseminarea hematogenă
- previne metastazele postprimare
- crește rezistența la suprainfecțiile exogene

Gradul diferit al protecției este variabil:

- reduce riscul de îmbolnăvire cu 46 - 100% în meningita și miliara TB
- reduce riscul de îmbolnăvire cu 53 - 74% la contactii sursei index
- scade mortalitatea totală cu 6%

Variabilitatea protecției se datorează:

- tulpinilor vaccinale diferite
- diferențelor genetice și nutriționale ale populației vaccinate
- expunerii la Mycobacterii atipice
- păstrării defectuase a vaccinului.

În România, deși nivelul endemiei tuberculoase este în scădere continuă, **se impune vaccinarea** tuturor nou născuților în primele 2-5 zile de la naștere (o singură doză vaccinală).

Tehnica vaccinării BCG. Vaccinul se păstrează între 2 - 8 C, conținând 2 flacoane (unul cu mediul de diluție Sauton SSI). Seringa utilizată este de 1 ml. – uz intradermic, ac scurt cu bizoul tăiat oblic la 25°. Reconstituirea vaccinului se face prin transferarea unui ml din mediul de diluție Sauton în flaconul cu vaccin, fără a scoate dopul de cauciuc al acestuia. Se omogenizează suspensia cu mișcări blânde prin întoarcerea flaconului în sus și în jos de câteva ori (se evită scuturarea). Suspensia rezultată va fi omogenă, ușor opacă.

Injectarea este recomandată **strict intradermic** în regiunea deltoidiană a brațului stâng, deasupra inserției mușchiului deltoid astfel: - pentru nou-născut și sugar 0,05 ml din vaccinul reconstituit

- pentru copilul > 12 luni 0,1 ml din vaccinul reconstituit

Acul se introduce stric intradermic iar injectarea se efectuează încet până la apariția unei mici papule.

Papula va dispărea după 10 – 15 minute. Dacă nu a apărut papula, **NU** se va administra a doua doză de vaccin. Vaccinul se utilizează în maxim 4 ore de la reconstituire.

Vaccinarea BCG se poate efectua în aceeași zi cu alte vaccinări sau se păstrează intervalul liber de 30 de zile între vaccinarea BCG și alte vaccinări.

Vaccinarea se efectuează numai de către medic/personalul mediu special instruit sub responsabilitatea medicului.

Contraindicațiile relative:

- febra
- leziunile tegumentare eruptive
- imunodeficiențe congenitale/dobândite
- tratamente imunosupresoare.

Prematuritatea/dismaturitatea și malnutriția proteincalorică nu mai reprezintă contraindicații, dar este prudent ca vaccinarea să fie temporizată până la atingerea greutății de 2500 g.

Contraindicații definitive:

- antecedente bacilare confirmate
- TCT pozitiv
- copiii infectați HIV

Vaccinarea respectă protocolul prevăzut în prospectul vaccinului.

Controlul cicatricei BCG se va efectua după vârsta de 6 luni a sugarului. Studiile efectuate au pus în evidență faptul că nu există nici o corelație între diametrul cicatricei postvaccinale ≥ 3 mm și puterea protectivă vaccinală. Din acest punct de vedere, **revaccinarea nu se justifică.**

Recuperarea sugarilor nevaccinați la naștere se va efectua până la vârsta de 1 an astfel:

- până la vârsta de 3 luni fără TCT
- după vârsta de 3 luni cu TCT

Recuperarea copiilor născuți în străinătate nevaccinați BCG se va face până la vârsta de 4 ani, deoarece în România majoritatea formelor diseminate de tuberculoză pulmonară/extrapulmonară aparțin categoriei de vârstă 0 – 4 ani.

Copiii al căror status HIV nu este cunoscut, fără simptome sugestive pentru HIV, deși provin din mame seropozitive HIV, pot fi vaccinați după o laborioasă analiză a factorilor locali de risc. Vaccinarea BCG poate induce sindromul IRIS-BCG copiilor seropozitivi HIV cărora terapia ARV le-a fost inițiată precoce. Deși acest sindrom poate induce forme diseminate de tuberculoză, mortalitatea este scăzută.

În teritoriile cu prevalență crescută a infecției HIV, copiii seronegativi, fără manifestări clinice sugestive, pot fi vaccinați BCG după o atentă și minuțioasă analiză a riscului.

Reacțiile adverse postvaccinale (RAPI) sunt definite ca fiind incidentul medical care se produce după vaccinare, fiind considerat a se datora acestuia :

- ulcerații trenante cu durată de peste 3 luni
- adenopatie axilară (de aceeași parte cu inocularea vaccinului), supraclaviculară, laterocervicală, cu cel puțin un ganglion cu diametrul $\leq 1,5$ cm
- adeoflegmon și/sau limfadenita supurată sau abcedantă și/sau limfadenita necrozantă, care durează mai mult de 2-3 luni
- semne și simptome respiratorii (tuse, dispnee), radiografie toracică anormală, semne și simptome generale (scădere în greutate, febră), sindrom meningeal, limfadenopatii, hepatosplenomegalii, sugestive unui proces specific activ.

Din punct de vedere al severității, reacțiile postvaccinale sunt astfel standardizate:

- **ușoare:** reacții postvaccinale locale și/sau adenopatia regională necomplicată
- **moderate:** abcese locale mari persistente/limfadenite supurate, limfadenite mari, fluctuente/noduli cu creștere rapidă ce determină fistule/infiltrarea pielii, masă reziduală solidă > 2cm, masă ganglionară masivă >3cm, masă ganglionară masivă cu creștere rapidă și herniere, ganglioni multiloculari/infiltrativi, adenita ce se dezvoltă rapid (sub 2 luni de la vaccinare)
- **severe:** BCG-ita sistemică, osteita/osteomielita, determinări grave pulmonare, meningită, lupus vulgar, eritem nodos.

Tratament:

- **reacții postvaccinale locale și/sau adenopatia regională necomplicată:**
 - supraveghere 3-6 luni
 - eventual tratament local cu soluție Rivanol
 - nu necesită tratament chirurgical
 - nu necesită tratament antituberculos
- **abcese locale mari persistente/limfadenite supurate:**
 - puncție aspirativă
 - antibioterapie conform antibiogramei
 - nu necesită tratament antituberculos
 - Isoniazida **NU** și-a dovedit utilitatea nici în scurtarea duratei de vindecare nici în evoluția adenitei către supurație
- **limfadenite mari, fluctuente/noduli cu creștere rapidă ce determină fistule/infiltrarea pielii:**
 - puncție aspirativă care va scurta durata de vindecare, va evita fistulizarea necontrolată.
 - se va evita intervenția chirurgicală.
 - ±eritromicina 40 mg/kg/zi timp de 14 zile
- **masă reziduală solidă > 2cm, masă ganglionară masivă > 3cm, masă ganglionară masivă cu creștere rapidă și herniere, ganglioni multiloculari/infiltrativi, adenita ce se dezvoltă rapid (sub 2 luni de la vaccinare):**
 - tratament chirurgical hotărât de Comisia Locală TBC și chirurgul pediatru
 - nu se recomandă incizie pentru drenaj
- **BCG-ita sistemică, osteita/osteomielita, determinări grave pulmonare, meningită, lupus vulgar, eritem nodos:**
 - tratament 3HRE(S) 7/7 + 4 HR 3/7. În formele osoase sau cu determinări grave schema se poate prelungi (până la 10-12 luni).

Diagnosticul obligă la izolarea în cultură a Mycobacteriei vaccinale (laboratorul național de referință). Totodată, copilul nu provine din focar TB, iar intervalul dintre vaccinare și apariția complicațiilor exclude infecția cu Mt.

Circuitul informațional al RAPI este prezentat în Anexa 17.

Deoarece cazurile de RAPI la BCG nu sunt cazuri de tuberculoză activă, nu vor fi luate în evidență în Registrul TB. Monoterapia cu izoniazidă nu este recomandată de către OMS și ECDC.

7.2. Profilaxia medicamentoasă

Profilaxia primară se adresează copiilor sub 5 ani, fără simptome clinico-radiologice, cu TCT negativ, dar expuși unui caz index de tuberculoză (pagina 15).

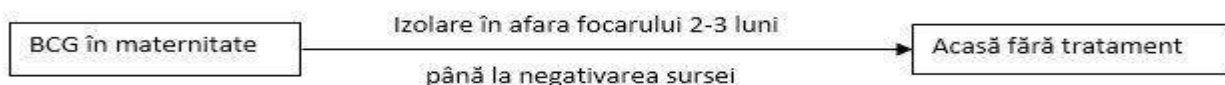
Profilaxia secundară vizează prevenirea evoluției infecției spre boală și se adresează copiilor deja infectați. Gradul protecției este variabil, ajungând până la 65 – 70%. Tratamentul profilactic are în vedere: criteriile de interpretarea ale TCT, vârsta copilului, starea de imunitate.

Opțiuni profilactice:

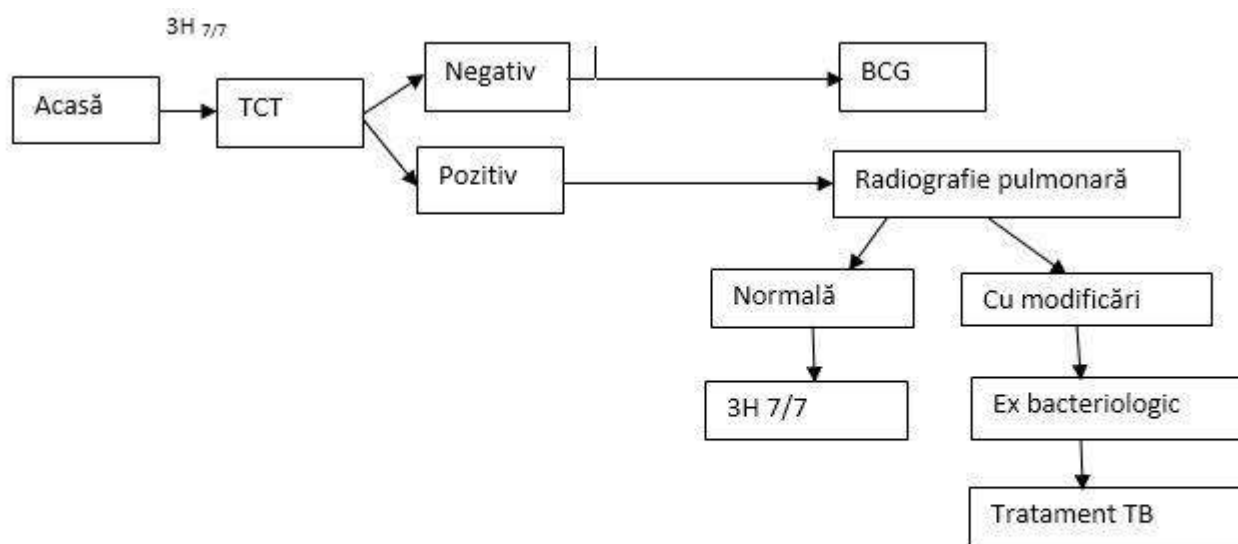
- **nou-născutul** în focar TB

1) Caz netratat, descoperit odată cu nașterea

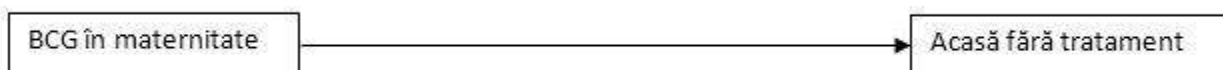
a) dacă cazul sursă (mama) și nou-născutul se pot izola



