

CRITERIILE DE SUSPICIUNE ȘI INVESTIGAȚIILE RECOMANDATE PENTRU DIAGNOSTICUL PRECOCE AL TUBERCULOZEI

VALÉRIA ÁCS¹, EDITH SIMONA IANOSI²

¹Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș, ²Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cuvinte cheie: criterii de suspiciune în diagnosticul tuberculozei, depistarea activă a tuberculozei, Strategia Națională de Control al Tuberculozei 2007-2011

Rezumat: Incidența tuberculozei (TB) în România se plasează pe primele locuri din Europa. Depistarea precoce și vigilența pentru diagnosticul cât mai larg al TB fac parte din obiectivele generale ale „Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei 2007-2011”. Pe populația generală este imposibil de realizat depistarea activă a tuberculozei și se face conform reglementărilor Organizației Mondiale a Sănătății numai la grupele cu risc crescut. Confirmarea bolii se realizează în unitățile medicale specializate pe baza criteriilor absolute care confirmă diagnosticul de TB. În absența confirmării, diagnosticul se stabilește pe baza criteriilor de suspiciune, care cuprind criterii epidemiologice, clinice, radiologice, testul tuberculinic și cel Quantiferon TB Gold (QFT-G). Ameliorarea depistării precoce a tuberculozei se poate face prin creșterea informării medicilor de familie cu privire la simptomele TB, pentru trimiterea cât mai rapidă a pacienților la investigații specializate în serviciile de pneumoftiziologie.

Keywords: suspicion criteria for diagnosis of tuberculosis, active detection of tuberculosis, National Strategy for Control of Tuberculosis 2007-2011

Abstract: The incidence of tuberculosis (TB) in Romania is among the highest in Europe. Early detection and vigilance for extended diagnosis of TB are parts of the general objectives of the “National Strategy for Control of Tuberculosis 2007-2011”. Active TB screening performed on the whole population is impossible to perform. According to the WHO requirements, active detection is performed only in case of high risk groups. In case confirmation is missing, the diagnosis is established on suspicion criteria for the diagnosis of TB, including: epidemiological criteria, clinical criteria, radiological criteria, tuberculin testing and QuantiFERON TB Gold testing. Early TB detection can be improved by efficiently informing the family physicians about the TB symptoms, so that they can refer the patients as early as possible to specialized examinations at the Pulmonology and Phthysiology Clinics.

Tuberculoza continuă să rămână cea mai frecventă boală infecto-contagioasă din lume. Incidența lui este destul de mare în țara noastră. În aceste condiții, depistarea precoce a TB reprezintă o acțiune prioritară, importantă care duce: (2,6)

- pe de-o parte, la instituirea tratamentului țintit pentru vindecarea pacientului, evitarea complicațiilor și decesului;
- pe de altă parte, la limitarea răspândirii infecției la populația contactă cu cazul index.

OMS a lansat în anul 2006 strategia StopTB ce are ca deziderat “O lume fără TB”, iar ținta propusă este “Reducerea dramatică a poverii globale a TB până în anul 2015”, în acord cu “Millenium Development Goals” (MDG) stabilite de ONU.(1)

Obiectivele generale ale Strategiei din România sunt definite în acord cu MDG și urmăresc atingerea obiectivelor stabilite de StopTB Partnership:(1,2)

- Menținerea acoperirii 100% cu DOTS (Directly Observed Therapy in Short course) a populației afectate de TB;
- Menținerea detectării a cel puțin 70% din totalul cazurilor existente de TB, până în anul 2011;
- Atingerea și menținerea unei rate de succes terapeutic de cel puțin 85% din totalul cazurilor noi de TB pulmonară confirmate bacteriologic, până în anul 2011.

Depistarea precoce a TB este dificil de realizat câtă vreme boala are o lungă perioadă simptome fruste, nespecifice,

pe care pacienții fie nu le observă, fie le pun pe seama altor condiții: oboseală, stress, fumat și astfel ei nu se prezintă la medic.(19)

Screeningul activ al TB efectuat pe populația generală este imposibil de realizat datorită unor factori obiectivi ce țin de: efectele nocive ale radiațiilor Röntgen (dacă examenul radiologic s-ar repeta frecvent), de imposibilitatea examinării clinice și radiologice a întregii populații, în mod repetat (la 1-2 luni) și de costuri ridicate fără un randament diagnostic eficient.(17,19,1) Depistarea activă se face conform reglementărilor OMS numai la grupele cu risc crescut.(1-6)

TB poate determina la copii sau adulți, forme clinice pulmonare și extrapulmonare. În funcție de istoria naturală a bolii se distinge TB primară (apare la copii și tineri, pe organisme nesensibilizate, care nu au mai venit în contact cu bacilul Koch - BK) sau TB secundară (apare pe organisme sensibilizate de primoinfecție, la intervale variabile după aceasta).(17,19) În toate tipurile de TB există criterii comune de suspiciune și de confirmare a diagnosticului.