b) dacă cazul sursă și nou-născutul nu pot fi izolați

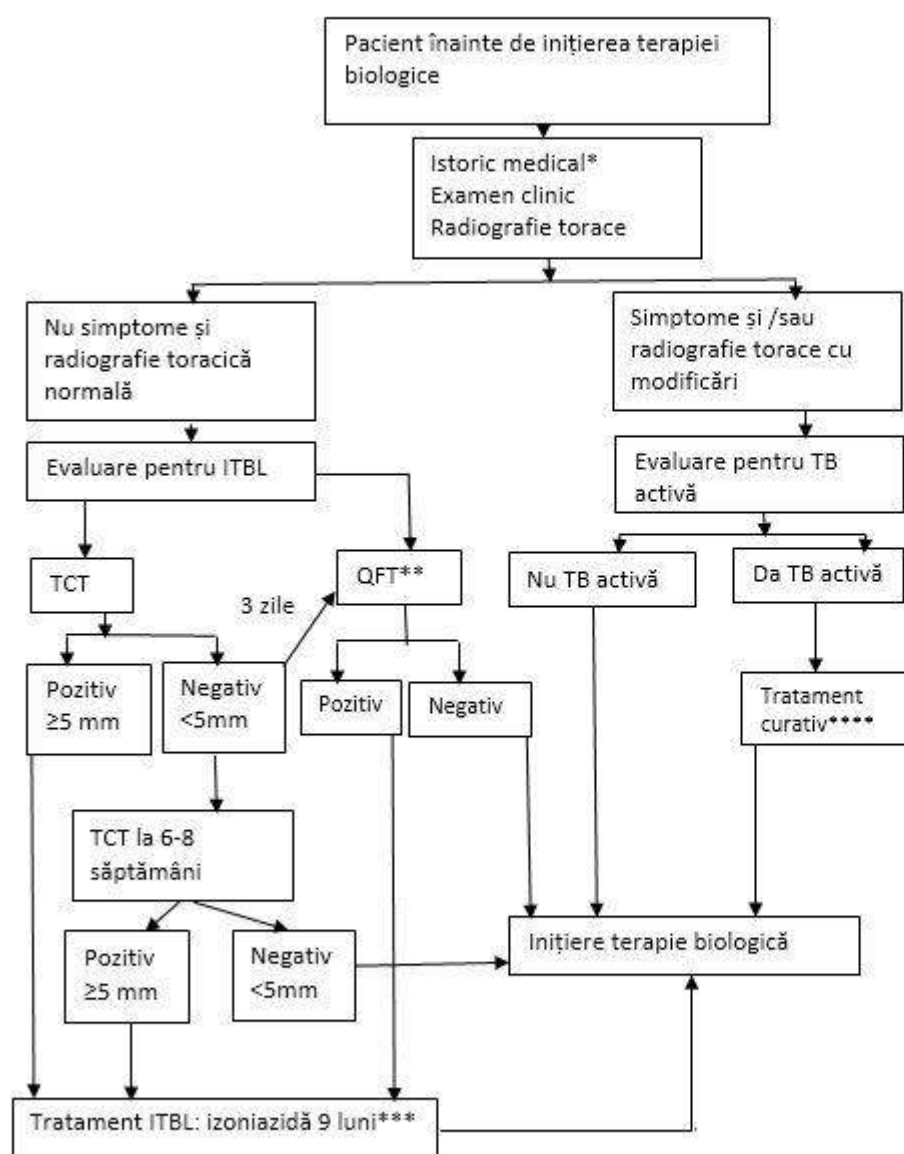


2) Caz TB cunoscut aflat sub DOTS de minim 6 săptămâni



- copii cu **expunere la TB** (vezi algoritm pag 15)
- copii și adolescenți **din focar TB**: - cei cu TCT pozitiv – vor efectua tratamentul profilactic 6 luni
- cei cu TCT negativ - vor efectua tratamentul profilactic 3 luni. Se repetă TCT. Dacă acesta este negativ se întrerupe tratamentul ITBL (dacă sursa s-a negativat). Dacă apare virajul tuberculinic se continuă tratamentul ITBL zilnic până la 6 luni.
- copii cu **terapie biologică** imunosupresoare tip anti -TNFalfa și infecție tuberculoasă latentă.

Algoritm de diagnostic ITBL la copiii supuși terapiei biologice



*Istoric medical: întrebați dacă TB în antecedente, contact TB recent, tratament curent imunomodulator (corticosteroizi) sau imunosupresor, istoric de droguri IV/ detenție/HIV – dacă da, risc crescut pentru ITBL sau reactivare TB.

**QFT – în cazul în care succede TCTse recomandă a se efectua în ziua interpretării testului sau la cel mult 3 zile de la interpretare, pentru a nu fi influențate rezultatele (posibil rezultate fals pozitive).

*** Luați în continuare inițierea terapiei biologice la 1-2 luni după începerea tratamentului ITBL (dacă este posibil amânarea până ce tratamentul ITBL este complet)

**** În caz de TB activă terapia biologică se poate iniția/reiniția după finalizarea tratamentului TB și evaluarea finală.

H 10 mg/kgc, doza maximă 300 mg/zi, administrare zilnică

Schema terapeutică

Profilaxia medicamentoasă este reprezentată de monoterapia cu izoniazidă (**H**) 7 – 15 mg/kg maxim 300 mg/zi. Se adresează următoarelor categorii de contact:

- **contactilor cazului de TB sensibilă** – monoterapie zilnică cu H –10 mg/kg max 300 mg/zi - 6 luni. Pentru imunodeprimați se poate administra (conform Ghidului Metodologic 2015) timp de 9-12 luni. Se asociază piridoxina (vitamina B6) 5-10 mg/kg/zi.

În ceea ce privește copilul infectat HIV cu vârsta de peste 1 an, care nu prezintă simptome sugestive pentru tuberculoză/care nu este contact cu un caz index de tuberculoză, OMS recomandă următoarele atitudini:

- necesită tratament cu H – 10 mg/kg/zi (max. 300 mg/zi), timp de 6 luni, dacă locuiește într-un teritoriu cu prevalență crescută a tuberculozei
- poate primi tratament cu H – 10 mg/kg/zi (max. 300 mg/zi), timp de 6 luni, dacă locuiește într-un teritoriu cu prevalență medie /joasă a tuberculozei

- **contactilor cazului de TB H – rezistentă** pot fi tratați cu R 10-20 mg/kg/zi maxim 600 mg/zi pe o perioadă de 4-6 luni

- **contactilor cazului TB MDR** – deoarece nu există consens internațional, decizia va fi luată de colectivul medical de specialitate astfel:

- în cazul contactilor imunocompetenți – supraveghere clinică și imagistică timp de 2 ani
- în cazul contactilor cu risc mare de progresie al infecției latente spre boală (status imun deficitar) se pot administra timp de 12 luni unul dintre regimurile zilnice:
 - Z (25-30 mg/ kg/zi) împreună cu E (15-25 mg/kg/zi)
 - Z (25-30 mg/ kg/zi) împreună cu fluorochinolonă (Ofloxin-15-20 mg/kg corp/zi/Levofloxacin – 7,5-10 mg/kg corp/zi).

Tratamentul preventiv se administrează o singură dată în viață. Dacă există dovada infecției cu o tulpină nouă la copiii infectați HIV/copiii contacti apropiați cu un nou caz de tuberculoză microscopic pozitiv, se poate repeta tratamentul profilactic.

Fișa de profilaxie medicamentoasă este prezentată în Anexa 21.

7.3 Controlul infecției tuberculoase în unitățile sanitare

În Planul de Control al Infecției Tuberculoase, fiecare unitate sanitară/secție/compartiment va evalua **riscul de transmitere**, ținând cont de prezența surselor și de procedurile efectuate în fiecare din spațiile în care se desfășoară activitate medicală.

Controlul infecției tuberculoase cuprinde un set de măsuri manageriale, administrative, ingineresti și de protecție respiratorie.

Activitățile manageriale cuprind:

- evaluarea riscului
- elaborarea planului specific unității sanitare
- reorganizarea/amenajarea spațiilor, a circuitelor epidemiologice
- numirea personalului responsabil pentru implementarea Controlului Infecției Tuberculoase, cu stabilirea responsabilităților
- instruirea personalului privind controlul transmiterii tuberculoase
- supravegherea apariției cazurilor de tuberculoză în rândul personalului angajat
- monitorizarea și evaluarea activităților de control al infecției tuberculoase
- accesul la cercetare operațională

Măsurile administrative cuprind:

- triajul pacienților
- izolarea/separarea suspecților, pacientului TB negativ, TB pozitiv în microscopie cu sensibilitate, TB microscopic pozitiv cu rezistență
- scurtarea timpului până la stabilirea diagnosticului (utilizarea metodelor rapide de depistare)
- reducerea perioadei de spitalizare până la negativarea microscopiei și monitorizarea efectelor adverse ale terapiei
- recoltarea corespunzătoare a produselor de spută în spațiile cu această destinație și cu respectarea protocoalelor
- educația aparținătorilor/copiilor mai mari și vizitatorilor
- stabilirea unei politici pentru vizitatori

Măsurile ingineresti: se recomandă utilizarea **ventilației naturale** cu stabilirea unui program zilnic, specific fiecărui spațiu. **Ventilația mecanică** va fi utilizată în spațiile și zonele cu risc mare de transmitere a tuberculozei (secții cu pacienți contagioși cu TB rezistentă, laboratoare de bacteriologie, servicii de endoscopie bronșică, servicii de probe funcționale respiratorii, ATI).

Adițional, în spațiile unde pot exista aerosoli infectanți se vor utiliza **lămpile cu UV** (cele cu scut fiind cele recomandate deoarece pot fi utilizate cu pacienți/personal medical prezent). Indiferent de tipul de lampă UV utilizat (cele indicate fiind lampa UV cu iradiere spre partea superioară a încăperii și lampa UV cu flux orizontal de radiație), se va ține seama de faptul că o lampă UV de 30 W acoperă în medie 18 m² din încăpere.

Se va întocmi un plan de funcționare pentru fiecare lampă.

Protecția respiratorie constă în utilizarea de către pacienți în spațiile închise a **măștilor chirurgicale**. Măștile cu **filtru FFP2** vor fi utilizate de personalul medical în spațiile în care există aerosoli infectanți. Cei mai mulți dintre copiii cu tuberculoză pulmonară nu sunt contagioși și nu reprezintă un pericol pentru unitățile sanitare. De aceea, este foarte importantă efectuarea **triajului adulților** care însoțesc/vizitează copiii, pentru că aceștia ar putea fi sursa index a cazului de tuberculoză. Dacă copilul este pozitiv, va urma aceleași măsuri de izolare și controlul infecției ca și adultul pozitiv. Anchetele epidemiologice au un rol determinant în identificarea cazului index de tuberculoză.

7.4. Ancheta epidemiologică

Ancheta epidemiologică de filiație este definită drept complexul de măsuri/acțiuni care au scopul depistării persoanelor care fac parte dintr-un lanț de transmitere a infecției/bolii și a relațiilor de cauzalitate dintre ele. Este unul din elementele cheie ale Strategiei de Control a Tuberculozei.

Obiective:

- depistarea persoanelor infectate/simptomatice respiratorii, contacti cu un caz index
- investigarea și instituirea tratamentului (preventiv /curativ)
- descoperirea precoce a cazurilor adiționale unui caz index de tuberculoză pentru întreruperea lanțului epidemiologic.

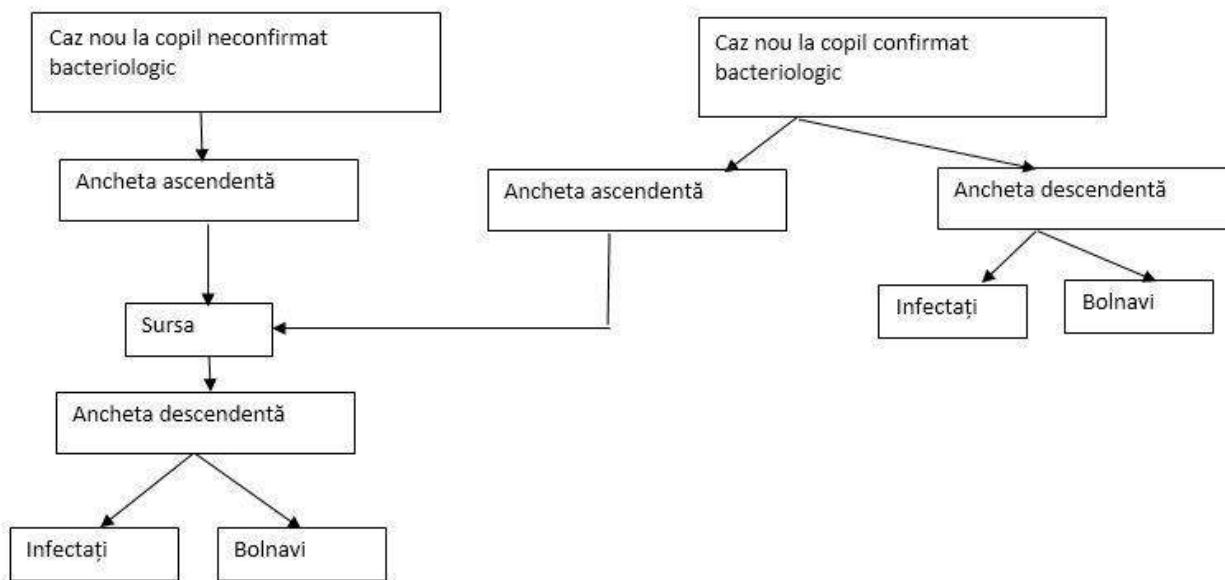
Ancheta epidemiologică poate fi:

- **ascendentă** – pornind de la un copil cu tuberculoză și vizează găsirea sursei.

Pentru sugar și copilul mic sursa este cel mai frecvent intrafamiliară / intradomiciliară. Uneori însă, găsirea sursei este dificilă, ea putând exista și extradomiciliar.

- **descendentă** – declanșată de diagnosticarea unui caz de tuberculoză vizând depistarea persoanelor îmbolnăvite/infectate de cazul index.

Cele două tipuri ale anchetei epidemiologice sunt intricate. Astfel, dacă ancheta epidemiologică ascendentă descoperă sursa, aceasta, tratată ca un caz nou, va declanșa o anchetă descendentă pentru a identifica și alte cazuri infectate/îmbolnăvite (Anexa 22).



Metodologia respectă aceiași parametri ca și ancheta epidemiologică pentru un caz de tuberculoză a adultului:

- se declanșează la maxim 72 de ore de la anunțarea unui caz de tuberculoză
- respectă cele maximum 30 de zile până la finalizare (excepția anchetei epidemiologice din focar)
- utilizează date anamnestice, TCT, examene imagistice, bacteriologice pentru a putea stabili cronologia și filiațiunea îmbolnăvirilor.
- este efectuată de rețeaua de medicină primară (medic de familie, medicină școlară, medicina muncii) în colaborare cu medicul pneumolog din teritoriu și medicul epidemiolog.

Noțiunea de **contact** al unui bolnav cu tuberculoză definește persoana care stă în preajma acestuia, la distanța necesară unei conversații, pe durata a cel puțin 4 ore. Contactul poate fi **intradomiciliar sau extradomiciliar**. Riscul de infecție este cu atât mai mare cu cât contactul a fost mai intim și mai prelungit. Riscul transformării infecției în boală este mult mai mare la sugar și copilul mic decât la copiii mari.

În ceea ce privește contagiozitatea, menționăm binecunoscuta corelație între aceasta și concentrația de bacili viabili din secrețiile respiratorii.

Deoarece majoritatea copiilor dezvoltă tuberculoză primară, care apare ca o complicație directă a infecției inițiale, ei sunt rar contagioși pentru anturaj. Puținii copii cu tuberculoză cavitărară/infiltrativ – extinsă sunt potențial contagioși, necesitând aplicarea aceluiași măsuri de control ca și în cazul adulților cu tuberculoză. În plus, în unitățile sanitare care îngrijesc copii cu tuberculoză, triajul vizitatorilor adulți este obligatoriu pentru evitarea transmiterii Mt.

Indicatorii utilizați în evaluarea anchetelor epidemiologice:

- de promptitudine (intervalul de timp între diagnostic și declanșarea anchetei epidemiologice)
- numărul mediu de contacti
- procentul contactilor examinați dintre cei identificați
- procentul surselor identificate în cadrul anchetei epidemiologice ascendente efectuate la copii.

7.5. Educația pacientului cu tuberculoză

Educația pacientului cu tuberculoză are un rol extrem de important în succesul terapeutic. În procesul educațional trebuie implicată atât familia cât și colectivitatea copilului. Pentru copii mici, părinții își vor asuma responsabilitatea îngrijirii copilului. Copii mari, însă, trebuie să primească toate informațiile legate de boală, tratament, monitorizare. Ei trebuie să devină parteneri activi în toate acțiunile îndreptate spre succesul terapeutic și să învingă prejudecățile legate de tuberculoză. De asemenea școala trebuie informată privind riscul de îmbolnăvire pentru a lua măsurile preventive ce se impun și a participa la desfășurarea anchetei epidemiologice. Cadrele didactice trebuie informate privind boala, tratamentul, monitorizarea, pentru a integra copilul cu tuberculoză în colectivitate la momentul indicat de medicul pneumolog.

Obiective:

- informații legate de boală
- informații legate de tratament și monitorizare
- înlăturarea prejudecăților
- implicarea aparținătorilor /copilului tratat ca parteneri ai succesului terapeutic

Cui se adresează:

- medicilor (pneumologi, medici de familie, medici școlari ,medici de medicina muncii)
- asistentelor medicale și îngrijitoarelor
- asistenților comunitari/mediatorilor sanitari
- părinților/educatorilor/cadrelor didactice/colegilor copilului bolnav

Când se face:

- la inițierea tratamentului
- în timpul derulării Anchetei Epidemiologice
- în timpul monitorizării
- la solicitare

Ce informații trebuie transmise:

- despre boală:
 - care este agentul cauzal
 - care sunt organele care pot fi afectate
 - care sunt condițiile vindecării
- despre calea de transmitere
 - de la cine se transmite
 - cum se transmite
 - importanța igienei tusei
 - importanța Anchetei Epidemiologice

- despre diagnostic
 - care sunt simptomele
 - care sunt probele biologice/patologice care trebuie recoltate
 - care sunt examenele paraclinice necesare punerii diagnosticului
- despre tratament
 - asociere medicamentoasă
 - durată, ritm de administrare
 - importanța tratamentului sub directă observație
 - reacții adverse posibile și abordarea lor
 - monitorizare
- informații despre prognosticul bolii
 - boala vindecabilă prin tratament
 - consecințele întreruperii tratamentului
 - consecințele tratamentului incorect
 - importanța controlului contactilor.

Este foarte important ca informațiile să fie corecte, accesibile ca înțelegere și repetate pentru a verifica însușirea corectă. Atitudinea celui care face educația trebuie să fie prietenoasă, respectuoasă, permisivă. Spitalizarea de lungă durată nu este recomandată, având în vedere implicațiile psihologice care pot apărea la scoaterea din familie a copilului pe o perioadă îndelungată.

Suportul psihologic din spital trebuie să fie continuat și la nivelul dispensarului antituberculos și la domiciliul copilului pentru a-l ajuta pe acesta să se adapteze cât mai bine bolii și să devină partener activ al succesului terapeutic. Copiii, familiile acestora, colegii, cadrele didactice trebuie să elimine noțiunea de stigmă privind tuberculoza pentru o reinserție socială ușoară și fără repercursiuni asupra vieții copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement, Geneva, WHO 2011
2. Barbara S. Reisner, Alice M. Gatson, Gail L. Woods. Use of gen-Probe AccuProbes to Identify Mycobacterium Avium Complex, Mycobacterium Tuberculosis Complex, Mycobacterium kansasii and Mycobacterium gordonae Directly from BACTEC TB broth cultures. J Clin Microbiol 1994 32(12): 2995-2998
3. Bercea O, Panghea P., - Breviar de tuberculoză: Prevenirea și combaterea tuberculozei, p. 141-145. Tuberculoza primară p 35-47 Ed. Medicală București, 1999
4. Center for Disease Control and Prevention – Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers 2011
5. ECDC GUIDANCE, Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients 2012
6. Claudio Scarparo, Paola Piccoli, Alessandra Rigon, Giuliana Ruggiero, Domenico Nista, Claudio Piersimoni. Direct Identification of Mycobacteria from MB/Bact Alerd 3D Bottles: Comparative Evaluation of Two Commercial Probe Assays. J Clin Microbiol 2001; 39(9):3222-3227
7. Enrico Tortoli, Alessandro Mariuottini, Gianna Mazzarelli. Evaluation of INNO-Lipa Mycobacteria v2: Improved Reverse Hybridisation Multiple DNA Probe Assay of Mycobacterial Identification. J. Clin Microbiol 2003 41(9):4418-20
8. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copil. INCDS. Public H Press București 2006
9. Ghid metodologic privind aplicarea PNSCT 2015
10. Ginsberg M ANN – What's new in tuberculosis vaccines? Bull WHO 2002; 80: 483-488
11. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd edition WHO 2014
12. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis WHO/HTM/TB/2008. 402
13. Homorodean D., Moldovan O., Diculencu D., Chiriac D., Muntean I. – Îndrumar de tehnici de laborator de bacteriologie BK, București 2005: 5-12; 19-22; 32-33; 41-54
14. A. Lancoma, N. Garcia-Sierra, C. Prat, J. Maldonado dJRuiz-Manzano, L. Haba, P.Gavin, S.Samper, V. Ausina, J.Domingueza. GenoType MTBDRsl for Molecular detection of second line drugs and Ethambutol-resistance in Mycobacterium tuberculosis Strain and Clinical Samples. Journal of Clinical Microbiology, Jan 2012, vol. 50. nr 1, 30-36
15. Managementul cazurilor de tuberculoză multidrug rezistentă TB MDR. Ministerul Sănătății, Institutul de Pneumologie Marius Nasta, 2005, București
16. Marius Barnard, Heidi Albert, Jerry Coetze, Richard O'Brian and Marlene E. Bosman. Rapid Molecular Screening for Multidrug Resistant Tuberculosis in a High-Volume Public Health Laboratory in South Africa. Am. J Respir Crit care Med Vol 177, pp 787-792, 2008
17. Maureen Morgan, Shriprakash Kalantri, Laura Flores, Madhukar Pai. A commercial line probe assay for the rapid detection of Rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and metanalysis. BMS Infect Disease 2005; 5:62
18. Ravglione M.C., O' Brien R.J.-Tuberculosis Chap 169 in- Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. 1, 15th edition 2001 Mc Graw Hill Med Publishing Division N.Y. USA p 1024-1035
19. Recommendation for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle – income countries. Geneva, WHO 2012.
20. Socaci Adriana, Popescu Georgeta Gilda, Marica Constantin, Infecția tuberculoasă latentă – Întrebări și răspunsuri – Ed. Partoș, Timișoara 2014, ISBN 978-606-8427-74-4
21. WHO. BCG vaccine. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2004; 79: 27-38
22. WHO policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of second line tuberculosis drugs, Geneva 2008. WHO/HTM/TB/2008. 392
23. WHO/HTM/TB/ 2011.9. Non-commercial culture and drug-susceptibility testing methods of screening patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis: policy statement

Anexe

Anexa 1 - Efectuarea și interpretarea testului la tuberculină

După „Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copil”, 2006

Materiale necesare efectuării testului tuberculinic (metoda Mantoux):

- produsul biologic – tuberculina (se verifică valabilitatea și calitatea macroscopică ale produsului biologic)
- seringă etanșă de unică folosință de 1 ml divizată în 0,10 ml, prevăzută cu ac special pentru injecții intradermice (de 10 mm, cu bizou scurt)
- Soluție antiseptică – alcool de 75%
- Vată

Locul inoculării: de preferat fața anterioară a antebrațului stâng, la întâlnirea 1/3 superioare cu cea medie, în tegumentul sănătos.



Tehnica administrării trebuie să fie riguroasă, cu efectuarea pașilor următori :

- verificarea valabilității și calității macroscopice ale produsului biologic
- dezinfectarea tegumentului cu alcool sanitar
- întinderea pielii prin plierea tegumentelor de pe fața dorsală a antebrațului pentru a facilita introducerea strict intradermică a tuberculinei
- se injectează ID 0,1 ml PPD care realizează de obicei o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală”; aceasta nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul.

IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.

Evoluția intradermoreacției

La locul inoculării antigenului se dezvoltă o reacție inflamatorie cu vasodilatație, edem și o infiltrație de limfocite, monocite și neutrofile. Procesul inflamator este generat de eliberarea unor limfokine de către limfocitele T sensibilizate în contact cu antigenul (tuberculina).

Reacția la tuberculină poate fi locală, generală sau focală.

Reacția locală: inițial poate apare o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24-48 de ore.

La cei la care testul este pozitiv, în 72 de ore se formează o papulă dermică dură, în relief față de planul dermic, de culoare roz-palidă până la roșu închis, care se diminuează în 4-7 zile, lăsând în loc o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee.

Reacțiile imediate (24 h) nu au importanță epidemiologică și nu indică infecția tuberculoasă.

Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar).