Confirmarea TB se realizează în unitățile medicale de pneumoftiziologie (ambulatorii sau secții cu paturi) cu aportul laboratoarelor de bacteriologie și anatomie patologică.

Medicul de familie este cel care având contactul cel mai larg cu populația va trimite pacienții cu suspiciune cât mai curând în unitățile specializate pentru continuarea investigațiilor pentru diagnosticul TB.

¹Autor corespondent: Valéria Ács, Str. Aluniș, Nr. 27, 540076, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: acssvaleria@yahoo.com, Tel: +40265 215551
Articol intrat în redacție în 28.12.2012 și acceptat spre publicare în 14.01.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):93-97

ASPECTE CLINICE

Cele 2 criterii absolute care confirmă diagnosticul de TB sunt: (17,19)

- **Examenul bacteriologic pozitiv** pentru BK în diferite prelevate (la microscopie – colorația Ziehl Neelson și apariția coloniilor la cultura Löwenstein Jensen);
- **Examenul histopatologic pozitiv** (evidențierea granuloamelor specifice TB în țesuturile de biopsie sau în prelevările chirurgicale).

În absența confirmării, diagnosticul se stabilește prin coroborarea unor criterii de mare probabilitate, ce trebuie bine cunoscute având în vedere multitudinea formelor negative bacteriologic, întârzierea pozitivării culturilor pentru BK (1-3 luni) precum și imposibilitatea efectuării în anumite cazuri a examenului histopatologic (în TB extrapulmonară sau de la nivelul unor organe ce nu permit biopsia). Criteriile de suspiciune în diagnosticul TB sunt: (12,13,17,19)

- Criterii epidemiologice
- Criterii clinice
- Criterii radiologice
- Testul tuberculinic
- Testul QuantiFERON TB Gold

1. Criteriile epidemiologice

Anamneza și examenul clinic ridică suspiciunea de TB prin evidențierea expunerii la o sursă contagioasă eliminatoare de bacili:

1. Antecede heredo-colaterale pozitive sau contactul prelungit cu un bolnav exprimă existența unei surse exogene;
2. Antecedente personale de TB pot fi sugestive pentru un nou puseu TB (prin reactivarea unor germeni rezanți de la primul puseu).

Evidențierea factorilor de risc cu potențial imunodepresor crește probabilitatea pentru grefarea sau reactivarea infecției TB. Factorii de risc ce favorizează îmbolnăvirea de TB sunt interni și externi:

Factori interni: (19)

1. Vârsta foarte mică sau mai înaintată când există declin imun, sexul masculin;
2. Bolile și condiții preexistente: infecția HIV/SIDA, silicoza, hepatita cronică și ciroza hepatică, tabagismul cronic, alcoolismul cronic, insuficiența renală, gastrectomiile și sindroamele de malabsorbție, tumorile și hemopatiile maligne, colagenozele, tratamentele cu droguri imunodepresoare;
3. Infecția TB preexistentă.

Factorii externi, de mediu sunt: clima, poluarea atmosferică, condiții economice (alimentație neadecvată - ca principii alimentare sau cantitate; locuința - aglomerată, neigienică, umedă; buget familial scăzut, nivel cultural scăzut, condiții de muncă dificile cu noxe, navetism, alcoolism, fumat, toxicomanie, lupta antituberculoasă deficitară, calamități naturale, migrații, războaie).(19)

Evidențierea acestor aspecte epidemiologice trebuie făcută la toți pacienții indiferent de specialitatea în care se desfășoară consultul medical. Pacientul cu factori de risc și simptome va fi trimis pentru consult pneumologic. În acest mod crește numărul cazurilor depistate activ cu aportul deosebit al medicinei primare și de alte specialități și scade numărul de surse bacilifere necunoscute.(18)

2. Criterii clinice

Examenul clinic este cel mai simplu, avantajos din punct de vedere cost/beneficiu pentru diagnosticul TB. Examenul clinic efectuat de medicul de medicină generală îi va permite acestuia ridicarea unei suspiciuni diagnostice în urma căreia va trimite pacientul pentru continuarea investigațiilor

ținut în serviciile de specialitate. TB are simptome care coroborate și în context epidemiologic determină investigațiile pentru confirmare.