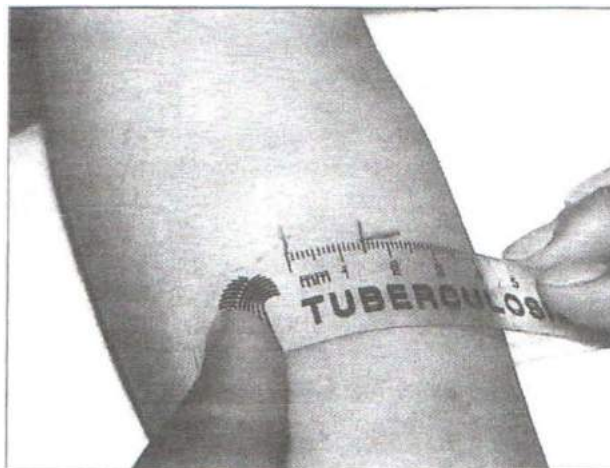
Reacție generală: foarte rar, febră, astenie, curbatură. Fenomenele dispar în 1-2 zile.

Reacțiile focale sunt excepționale și se manifestă prin: congestia sau necroza leziunilor tuberculoase existente în organism în momentul testării.

Citirea testului este **cantitativă**.

Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal 72 h) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare.

Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente. Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal. Se recomandă ca citirea să nu se facă după 72 de ore, întrucât se subestimează rezultatul.



Interpretarea calitativă (tipurile Palmer) și-a pierdut din actualitate.

Vaccinarea BCG induce obișnuit, pentru 3-4 ani o reacție care de obicei nu depășește 10 mm. O reacție mai intensă traduce foarte probabil infecția naturală cu *Mt*.

Citirea și interpretarea trebuie făcute de **personal cu experiență** care notează mărimea diametrului indurației și data citirii.

Interpretarea testului

Interpretarea TCT la 2 U.I. PPD, respectiv la 5 U.I. PPD se regăsește în textul paginii 7.

Virajul tuberculinic constă în pozitivarea unei testări care succede uneia cu rezultat negativ și dacă nu este consecința unei vaccinări BCG, traduce o infecție de dată recentă.

Efectul booster – s-a constatat că repetarea IDR la intervale scurte poate genera creșterea intensității reacției. Fenomenul apare dacă testul se repetă într-un interval de până la 12 luni și este întâlnit în special la persoanele în vârstă la care diametrul reacției poate să crească cu 3-8 mm față de reacția anterioară.

Convertorii sunt subiecții la care se constată o creștere a reacției cu peste 10 mm la o retestare, într-un interval de 2 ani. Se apreciază că fenomenul semnifică progresia infecției TB spre boală activă.

Anexa 2 - Recoltarea produselor biologice (Ghid metodologic-2015)

Investigația bacteriologică are o poziție centrală atât în diagnosticul și monitorizarea cazurilor de TB, cât și în evaluarea PNPSCT, de aceea toate etapele acesteia - de la pregătirea pacientului și recoltarea produsului patologic până la citirea și interpretarea rezultatelor - trebuie tratate cu deosebită atenție.

Aspecte generale

Calitatea produselor patologice este esențială pentru obținerea unor rezultate de încredere. În acest sens, trebuie să se țină seama de următoarele:

1. Recoltarea și manipularea produselor patologice se fac astfel încât:

- a. să se evite contaminarea cu bacterii și fungi a produsului patologic
- b. să se evite diseminarea germenilor în mediul ambiant
- c. să se evite infectarea personalului medical implicat.

2. Recoltarea și manipularea produselor patologice se face sub supravegherea unui cadru medical instruit privind reducerea riscului de contaminare a produselor, care trebuie să se asigure că s-a recoltat un produs provenit din focarul lezional, de la un pacient corect identificat și în cantitate suficientă pentru prelucrare în laborator.

3. Respectarea NORMELOR GENERALE DE RECOLTARE și anume:

- ☐ În cazul persoanelor suspecte de TB, produsele se recoltează înainte de începerea tratamentului antituberculos.
- ☐ Repetarea examenului bacteriologic în zile succesive (la suspexții de TB pulmonară se pot recolta până la 4 spute, în cazul în care primele examinări au fost negative iar suspiciunea de TB se menține).
- ☐ Caracteristicile RECIPIENTELOR pentru recoltarea sputei:
 - confecționate din material plastic, incasabil, transparent - pentru a observa cantitatea și calitatea produsului patologic fără a deschide recipientul
 - cu deschidere largă (minim 35 mm diametru) - pentru evitarea contaminării pereților exteriori ai recipientului
 - capacitate de 30-50 ml pentru spută și adaptată pentru fiecare tip de produs patologic
 - cu capac cu filet care închide etanș recipientul
 - cu posibilitatea de a fi marcate cu ușurință.

Recoltarea sputei expectorate spontan, în sectorul clinic. Primul pas pentru un diagnostic fiabil este obținerea unor produse de calitate. Recoltarea sputei:

- ☐ Se efectuează ori de câte ori se suspectează diagnosticul de TB pulmonară
- ☐ Se efectuează în spații special destinate
- ☐ Se face după instruirea prealabilă a bolnavului
- ☐ Se face sub supravegherea unui cadru medical (geam/vizor la boxa de recoltare)
- ☐ Se respectă măsurile de control al infecțiilor și condițiile optime de păstrare a produselor patologice: ventilație corespunzătoare (fereastră), lămpi U.V., măști, frigider pentru păstrarea probelor (până la maximum 4 zile), ușa cu geam pentru supravegherea recoltării.

Pacientul trebuie instruit cu privire la etapele recoltării înainte acesteia:

- ☐ Clătirea gurii cu apă pentru îndepărtarea resturilor alimentare și a bacteriilor contaminante
- ☐ Efectuarea a 2 inspirații profunde urmate de reținerea respirației după fiecare dintre ele timp de câteva secunde, apoi o a treia inspirație profundă, urmată de un expir forțat. Se declanșează tusea care va ușura expectorația

- ☐ Depunerea sputei în recipientul/flaconul care se ține sub buza inferioară.

Cadrul mediu trebuie să verifice după recoltare calitatea sputei. Sputa de bună calitate este: în cantitate de 3-5 ml, cu particule purulente; este frecvent vâscoasă și mucoidă; poate fi fluidă, dar să conțină fragmente de țesut necrozat; poate fi stratificată în culori de la alb mat la verde.

- Dacă sputa este insuficientă cantitativ, pacientul trebuie încurajat să expectoreze din nou până la obținerea rezultatului dorit (la unii pacienți este nevoie de timp mai îndelungat pentru această manevră)
 - Dacă nu obțineți nici o expectorație, considerați recipientul deșeu infecțios și îndepărtați-l ca atare
 - Dacă s-a recoltat corect, asigurați-vă că recipientul este bine închis și etichetați-l clar (pe corp, nu pe capac)
 - Spălați-vă mâinile cu apă și săpun
 - Dați un alt recipient pacientului și asigurați-vă că acesta a înțeles că a doua zi va recolta un nou produs imediat după trezirea de dimineață (în caz de recoltare nesupravegheată, la domiciliu)
 - Arătați pacientului cum se închide etanș recipientul.
- ☐ Se recoltează 2 probe pentru fiecare examinare bacteriologică, ambele sub supraveghere medicală sau una prin autorecoltare din prima spută emisă spontan dimineața.

În cazul persoanelor care nu tușesc și nu expectorează spontan sau care înghit expectorația (de ex. femeile) se vor aplica *tehnici speciale de provocare și recoltare a sputei*:

- ☐ Aerosoli expectoranți cu soluție de NaCl 10%
- ☐ Lavajul laringo-traheal cu ser fiziologic steril
- ☐ Tubajul gastric folosind sonde Nelaton sau Einhorn
- ☐ Aspiratul bronșic sau lavajul bronho-alveolar prin bronhoscopie.

Trimiterea probelor la laborator se face:

- ☐ Împreună cu formularul de solicitare standardizat, completat la toate rubricile; un singur formular pentru toate probele, cu date de identificare identice pe recipient și pe formular.
- ☐ Etichetarea flacoanelor cu numele și prenumele bolnavului pe corpul recipientului, nu pe capacul acestuia.
- ☐ De către persoana desemnată, instruită, în cutii speciale din plastic, prevăzute cu compartimente pentru separarea și fixarea flacoanelor cu spută.
- ☐ Transportul probelor către laborator trebuie realizat imediat după recoltare sau, dacă nu este posibil, acestea se păstrează la frigider (40C), maxim 3-4 zile (pentru a minimaliza multiplicarea florei de asociație).

FACTORII care pot influența viabilitatea micobacteriilor trebuie cunoscuți pentru a fi evitați și anume:

- ☐ Administrarea de antibiotice cu efect antituberculos: Rifampicină, Streptomycină, Kanamicină, Amikacină, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Claritromicina, Amoxicilina + Acid clavulanic, Azitromicina, Imipenem, Clofazimin, tetraciline, sulfonamide, Minociclina.
- ☐ Conservarea în formol sau recoltarea pe EDTA
- ☐ Contactul prelungit cu suc gastric (peste 3-4 ore)
- ☐ Păstrarea probelor la căldură sau lumină
- ☐ Întârzierea prelucrării produselor patologice (peste 5 zile)
- ☐ Congelarea prelevatelor.

Metode speciale de recoltare în caz de suspiciune de tuberculoză pulmonară

Se folosesc în cazul pacienților care nu expectorează, dar sunt suspecți de tuberculoză pulmonară activă. Pe buletinul de solicitare se menționează metoda de recoltare.

Sputa indusă

Inhalarea de aerosoli calzi salini-hipertoni (soluție de NaCl 5-10%) irită căile respiratorii și determină tuse cu expectorarea unui produs apos, cu aspect asemănător salivei, din profunzimea arborelui bronșic.

Recoltarea:

- ☐ se începe cu o primă ședință de aerosoli cu durata de 10 minute
- ☐ dacă nu este provocată tusea, se recomandă bolnavului să facă efort de tuse voluntară în următoarele 10 minute
- ☐ în caz de insucces, se reia aerosolizarea cu durata de încă 10-20 minute sau se recurge la altă procedură de recoltare.

Lavajul laringo-traheal

- ☐ pacientul face gargară cu xilină 1%, repetat de 2 ori;
- ☐ cu o seringă cu canulă curbă, sub controlul oglinzii laringiene se introduc 5-10 ml ser fiziologic steril
- ☐ tusea productivă apare în cursul manevrei sau după dispariția anesteziei
- ☐ se recoltează sputa, se verifică volumul și calitatea ei (aspect grunjos, turbure)
- ☐ se va recolta și sputa eliminată spontan în următoarele 24 ore.

Aspiratul bronșic și lavajul bronho-alveolar

- ☐ Se efectuează numai în unitățile care au instrumentarul necesar (bronhoscop) și personal cu competență în acest domeniu. Produsul se recoltează direct în recipiente sterile, în timpul manevrei de lavaj prin bronhoscop
- ☐ Se va recolta și sputa eliminată spontan în următoarele 24 de ore.

Lavajul laringo-traheal (spălătura bronșică), lavajul bronho-alveolar și aspiratul bronșic au avantajul că ulterior acestora este posibil să se elimine spută de bună calitate.

Lavajul gastric/aspiratul gastric este recomandat atunci când niciuna dintre metodele menționate anterior nu este posibilă, pentru următoarele categorii de pacienți:

- ☐ imagine radiologică sugestivă pentru tuberculoză, fără confirmare bacteriologică după examinarea unor produse patologice obținute prin alte metode de recoltare
- ☐ pacienți necooperanți sau care își înghit sputa
- ☐ pacienți care nu expectorează din cauza unor afecțiuni coexistente: comă, boli neurologice etc.
- ☐ copii mici care nu știu să expectoreze. Sensibilitatea metodei scade cu creșterea vârstei.

Recoltarea se face dimineața la trezire, după repaus alimentar de 8-10 ore, înainte ca pacientul să mănânce. Prelucrarea acestui tip de produs se face în primele 4 ore de la recoltare.

Recoltarea:

- ☐ se aspiră conținutul stomacului dimineața la trezirea din somn (aspirat gastric) cu sonde de unică folosință adaptate la seringă (sonde Nelaton la copii sau sonde Einhorn la adulți)
- ☐ dacă volumul de lichid recoltat este redus, se introduc pe sondă 5-10 ml ser fiziologic la copii, respectiv 20-30 ml la adulți
- ☐ se aspiră conținutul gastric cu o seringă sterilă de 50 ml
- ☐ lichidul aspirat se colectează în recipient steril, cu capac filetat, cu capacitate adecvată.

Proba trebuie prelucrată cât mai curând după recoltare, deoarece micobacteriile sunt distruse rapid ca efect al acidității gastrice. Dacă nu se poate prelucra în primele 4 ore, se ajustează pH-ul fluidului la valori neutre cu bicarbonat de sodiu sau fosfat disodic. Neutralizarea se face prin amestec în părți egale de aspirat gastric și fosfat disodic 15 % steril sau bicarbonat de sodiu 10%, steril, în prezența unui indicator de pH.

Combinarea inducerii sputei prin folosirea de aerosoli urmată în 30 de minute de lavaj/aspirat gastric crește procentul de culturi pozitive, comparativ cu utilizarea fiecăreia dintre cele două metode separat.

Recoltarea de produse biologice pentru diagnosticul tuberculozei extrapulmonare

Laboratorul poate să primească spre prelucrare pentru examen bacteriologic o varietate de produse biologice. Acestea se pot împărți în 2 categorii:

- ☐ produse biologice din colecții închise - de obicei fără microorganisme de contaminare
- ☐ produse biologice care conțin floră normală de contaminare sau produse care nu au fost recoltate aseptice.

Colecțiile închise

Fluidele (cefalorahidian, pleural, pericardic, sinovial, ascitic, sânge), precum și alte produse (puroi, măduvă osoasă), sunt recoltate de către medic, utilizând tehnici de aspirație sau proceduri chirurgicale. În majoritatea cazurilor de TB extrapulmonară numărul micobacteriilor din leziuni este mic, dar însămânțarea pe medii de cultură cu calități nutritive diferite poate crește șansa izolării acestora. Se folosesc mediul solid Lowenstein - Jensen și, în funcție de dotarea laboratorului, mediul lichid în sistem automat de cultivare.

Dacă produsele patologice cu consistență lichidă nu pot fi însămânțate imediat pe medii de cultură, pentru a preveni formarea flocoanelor de fibrină, la 10 ml lichid biologic se va adăuga o picătură de citrat de sodiu 20% steril sau 0,2 mg/ml heparină. Nu se va folosi EDTA, care inhibă creșterea micobacteriilor. Transportul la laborator trebuie făcut cât mai repede. Dacă nu se poate asigura transportul imediat către laborator sau se întârzie prelucrarea, se va păstra la frigider la 4-80 C, dar nu se va congela.

Fragmente tisulare (piese de biopsie)

Produsul recoltat trebuie pus după recoltare în recipient steril, fără soluție de fixare sau conservare. Pentru a preveni deshidratarea în cazul fragmentelor mici, se admite adăugarea unei cantități reduse de ser fiziologic steril, cu menținerea la temperatură sub 100 C.

Urina

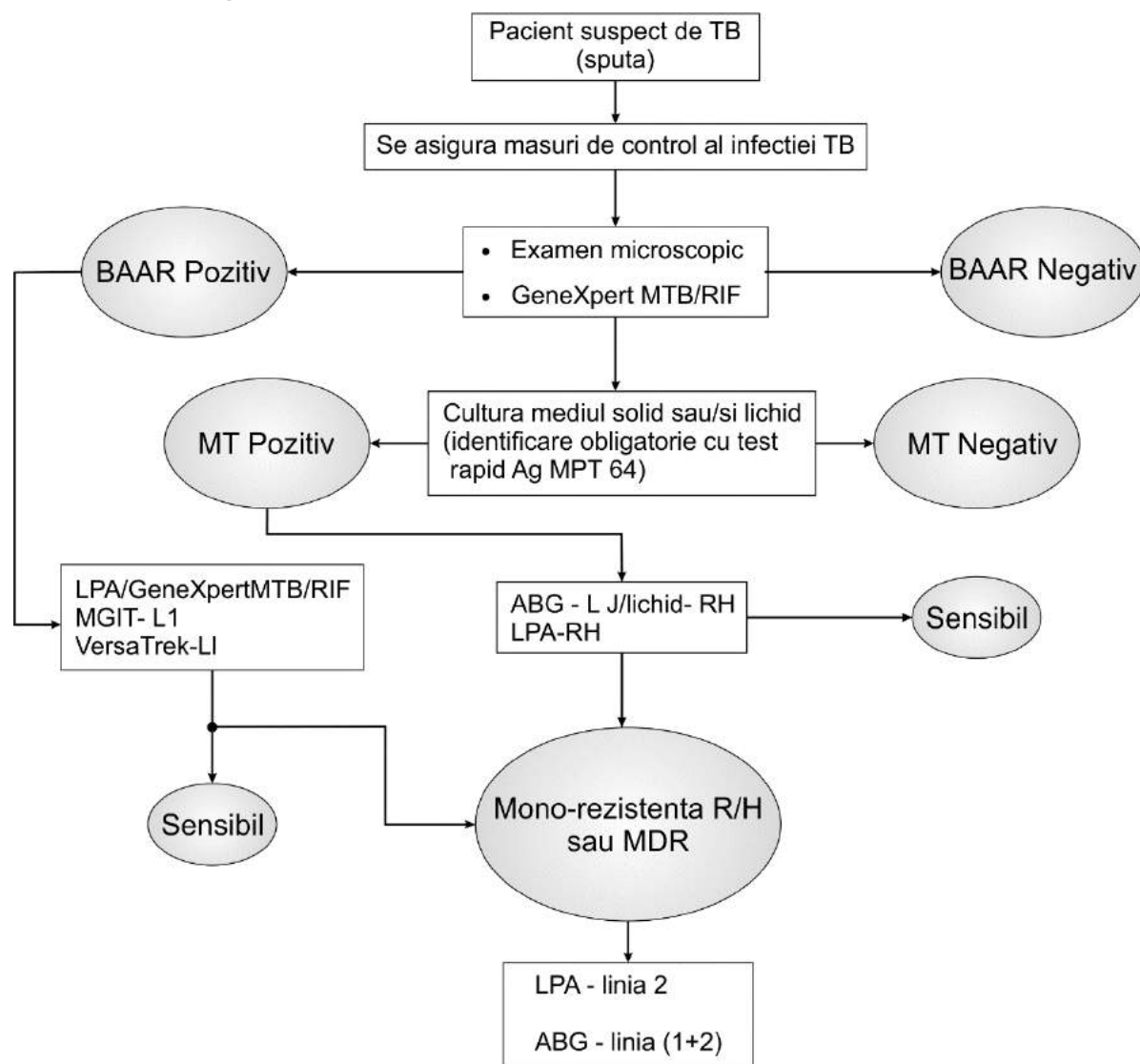
Examinarea mai multor eșantioane crește șansa evidențierii micobacteriilor. Recoltarea urinei pentru suspiciunea de TB uro-genitală trebuie să fie precedată de:

- ☐ Excluderea unei infecții urinare netuberculoase prin efectuarea de uroculturi pentru micobacterii cu creștere rapidă.
- ☐ Cu 24-48 ore înaintea recoltării se recomandă regim hiposodat, reducerea cantității de lichide ingerate și suspendarea administrării de produse care influențează viabilitatea MT (vitamina C, aspirină, streptomycină, amikacină, kanamicină, chinolone, rifampicină, claritromicină, amoxicilină-clavulanat, imipenem).

Recoltarea urinei:

- ☐ se face toaleta riguroasă a organelor genitale externe prin spălare cu apă și săpun;
- ☐ se recoltează prima urină de dimineață, în 2-3 zile succesive
- ☐ se aruncă primul jet de urină, apoi se colectează într-un recipient steril de 120 ml restul urinei eliminate
- ☐ se transportă imediat la laborator pentru a fi prelucrat
- ☐ dacă nu se poate prelucra imediat se admite păstrarea urinei la frigider (-4 -80 C) cel mult 24 ore.

Anexa 3 – Diagnosticul de laborator al tuberculozei



LEGENDA LPA - Geno Type, Line Probe Assay, Xpert - GeneXpertMTB/RIF, LJ - cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen, MGIT - sistem automat de cultivare in mediul lichid, Linia 1 - medicamente antituberculoase de linia I, Linia 2 - medicamente antituberculoase de linia II

În funcție de dotarea laboratorului, experiența personalului și solicitarea clinicianului, ținând seama de categoria de caz, se va selecta calea de urmat pentru fiecare situație:

a. Produsele provenite de la toate cazurile (cazuri noi, recidive, monitorizare) se prelucrează obligatoriu pentru microscopie și cultură pe mediul Lowenstein - Jensen, indiferent ce alte metode se pot folosi într-un laborator. Se prelucrează și se însămânțează pe acest mediu toate tipurile de produse patologice, cu excepția sângelui pentru hemoculturi, care necesită sistem special de cultivare (centrifugare-liză).

b. Dacă este un caz eligibil pentru cultivare în mediul lichid, respectiv *suspect de TB cu rezistență* (contact cu un caz MDR, abandon repetat, recidivă, colectivitate supraaglomerată, persoană fără adăpost), *pacient infectat HIV suspect de TB*, *copil suspect de TB*, unul dintre produsele prelucrate se va însămânța pe două tuburi cu mediul Lowenstein - Jensen și un tub cu mediul lichid, celălalt produs însămânțându-se doar pe mediul Lowenstein - Jensen.

c. Produsele extrapulmonare, sputele hemoptoice și sângele nu se prelucrează folosind versiunile actuale ale testelor genetice, indiferent de rezultatul examenului microscopic. Ele vor fi prelucrate în funcție de sediul leziunii, tehnica de recoltare și de gradul de contaminare inițială și se însămânțează obligatoriu pe mediul Lowenstein - Jensen (mai puțin sângele).

d. Se exclude de la însămânțarea pe mediul lichid urina și sângele (pentru acesta din urmă se folosesc sisteme speciale).

e. Produsele pozitiv BAAR se pot testa genetic prin test direct pentru confirmarea MT și evidențierea modificărilor indicatoare de rezistență la RMP sau RMP/H (GeneXpertRif TB, respectiv GenoType-LPA). Cazuri eligibile: *suspect de tuberculoză cu rezistență* (contact cu un caz MDR, abandon repetat, recidivă, colectivitate supraaglomerată, persoană fără adăpost), *pacient infectat HIV suspect de tuberculoză*, *copil suspect de tuberculoză*. Pentru cazurile cu rezultat direct preliminar care indică modificări sugestive pentru rezistență, imediat după pozitivarea culturii (preferabil mediul lichid), aceasta se trimite la LNR pentru a se face test genetic indirect GenoType (linia a doua) și antibiogramă fenotipică completă (linia I, linia a II-a).

f. Culturile de *M. tuberculosis* izolate de la toți bolnavii cazuri noi și retratamente se testează la RMP-H prin metoda convențională sau folosind sistemul automat din dotare.

g. În caz de suspiciune de TB cu rezistență se poate folosi metodă fenotipică rapidă directă (mediul lichid, în sistem automat) pentru sputa pozitivă BAAR la examenul microscopic. Trebuie ținut seama de faptul că rata de contaminare este comparabilă cu a culturilor, deci este necesară experiență în folosirea sistemului automat de cultivare când se decide folosirea ABG directe.

h. În cazurile HIV pozitiv sau spută prelevată de la copii, se pot testa genetic (folosind GeneXpert RifTB) și cazuri negative BAAR la microscopie.

i. Culturile pozitive după 4 luni de la începerea tratamentului și toate culturile izolate după fiecare 6 luni de la ABG anterioară se testează genetic pentru detectarea rezistenței RMP/H și prin metodă fenotipică rapidă în mediul lichid, urmată de metoda convențională, față de substanțe de linia I și linia a II-a.

j. Nu se face test genetic direct pentru produsele recoltate în cursul monitorizării, indiferent de rezultatul examenului microscopic, rezultatele nefiind concludente. Pentru aceste cazuri se poate face test genetic indirect (i), urmat de teste fenotipice.

k. Cultura de la T0 pentru cazul nou contact cu MDR se va testa prin metodă convențională față de substanțele antiTB de linia I și linia a II-a imediat după pozitivare.