Simptome generale - sindromul de impregnare bacilară cuprinde: astenie, transpirații – mai ales nocturne, scăderea apetitului, scădere din greutate, subfebrilități, paloare, oboseală.

Simptomele sunt nespecifice dar au caracteristici care trebuie să ridice suspiciunea de TB: debut insidios, evoluție lentă nezmogomoasă; simptomele pot apărea izolat sau grupate. Starea pacientului nu se ameliorează după tratament vitaminic, cu antibiotice nespecifice sau antiinflamatorii. Uneori simptomele lipsesc sau se pierd în simptomatologia unei alte boli de bază - HIV/SIDA. În aceste cazuri, criteriul cel mai important va fi reprezentat de examenul radiografic.(9,10,14)

Se va face diferențierea de alte boli cu simptome asemănătoare: hepatita virală, reumatismul poliarticular acut, tumorile cu impregnare neoplazică, hipertiroidismul, infecții cronice de focar, boli hematologice sau imunologice.(12,13)

Semne locale caracteristice organului afectat

a) TB pulmonară (2,12,17)

- Tuse trenantă (de 2 -3 săptămâni) ce nu trece sub tratament antitusiv sau antibiotic;
- Expectoratia este redusă cantitativ, mucoasă, aderentă, mucopulentă nefetidă;
- Rar - durere toracică surdă, localizată;
- Dispnee în fazele mai avansate când de regulă pacientul este bacteriologic pozitiv.

În TB copilului, simptomele locale pot lipsi și în acest caz, în orice suspiciune de TB pe lângă criteriile epidemiologice și examenul radiologic se recomandă prelevarea sucului gastric a jeune pentru detectarea BK înghițiți.(8)

În TB pacienților HIV la care bacteriologia este rar pozitivă, tusea împreună cu febra de orice durată și transpirațiile nocturne, prezintă o mare sensibilitate (93%) și specificitate (33%) pentru TB.(14)

Alte simptome sau stări sugestive sunt următoarele:(12)

- Dezechilibrarea unui diabet;
- Amenoree nejustificată;
- Hemoptizia mai ales la tineri (la vârstnici și la marii fumători sugerează un neoplasm bronhopulmonar).

b) TB osteo-articulară (17,19)

- Durerea este maximă într-un punct fix, crește la presiune, mișcare, este predominant nocturnă. Durerea iradiază la nivelul nervilor și cedează la repaus și la imobilizare;
- Se asociază de alte semne: tumefierea regiunii cu edem periarticular și tegumente palide, insuficiență funcțională a articulației, poziții antalgice vicioase, hipotrofie musculară;
- Apar fistule sau abcese osifluente ce se deschid la distanță, cu cazeum gălbui.

c) TB ganglionară secundară (13,19)

- TB ganglionară debutează cel mai frecvent în zona laterocervicală (90%), la unghiul mandibulei sub forma unui grup ganglionar inflamator;
- Inițial ganglionii sunt moi, izolați apoi procesul prinde și alți ganglioni din jur (aspect pseudotumoral); ulterior apare colicivarea și apariția de fistule tegumentare; prin orificiul fistular se scurge un puroi cazeos. Fistula se poate închide spontan cu apariția unei cicatrici retractile.

ASPECTE CLINICE

- Ganglionii afectați se află în diferite faze de evoluție, unii sunt moi, alții au fistulizat deja, alții sunt fermi cicatriciali. Pot exista fistule multiple - aspectul clinic al tegumentului este denumit "scrofulodermie".

d) TB uro-genitală (17,19)

- **Simptomatologia TB** este mult timp discretă: polakiurie, leucociturie și hematurie microscopică. Simptomatologia devine net manifestă odată cu deschiderea leziunilor cazeoase spre canalele urinare: polakiurie permanentă, imperioasă, mai ales nocturnă, urinile devin tulburi, roșietice, apare durerea micțională, tenesme vezicale.
- **Simptomatologia TB genitale la bărbat:** polakiurie, tenesme vezicale, dureri perineale și rectale, hematurie, dureri scrotale. Orhiepididimita TB cronică neglijată asociază hidrocel sau fistule tegumentare. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu afecțiunile proliferative ale prostatei sau cu litiaza urinară. Pacienții vor fi trimiși în clinicile de urologie.
- **Simptomatologia TB genitale la femeie:** dureri anexiale și prin inflamație și stenoză frecvent sterilitate, sarcini extrauterine sau avort.