- l.** Culturile izolate de la pacienții MDR cunoscuți se testează față de medicamentele de linia I și linia a II-a prin metodă convențională și test genetic indirect pentru aminoglicozide/poliptide și fluorochinolone).
- m.** Orice cultură pozitivă (mai mult de 10 colonii) crescută după conversia bacteriologică se va testa prin metodă fenotipică rapidă - mediul lichid, pentru substanțe de linia I.
- n.** Pentru supravegherea dinamicii prevalenței MDR se vor efectua teste fenotipice de sensibilitate la *H* și *RMP* la toate culturile pozitive cu mai mult de 10 colonii, obținute înainte de începerea tratamentului, chiar dacă testul genetic direct efectuat nu a pus în evidență modificări sugestive de rezistență. Antibiograma se efectuează în laboratoarele de nivel III care au implementat sistemul de management al calității, care au obținut rezultate excelente și foarte bune la controlul extern al calității cel puțin pentru RH.

Anexa 4 - Diagnosticul diferențial al opacităților hilare (după Ghidul 2006)

Substrat morfologic	Afecțiune	Elemente de diferențiere
Vasculare	• Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale • Vase pulmonare ectatice • Șunturi stânga dreapta (DSV/DSA) • Hipoplazia pulmonară cu anevrismul arterei pulmonare principale	• Radioscopie pulmonară • Echografie Doppler • CT toracic
Ganglionare (adenopatiile hilare)	Boli infecțioase: bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare	Examen bacteriologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
	Tumorale: brohopulmonare primitive, metastatice, boala Hodgkin, leucemii	Bronhoscopie, examen histopatologic, examen hematologic CT toracic
	Sarcoidoză	Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică Angiotensin convertază, biopsii diverse
	Fibroză interstițială difuză (FID) prin tracțiunea hilurilor și dilatare de arteră pulmonară (HTP)	Clinic: dispnee progresivă și febră Sindrom funcțional respirator restrictiv Biopsia pulmonară și lavajul bronho – alveolar (LBA) au un aspect caracteristic
	Hemosideroza pulmonară idiopatică (Același mecanism ca la FID)	Hemoptizii repetate, anemie feriprivă cronică și fibroză interstițială difuză În spută și în lichidul de LBA se evidențiază siderofage
Infecții bronho - pulmonare	Pneumonii cu localizare hilară și perihilară	Examen bacteriologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate	Tumori mediastinale Hipertrofie de timus Anevriism de aortă ascendentă Deformări vertebrale	Brohoscopie Echo Doppler Radiografie toracică de profil CT toracic

Anexa 5 - Investigații în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare la copil

Forme de tuberculoză extrapulmonară	Investigație
TB ganglionară periferică	Biopsie / aspirat ganglionar Ecografie
TB miliară	Radiografie toracică / CT toracic Puncție lombară
Meningita TB	Puncție lombară CT / RMN craniu; cultură și Xpert
Pleurezie TB	Radiografie toracică / ecografie toracică Puncție pleurală; cultură și Xpert
TB peritoneală (abdominală)	Ecografie abdominală / CT abdominal cu substanță de contrast Puncție peritoneală; cultură și Xpert
TB osteoarticulară	Radiografie osoasă / articulară CT / RMN osos / articular Puncție biopsie osoasă / articulară
TB pericardică	Ecografie Doppler cardiacă Puncție pericardică Puncție biopsie pericardică
TB cutanată	Biopsie (examen histopatologic)
TB otică	Puncție aspirativă / examen bacteriologic Audiogramă RMN craniu
TB oculară	Examen fund de ochi
TB urogenitală	Examen sumar de urină Urocultură Radiografie reno-vezicală, urografie, ultrasonografie, cistoscopie, CT renal/RMN renal

Anexa 6 - Diagnosticul diferențial al meningitelor cu lichid clar

Etiologie	Presiune mm H₂O	Celule/MM3	Proteine mg%	Glicorahie mg%/ml	Examen bacteriologic
LCR normal	70-200	0-5 limf.	20-45	50-75	
Tuberculoză	Crescută	50-500 limf.	45-500	0-45	Examen direct negativ Culturi pozitive la 12-30%
Virale	Normală sau crescută	0-2000 limf.	Normale sau crescute	45-100	Negativ
Bacteriene insuficient tratate	Crescută	500-2000 limf. Polinucleare alterate	50-1000	0-45	Germeni la examen direct și cultură
Meningococ	Crescută	200-500 polinucleare alterate	Normale	Normală	Sediment meningococ intra și extracelular
Meningite aseptice, traumatisme, abcese și tromboză	Normală	Crescute	Normale sau crescute	Normală	Negativ
Toxoplasmoză congenitală	Crescută	50-500 monocite	Crescute	Normală sau crescută	Serologie pozitivă
Comă diabetică	Normală	Normale sau crescute	Normale	Crescută	-
Meningism	Normală	Normale	Normale sau crescute	Normală	Negativ
Sifilis	Crescută	10-500 limf.	45-400	15-75	Serologie pozitivă
Scleroză multiplă	Normală/ crescută	Normale/crescute	Normale/ crescute	Normală	Gamaglobuline crescute

Anexa 7 - Diagnosticul diferențial al pleureziei cu exudat

Exudat		Elemente de diagnostic diferențial		
		Citologie	Bacteriologie	Examene speciale
Proteine > 3 g/dl	Tuberculoză	> 50% Ly	identif <i>Mt</i>	ADA pl > 40 u/l
	Para-pneumonic	predominant PMN	± floră nespecifică	Examen bacteriologic spută
Prot pl/prot sg > 0,5	Viral	predominant Ly	lichid steril	Serologie pozitivă
Glicopleurie < 0,60 g/l	Supurații subdiafragm.	predominant PMN	lichid steril	Echo abdomen, CT abdomen
Nr leucocite > 1000/mm ³	Boli collagen	Nespecifică	lichid steril	serologie pozitivă (RAA, LES)
LDH pl > 200 u/l	Pleurezie neoplazică	citologie tumorală	lichid steril	markeri tumoral
LDH pl/LDH sg > 0,6				

Anexa 8 - Medicamentele anti-tuberculoase de prima linie, forme de prezentare, cale de administrare, reacții adverse, interacțiunea medicamentoasă, formule pediatrice combinate

Medicamentul	Forma de prezentare/ Cale de administrare	Reacții adverse posibile
Isoniazida (H)	tablete de 100 mg, 300 mg/ oral sirop 20mg/ml/oral – 100 ml/flacon soluție 100 mg/ml/iv	Creștere moderată a enzimelor hepatice, grețuri, vărsături, hepatită, nevrită periferică, rush
Rifampicina (R)	capsule de 150, 300 mg/oral soluție injectabilă 50mg/ml	Colorarea în oranj a secrețiilor, vărsături, reacții flu-like, hepatită, trombocitopenie, hipersensibilizare
Pirazinamida (Z)	tablete 500 mg /oral	Hepatotoxicitate, hiperuricemie, artralгии, tulburări gastro-intestinale
Etambutol (E)	tablete 100mg/ 250 mg, 400 mg /oral soluție injectabilă 100 mg/ml i.v.	Nevrită optică potențial reversibilă, discromatopsie, tulburări gastro-intestinale
Streptomicina (S)	soluție flacon 1 g/ im	Nevrită optică, nefrotoxicitate

Influența medicamentelor antituberculoase asupra concentrației serice a altor medicamente

Medicamentul	Interacțiunea medicamentoasă
Isoniazida (H)	• Influențează metabolizarea unor anticonvulsivante: fenitoina, carbamazepina • Crește activitatea toxică a acetaminofenului, teofilinei • Crește concentrația serică a diazepamului.
Rifampicina (R)	• Scade activitatea unor antibiotice (doxiciclina, cloramfenicol) și a levotiroxinei • Reduce concentrația serică a corticosteroizilor, benzodiazepinelor, fenitoinii, digoxinei, nifedipinei, propanololului, endoprilului, teofilinei • Scade eficacitatea anticoncepționalelor orale • Poate interacționa cu unele medicamente antiretrovirale, compromițând atât tratamentul anti-TB cât și pe cel antiretroviral.

Medicamentele anti-tuberculoase esențiale – doze la administrare intermitentă- 3/7*

Medicamentul	Ritm de administrare 3/7	
	Doza	Doza maximă
Isoniazida	10-15 mg/kg	600 mg
Rifampicina	10-20 mg/kg	600 mg
Pirazinamida*	35-40 mg/kg	2000 mg

Administrarea intermitentă 3/7 nu se aplică copilului infectat HIV, acesta primind tratament zilnic pe întreaga durată a terapiei.

*Pirazinamida se administrează numai în cazul monorezistenței la izoniazidă sau la rifamicină.

Formule pediatrice combinate recomandate de OMS

Interval de greutate	Număr de comprimate		
	Fază intensivă		Fază de continuare
	RZH	E	RH
	75/50/150	100	75/50
4-7 kg	1	1	1
8-11 kg	2	2	2
12-15 kg	3	3	3
16-24 kg	4	4	4
Peste 25 kg	Se utilizează medicația și dozele caracteristice adultului		

Anexa 9 - Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I și managementul lor

Efecte adverse	Medicație	Atitudine
<i>MINORE</i>		<i>Se continuă tratamentul, se verifică dozele.</i>
Anorexie, greață, dureri abdominale	Z, R	Se va efectua controlul funcției hepatice. Se administrează tratamentul în timpul prânzului sau la culcare.
Dureri articulare	Z	Aspirina / AINS; se monitorizează acidul uric și, dacă nivelurile sunt mari, se administrează Allopurinol.
Senzația de arsură - membrele inferioare	H	Piridoxină 50-75 mg/zi (5-10 mg/kg).
Colorarea în portocaliu a urinei	R	Se asigură pacientul că este un fenomen normal.
Flu syndrom	R	Doze intermitente. Schimbarea ritmului de administrare din intermitent în zilnic.
<i>MAJORE</i>		<i>Se întrerupe medicamentul responsabil.</i>
Prurit, rash cutanat, peteșii	S, H, R, Z	Dacă nu este intens, se vor administra antihistaminice. Dacă este generalizat, se sistează medicamentele responsabile și se reintroduc după remisiune, la 2-3 zile, în ordinea următoare: R, H, E și Z. În cazul apariției rash-ului peteșial, se face controlul trombocitelor și, dacă asociază trombocitopenie, se întrerupe administrarea Rifampicinei.
Surditate	S	Se întrerupe S și se înlocuiește cu E.
Vertij sau nistagmus	S	Se întrerupe S și se înlocuiește cu E.
Icter, hepatită (excluderea altor cauze)	H, Z, R	Hepatita medicamentoasă este atestată de creșterea AST de 3 ori în cazul asocierii simptomelor clinice (sindrom dispeptic, icter) sau când AST crește de 5 ori la pacientul asimptomatic. Se întrerupe medicamentul cauzator și se utilizează medicamente cu hepatotoxicitate mică.
Confuzie (suspiciune de insuficiență hepatică acută)	Majoritatea medicamentelor anti TB	Se întrerupe tratamentul, se investighează funcția hepatică și protrombina.
Alterarea acuității vizuale	E	Se întrerupe E.
Șoc, purpură, insuficiență renală acută	R	Se întrerupe R.

Anexa 10 - Reacțiile adverse ale medicației antituberculoase și managementul lor

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Reacții anafilactice	TOATE MEDICAMENTELE	se exclud alte cauze tratament: epinefrina 0,2-0,5 1:1000 sc, repetat/ hidratare/ corticoizi/ antihistaminice	Reacțiile apar în interval de minute de la administrarea medicamentului Simptome: dispnee, elemente maculo-papuloase, angioedem, hipotensiune, febră, șoc
Simptome neuro-psihiice	CS, H, TZD, OFX	se exclud alte cauze -se verifică doza din schemă -se reduce doza -dacă simptomele persistă/severe se întrerupe administrarea medicamentului suspionat - se crește doza de piridoxină la 300 mg/zi	Consult de specialitate NPI obligatoriu Istoricul medical cu antecedente de convulsii nu constituie contraindicație pentru a primi aceste medicamente dar poate fi factor de risc în apariția convulsiilor pe perioada tratament TB DR
Neuropatia periferică	H, S, KM, AK, ETM, OFX	- se crește doza de piridoxină - kinetofizioterapie - vitamine - dacă persistă/severă se întrerupe administrarea medicamentului	Neuropatia este, în general, reversibilă
Simptome psihotice	CS, OFX, H, ETM, PTM	-se exclude altă etiologie -consult NPI -se întrerupe agentul cauzal pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni) până la controlul simptomelor, apoi se reintroduce medicamentul în doze mici -se crește doza de piridoxină -dacă simptomele revin/persistă se înlocuiește antituberculostaticul	Reacții moderate: iritabilitate, anxietate, tulburări de comportament Reacții severe: psihoze, depresii, tendințe de suicid Unii pacienți necesită medicație antipsihotică pentru întreaga perioadă a tratamentului pentru tuberculoză. Istoricul cu antecedente de afecțiuni psihiatrice nu constituie contraindicație în administrarea schemei terapeutice. Simptomele sunt, de obicei, reversibile
Hepato-toxicitate	H, R, Z, ETM, OFX, CFZ	se sistează administrarea medicamentelor suspionate -se așteaptă revenirea la valori fiziologice a funcției hepatice și se reintroduc treptat, secvențial, cu monitorizarea funcției hepatice -vitamine, hepatoprotectoare -se crește doza de piridoxină	Dacă se diagnostichează hepatită toxică post medicamentoasă se întrerupe administrarea medicamentului incriminat

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Grețuri Vărsături Diaree	PAS, H, E, Z, PTM, ETM, CLR, THA	-rehidratare conform pierderilor (Astrup) și a necesarului fiziologic -Tratament antispastic, antiemetic (atenție la indicarea și dozarea Metoclopramidului) se scad dozele medicamentelor implicate - PAS: de la 12 g la 8 g - PTM de la 1g la 0,75g la 0,5g PAS se administrează după celelalte medicamente cu lapte, iaurt administrare PAS în 3 prize/zi (dacă este posibil plicurile cu granule) sau administrare seara	Simptomele sunt comune în timpul primei luni de tratament și de obicei dispar la administrarea medicației adjuvante. Monitorizarea nivelului de electroliți (Astrup/ionograma, uree, creatinina, teste hepatice) Simptomele sunt reversibile după întreruperea agentului cauzal
Gastrite	PAS, PTM, H, E, Z, THZ	- se administrează tratamentul în timpul mesei sau după masă -se evită administrarea alimentelor iritante -se scade doza medicamentului implicat sau întreruperea acestuia (1-7 zile) -se administrează antiacide -se efectuează în scop diagnostic examen imagistic abdominal, endoscopia digestivă	Simptomele sunt reversibile la întreruperea medicamentului suspectat Atenție la administrarea antiacidelor pentru a nu interfere cu absorbția medicației anti-TB - PTM se poate administra seara, în doze scăzute, doze ce pot crește treptat (2 săpt.) până la atingerea dozei optime
Insuficiență renală	S, KM, AK, CPM, E	-se elimină alte cauze -se monitorizează funcția renală și nivelul electroliților (atenție la K) -se întrerupe agentul cauzal -se înlocuiește SM cu CPM -după normalizarea funcției renale se reintroduce noul anti-TB în doze reduse /discontinuu (3x/săptămână)	De obicei reversibilă la oprirea tratamentului. Factori de risc: - dozele și durata tratamentului - hipokaliemia - afecțiunile hepatice și renale
Durere la locul injectării	S, KM, AK	-se adaugă anestezic local în seringă -se alternează locul injectiei -se împarte doza și se administrează în locuri diferite	
Nevrita optică Discromatopsie	E	-se întrerupe EMB - se înlocuiește cu un antituberculos substitutiv	-Reversibilă la întreruperea EMB -Administrarea EMB sub 5 ani este contraindicată conform indexului de farmaco-vigilență

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Artralgii	Z, OFX	-se verifică dozajul -se reduce /sistează doza medicamentului. -se tratează cu AINS -fizioterapie -Allopurinol	Simptomele se atenuează în timp chiar fără nici o intervenție Nivelul acidului uric poate fi crescut, dar are relevanță terapeutică redusă, iar terapia antigută nu a dovedit beneficii la acești pacienți
Dermatite alergice	Toate medicamentele antiTB	<i>Ușoare:</i> prurit, rash -trat.: antihistaminice, corticosteroizi topici <i>Severe:</i> -se întrerup medicamentele antituberculoase -se admin. antihistaminice, corticosteroizi, iar când simptomele dispar se reintroduc treptat antiTB unul cate unul la 2 zile interval, cu monitorizare clinică <i>Sindrom Stevens Johnson:</i> se întrerupe tratamentul	
Hipotirodism	PAS, ETM,THA mai ales în combinații	<i>se trat. cu levothyroxine și se crește doza cu 0,05mg/zi la dg. clinic, sau când crește TSH și scade T4. Dacă TSH crește dar T4 este cu valori fiziologice se repetă testele peste o lună dacă simptomele nu se ameliorează se reduc dozele de PAS, ETM sau se întrerupe administrarea lor.</i>	Normalizarea TSH după 2–3 luni când se întrerupe levothyroxin-ul Complet reversibil la întreruperea PAS sau ETM
Hipoacuzia	S, KM, AK, CPM, CLR	<i>audiograma la începerea terapiei. se înlocuiește SM, KM cu CPM. se reduc/întrerup dozele medicamentelor antituberculoase se monitorizează: audiograma</i>	Influențează aderența pacientului la tratament Pacientul trebuie informat asupra posibilității apariției hipoacuziei pe parcursul tratamentului. Hipoacuzia este ireversibilă, dar progresia ei poate fi prevenită

Anexa 10-b - Noua clasificare OMS (aprilie 2016) a medicamentelor de linia a doua

Medicines recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB¹

A. Fluoroquinolones²		Levofloxacin	Lfx
		Moxifloxacin	Mfx
		Gatifloxacin	Gfx
B. Second-line injectable agents		Amikacin	Am
		Capreomycin	Cm
		Kanamycin	Km
		(Streptomycin) ³	(S)
C. Other core second-line agents²		Ethionamide / Prothionamide	Eto / Pto
		Cycloserine / Terizidone	Cs / Trd
		Linezolid	Lzd
		Clofazimine	Cfz
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide	Z
		Ethambutol	E
		High-dose isoniazid	Hh
	D2	Bedaquiline	Bdq
		Delamanid	Dlm
	D3	<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS
		Imipenem-cilastatin ⁴	Ipm
		Meropenem ⁴	Mpm
		Amoxicillin-clavulanate ⁴	Amx-Clv
		(Thioacetazone) ⁵	(T)

1 This regrouping is intended to guide the design of conventional regimens; for shorter regimens lasting 9-12 months the composition is usually standardised (See Section A)

2 Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations; see text)

3 Refer to the text for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents. Resistance to streptomycin alone does not qualify for the definition of extensively drug-resistant TB (XDR-TB) (26)

4 Carbapenems and clavulanate are meant to be used together; clavulanate is only available in formulations combined with amoxicillin

5 HIV-status must be tested and confirmed to be negative before thioacetazone is started

Anexa 11

Cod pacient.....		FIȘA DE TRATAMENT A TUBERCULOZEI	
Nume și prenume.....	Sex M/F Vârsta.....	Greutate.....	
CNP.....	Adresa reală.....	Adresa MF.....	
Diagnosticul.....	Dispensariu TB.....	Localizare Pulmonară Extrapulmonară	Caz nou Transfer Abandon
	Județul.....		Recidivă Espec Cronic
	Medicul de familie.....		

Regim standard	1	2	3	individualizat	Modificat pentru	Data	Data	Nr. laborator	Microscopia	Cultura	ABG
Faza inițială ⁴	...	...	...	/ Rim:	Semnătură și parafă						
	H	R	Z	E S	7/7 3/7						
Faza de continuare	...	...	...	/ Rim:	Semnătură și parafă						
Regim individualizat											
Data	...	...	...	...	Rimul	...	...	...	...	...	...
	Asocierea ⁵										
	Dozele	...	...	...							
Data	...	...	...	...	Rimul	...	...	...	...	...	...
	Asocierea										
	Dozele	...	...	...							
Data	...	...	...	...	Rimul	...	...	...	...	...	...
	Asocierea										
	Dozele	...	...	...							
Evaluare: V T D E A P C Data evaluării:											

Test genetic EFFECTUAT: DANU							
Tip Test Rezultat	Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis	Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență					
GenoType	NU	DA	NU	R	H	Q	Agi/Cap
Data Nf. Lab.							
Xpert/MTB/RIF							
Data Nf. Lab.							

Annl....	Znua
Luna	
1	2
3	4
5	6
7	8
9	10
11	12
13	14
15	16
17	18
19	20
21	22
23	24
25	26
27	28
29	30
31	Semnatura pacientului

Se va nota ca X in dreptul zilei in care s-a administrat medicatie strict supravegheata, A in cazul medicatiei autoadministrate si „-” in cazul in care s-a omis pizza

1, 2, 3, 4, 5, 6 vezi verso

$$1 = 2\text{HRZE(S)} + 4\text{HR3}$$
$$2 = 2\text{HRZE} + 1\text{HRZE} + 5\text{HRE3}$$
$$3 = 2\text{HRZ} + 4\text{HR3}$$

² Regim individualizat = regim care include și medicamente antituberculoase de linia a doua (în afară de HRZES)

³ Se precizează cauza modificării regimului: chimioresistență, reacții adverse, altele.

⁴ Se va scrie doza în mg pentru fiecare medicament

* Simbolurile utilizate pentru medicamentele antibacteriene sunt: H: Isoniazidă; R: Rifampicină; Z: Pirazinamidă; E: Etambutol; S: Streptomicină; K: Kanamicină; Ak: Amikacină;

Cpx: Ciprofloxacina; Ofx: Ofloxacina; Ptm: Protonamida; Cs: Cicloserina; Cpm: Capreomicina; Pas: Acid paraaminosalicilic; Cl: Claritromicina

⁶ Semnătura pacientului pentru confirmarea primirii medicamentelor pe luna respectivă.

Anexa 12 – Fișa de evaluare a tratamentului

Județul : _____
 Disp.Pneumoftiziologie : _____

Fișa de evaluare a tratamentului antituberculos

Cod pacient : _____

Nume, prenume : _____

C.N.P. : _____ **Sex :** _____ **Data naștere :** _____

Județ naștere : _____ **Loc. naștere :** _____

Cetățenie : _____ **Vârstă :** _____

Data declarare : _____ **Nr. registru dispensar :** _____

Categorie caz : _____ **Localizare :** _____

Diagnostic principal : _____

Diagnostic secundare : _____

Exame bacteriologice :

Luna	Microscopie	Cultura

Antibiograma :

Medicament	Rezultat

Spitalizări :

Spital / Sanatoriu	Data internare	Data externare

Tratament :

Tip regim	Data începere	Asocierea	Ritm	Data încheiere

Evaluare : _____ **Data evaluării:** _____

Data completării : _____ **Medic :** _____
 (semnătura și parafa)

Anexa 13 - Fișa de tratament pentru cazul cu MDR TB

Anexa 13 FIȘA DE TRATAMENT PENTRU CAZUL CU MDR TB

Pacientul: Nume _____ Prenume _____ Categorie pacient¹ N O R O E O A O C O

Tratament medicamii		Data	H	R	E	Z	S	K	Ak	Cpm	Q	Cs	Ptm	PAS	Q
Debut tratament individ.		/ /													
Modificări ale schemei de tratament		/ /													
		/ /													
		/ /													
Închidere tratament		/ /	Evaluarea finală a cazului ² V O T O E O A O D O M O P O												

Tratament chirurgical:	
Data	Tipul
Reacții adverse:	
Data	Medicam, Tipul reacției
	suspectat adverse

Zi	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Aderență	Ex direct	Cultura	Rezistențe ABO
1																																			
2																																			
3																																			
4																																			
5																																			
6																																			
7																																			
8																																			
9																																			
10																																			
11																																			
12																																			
13																																			
14																																			
15																																			
16																																			
17																																			
18																																			
19																																			
20																																			
21																																			
22																																			
23																																			
24																																			

¹ Categorie de pacient din registrul de tuberculoză: N=caz nou R=recidivă E=retratament după esec A=retratament după abandon C=cronic
² Categorie de evaluare a cazului de MDR TB V=vindecă; T=tratament complet; E=esec; A=abandon; D=deces; M=mutat; P=pierdut

Anexa 14 – Circuitul informațional RAPI

Toate semnele și simptomele interpretate drept RAPI vor fi obligatoriu anunțate telefonic medicului epidemiolog din DSPJ/DSPMB pe teritoriul căruia funcționează unitatea sanitară care a depistat cazul. Raportarea se face conform HG 589/2007 și Ordinul MS nr. 1466/2008 art 7, litera a.

DSPJ/DSPMB pe teritoriul căruia funcționează unitatea sanitară care a depistat cazul de RAPI va completa fișa de supraveghere, după caz, împreună cu DSP din județul de domiciliu și per/sau județul unde a fost vaccinat copilul. Codul de caz va fi alocat de DSPJ al județului care depistează cazul.

Formularul de Fișă de supraveghere a cazului RAPI, anexa metodologiei de supraveghere RAPI aflată pe site-ul INSP poate fi descărcat de pe site-ul web al INSP: <http://www.insp.gov.ro/>.

Acest formular va fi completat cu date preliminare de către medicul curant care a depistat cazul, va fi semnat de acesta și va fi trimis în cel mai scurt timp la DSPJ/DSPMB pe teritoriul căruia funcționează unitatea sanitară care a depistat cazul de RAPI. Actualizarea datelor (completări/modificări la orice rubrică a fișei) se va face imediat după ce acestea sunt disponibile.

DSPJ/DSPMB care a depistat cazul va trimite fișa de supraveghere în cel mai scurt timp la CRSP la care este arondat și la CNSCBT.

Anexa 15 – Fișa de monitorizare MDR

FIȘA DE MONITORIZARE SUB TRATAMENT A PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ MULTIDROG REZISTENTĂ (MDR TB)

Nume, prenume _____ Adresa _____ Sex M/F Vârsta _____ Diagnostic _____	Nr. registru MDR _____ Dispensar TB _____ Județ _____
Tipul de pacient MDR caz nou MDR, netratat anterior pentru tuberculoză caz nou de MDR, TB, tratat anterior cu medicamente de linia I (>1 lună) caz de MDR, TB, tratat anterior cu medicamente de linia II-a (>1 lună)	

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat	Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis	Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență	
GenoType	NU	DA	
Data	Nr. Lab.		
Xpert/MTBRIE			
Data	Nr. Lab.		

Luna de tratament	Rezultate examenului bacteriologic						Rezultatele antibiogramei (ABG)										RX (trimestrial)		
	Data	Nr.lab.	Rezult. Ex direct	Data obținerii culturii	Rezultat obținerii cultură	Data obținerii ABG	H	R	Z	E	S	Km Ak	Cpm	Q Cpx Ofx	Erm Pm	Cs		Pas	G Kg
T0																			
T1																			
T2																			
T3																			
T4																			
T5																			
T6																			
T7																			
T8																			
T9																			
T10																			
T11																			
T12																			
T13																			
T14																			
T15																			
T16																			
T17																			
T18																			
T19																			
T20																			
T21																			
T22																			
T23																			
T24																			

Anexa 16 – Anunțarea cazului de tuberculoză

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEȚUL.....

FIȘA DE ANUNȚARE A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

Nume Prenume..... Cod pacient.....

CNP..... Sex M ↑ F ↓ Data nașterii (zz/ll/aaaa).....

Localitatea/Județul/Țara nașterii.....

Domiciliul real.....

Domiciliul legal.....

Asigurat Da ↑ Nu ↓ Medic de familie Adresa MF.....

Data internării (zz/ll/aaaa) Categorie caz * N ↑ R ↑ E ↑ A ↑ C ↓ Localizare ** P ↑ E ↓

Diagnostic principal TB.....

Diagnostice secundare TB.....

Boli asociate.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic.....

Data intrării produsului în laborator	Laboratorul	Nr. registru laborator	Rezultat microscopie	Rezultat cultură

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență				
GenoType		NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/Cap
Data	Nr. Lab.							
Xpert/MTB/RIF								
Data	Nr. Lab.							

Antibiograma: sensibilitate..... rezistență.....

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: 1 ↑ 2 ↑ 3 ↑ individualizat medicamente/doze (mg).....

Ritm de administrare:/

Anunț post-mortem ↑ Data decesului (zz/ll/aaaa).....

Data completării.....

MEDIC (semnătura și parafa).....

*N - caz nou; R - recidivă; E - retratament după eșec; A - retratament după abandon; C-cronic

**P- pulmonară; E - extrapulmonară.

Dispensarul de pneumoftiziologie

Județul

Către DI / Dna Dr.

Specialitatea

Adresa

SCRISOARE MEDICALĂ

Stimate coleg,

Vă informăm că pacientul (nume, prenume)

cu CNP, de sex, născut la data de

în localitatea, județul

domiciliat în localitatea județul (sectorul)

str. nr. bl. sc. et. ap.

a fost diagnosticat cu: Tuberculoză pulmonară ☐ extrapulmonară ☐

BK microscopie cultură

În consecință, vă rugăm să declanșați ancheta epidemiologică pentru acest caz de tuberculoză și să țineți legătura cu medicul pneumoftiziolog teritorial pentru a primi informații suplimentare.

Vă mulțumim,

Data

.....

Medic pneumoftiziolog (semnătura și parafa)

.....

Anexa 17 – Fișa de declarare a cazului TB

Județul :	_____
Disp.Pneumoftiziologie :	_____

Fișa de declarare a cazului de tuberculoză	
---	--

Cod pacient :	_____
Nume, prenume :	_____
C.N.P. :	_____
Sex :	_____
Data naștere :	_____
Județ naștere :	_____
Loc. naștere :	_____
Cetățenie :	_____
Vârstă :	_____

Adresa :	Județ :	_____	Localitate :	_____			
Strada :	_____	Nr. :	_____	Bl. :	_____	Sc. :	_____
Et. :	_____	Ap. :	_____	Mediu :	_____		
Categorie socială :	_____	Ocupație :	_____				
Anul primei declarări :	_____						
Anul ultimei declarări :	_____						
Data declarare :	_____	Nr. registru dispensar :	_____				
Categorie caz :	_____	Localizare :	_____				
Diagnostic principal : _____							
Diagnostic secundare : _____							

Examen bacteriologic la depistare :	Data :	_____
	Microscopie :	_____
	Cultură :	_____
	Antibiogramă :	_____

MDR :	_____
Examen histopatologic :	_____
Condiții asociate :	_____

Internat :	Data internării :	_____
	Spital/Sanatoriu :	_____

Tratament :	Data începerii :	_____
	Asociere :	_____
	Ritm :	_____

Data completării	_____	Medic :	_____
		(semnătura și parafa)	

Anexa 18 – Fișa anunțării infirmării din spital

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEȚUL.....

FIȘA DE ANUNȚARE A INFIRMĂRII DIAGNOSTICULUI DE TUBERCULOZĂ ÎN SPITAL*

Nume Prenume..... Cod pacient.....

CNP..... Sex M↑F↓ Data nașterii (zz/ll/aaaa).....

Domiciliul real.....

Data internării (zz/ll/aaaa) Categorie caz*N↑R↑E↑A↑C↓ Localizare ** P↑E↑

Diagnostic principal TB.....

Diagnostic secundare TB.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare:

Produsul patologic.....

Rezultat microscopie Rezultat cultură.....

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență				
GenoType		NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/Cap
Data	Nr. Lab.							
Xpert/MTB/RIF								
Data	Nr. Lab.							

Antibiograma: sensibilitate.....rezistență.....

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: 1↑2↑3↑ individualizat

Data trimiterii fișei de anunțare a cazului.....

Diagnostic final.....

Motivele infirmării.....

Data completării.....

MEDIC (semnătura și parafa).....

*Se completează de către medicul din spital în cazul în care un pacient cu tuberculoză anunțat anterior este infirmat în cursul internării

**N - caz nou; R - recidivă; E - retratament după eșec; A - retratament după abandon; C-cronic

***P- pulmonară; E - extrapulmonară.

Anexa 19 – Fișa anunțării decesului în spital

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEȚUL.....

FIȘA DE ANUNȚARE A DECESULUI PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ ÎN SPITAL*

NumePrenume.....Cod pacient.....

CNP.....Sex M†F‡Data nașterii (zz/ll/aaaa).....

Domiciliul real.....

Data internării (zz/ll/aaaa)Categorie caz*N†R‡E‡A†C‡Localizare ** P†E‡

Diagnostic principal TB.....

Diagnostic secundare TB.....

Boli asociate.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic.....

Rezultat microscopie Rezultat cultură.....

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență				
GenoType		NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/Cap
Data	Nr. Lab.							
Xpert/MTB/RIF								
Data	Nr. Lab.							

Antibiograma: sensibilitate.....rezistență.....

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: 1†2‡3‡individualizat†

Data trimerii fișei de anunțare a cazului.....

Data decesului..... Cauza decesului: TB ☐ altă cauză ☐

Data completării.....

MEDIC (semnătura și parafa).....

*Se completează de către medicul din spital în cazul în care un pacient cu tuberculoză anunțat anterior decedează în cursul internării

**N - caz nou; R - recidivă; E - retratament după eșec; A - retratament după abandon; C-cronic

***P- pulmonară; E - extrapulmonară.

Anexa 20 - Fișa de transfer a cazului TB

Formular pentru transferul bolnavilor	
De la dispensarul :	Județ :
La dispensarul :	Județ :
Cod pacient :	
Nume, prenume :	
C.N.P. :	Sex : Data naștere :
Județ naștere :	Loc. naștere :
Adresa anterioară : Județ : Localitate :	
Strada :	Nr. : Bl. : Sc. :
Et. :	Ap. : Mediu :
Data declarare :	Nr. registru disp. : Categorie caz :
Diagnostic :	
Examen bacteriologic la depistare :	Data : Microscopie : Cultură : Antibigramă :
MDR :	
Examen histopatologic :	
Tratament :	Data începerii : Asociere : Ritm :
Data :	Medic : (semnătura și parafa)
=====	
La dispensarul :	Județ :
De la dispensarul :	Județ :
Cod pacient :	
Nume, prenume :	
C.N.P. :	Sex : Data naștere :
Țară / județ naștere :	Loc. naștere :
Adresa actuală : Județ : Localitate :	
Strada :	Nr. : Bl. : Sc. :
Et. :	Ap. : Mediu :
Data înregistrării în registrul de tuberculoză :	Nr. registru disp. :
Data :	Medic : (semnătura și parafa)
(Returnați această parte a formularului la dispensarul de la care a venit pacientul)	

Anexa 21 - Fișa de chimioprofilaxie

Dispensarul de pneumoftiziologie

Județul

Caz sursă: Nume Prenume

Cod pacient Nr. registru Data declarării

FIȘA DE CHIMIOPROFILAXIE

Nume Prenume

CNP Sex Data nașterii

Adresa

Data	Exame, rezultate, tratamente

Data	Exame, rezultate, tratamente

Tipărit cu suportul financiar al Organizației Mondiale a Sănătății - Biroul pentru Controlul Tuberculozei în Balcani

Anexa 22 – Fișa pentru ancheta epidemiologică

FIȘĂ PENTRU ANCHETA EPIDEMIOLOGICĂ

Data primirii fișei de anunțare ____/____/____
Data anunțării medicului epidemiolog ____/____/____
Data anunțării medicului de familie ____/____/____
Data declanșării anchetei epidemiologice ____/____/____

Ancheta epidemiologică

Nume Prenume Cod pacient
CNP Sex ____ Data nașterii ____/____/____ B.I.
Locul nașterii (localitatea / județul / țara)
Cetățenia Naționalitatea
Adresa reală Telefon
Adresa legală
Ocupația Locul de muncă
Categorია socială Asigurat ____ Medic de familie
Nr. registru TB ____ Data declarării ____/____/____ Categoria caz la înregistrare ____
Anul primei înregistrări ____ Anul ultimei înregistrări ____
Localizarea TB ____ Diagnostic principal
Diagnostice secundare
Examen bacteriologic inițial: M C
ABG: sensibilitate rezistență MDR ____
Examen histopatologic:
Condiții asociate: Istoric detenție ____
Cicatrice BCG (la copii 0-15 ani): mm
Internat la spitalul județul din data ____/____/____
Data începerii tratamentului: ____/____/____
Regimul ____ Asocierea Ritmul ____/7
Sursa de îmbolnăvire: identificată da / nu
Numele și prenumele sursei:
Codul de pacient al sursei:
Locuința: nr. camere ____ Nr. persoane în locuință ____ din care copii ____
Alte observații:
.....

Contactii intradomiciliari:

• Adulți:

Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

• Copii:

Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Contactii extradomiciliari:

Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Măsurile luate:

Mențiuni speciale:

Data încheierii anchetei epidemiologice: _____