e) TB pericardului - debut insidios cu sindrom de impregnare bacilară, dureri precordiale, tuse iritativă. Șocul apexian este în interiorul matității cardiace, iar zgomotele cardiace sunt estompate, pulsul este paradoxal (mai frecvent în expir). Mai rar, evoluția este acută cu apariția bruscă a simptomelor de tamponadă cardiacă și hipotensiune arterială, compresiune cavă superioară (edemul și cianoza feței, jugulare turgescențe) și poziții antidispneice. (20)

f) TB digestivă (19,20)

Semne generale de impregnare bacilară;

- Anorexie, grețuri, vărsături cu caracter inconstant, balonare;
- Dureri abdominale vagi mai ales postprandial sau vii în cazul unor complicații ocluzive (prin bride și aglutinări de anse);
- Tulburări de tranzit - constipație sau diareice (subocluzie prin stenoza intestinului);
- Palparea unor mase abdominale, ascită asociată, hepatomegalie, adenopatie mezenterică;
- Degete hipocratice, cașexie;
- Scaune patologice cu mucus, material cazeos și sânge;
- Fistule peritoneale sau entero-cutanate.

TB peritoneală: constipație, abdomenul este escavat cu impestarea dureroasă a peretelui uneori palparea unei „mase tumorale” sau „coarda mezenterului” complicații ocluzive frecvente. Odată cu apariția ascitei apare balonare, matitate (lichid) care în timp se închistează.

g) TB pleurală (12,16)

- Durere toracică, uneori junghi, dispnee în colecțiile mai mari, tuse seacă;
- Diminuarea murmurului vezicular, matitate sau submatitate, uneori frecături pleurale la debut;

h) TB corticosuprarenalei (7,12,19)

- Astenie, anorexie;
- Scădere ponderală;
- Grețuri, dureri abdominale;
- Diaree, deshidratare;
- Depresie, iritabilitate, scăderea concentrației;
- Hiperpigmentarea pielii și a mucoaselor;
- Scăderea pilozității, mai ales în regiunea axilară și pubiană;
- Hipotensiune arterială <110 mmHg.

3. Examenul radiologic și alte investigații de imagistică medicală

Investigațiile imagistice aduc mare suspiciune în depistarea TB dar singure nu asigură confirmarea TB active (este necesară diferențierea de leziunile sechelare). Suspiciunea TB va fi urmată de trimiterea pacientului în serviciile de specialitate care sunt arondate la un laborator - pentru efectuarea în condiții corecte a examenului bacteriologic sau după caz histopatologic.

Cele mai utilizate metode de imagistică în diagnosticul TB sunt:

- **Radiografia toracică standard** - postero-anterior și de profil;
- **Tomografia computerizată (CT)** este utilizată mai ales în TB extrapulmonare sau la cazurile la care examinările clinice și radiologice de rutină nu permit diferențierea diagnostică între TB și alte afecțiuni (tumori, bronșiectazii, abcese, chiste, pleurezii închistate);
- **RMN** – rar utilizată;
- **PET – CT (tomografia cu emisie de pozitroni)** – rar utilizată pentru diferențierea de tumori;
- **Echografia;**
- TB toraco-pleuro-pulmonară și a mediastinului: radiografia toracică, CT toracic, echografia regiunii cervicale, toraco-abdominală, echocardiografia;
- TB osoasă, osteo-articulară: radiografia, CT, PET – CT (tomografia cu emisie de pozitroni), RMN, echografia articulației;
- TB urogenitală: urografia, histero-salpingografia, ecografia abdominală și a scrotului, CT abdomino-genitală;
- TB ganglionară: ecografia și CT;
- TB digestivă: radiografia cu substanță de contrast, ecografia abdominală, CT abdominală;
- TB sistemului nervos: CT craniană, RMN.

4. Intradermoreacția la tuberculină

Testul tuberculinic (IDR2PPD) este un test de evidențiere a infecției TB și a stării de „alergie” (hipersensibilitatea întârziată mediată celular, tip IV după clasificarea reacțiilor imune după Gell și Coombs). Testul tuberculinic se bazează pe capacitatea organismului sensibilizat în prealabil (cu 1 – 2 luni înainte) printr-o infecție tuberculoasă, de a răspunde printr-o reacție alergică mediată de limfocite și macrofage la o nouă administrare de Ag. proteice bacilare (tuberculina). Alergia tuberculinică este de „suprainfecție”, persistă atâta timp cât există BK vii în organism (chiar dormanți). (11,17)

Indurația se citește la 72 de ore și este roz palidă, rar cu flictenă și necroză, bine delimitată și denivelată față de tegumentul din jur.

Reacțiile pozitive sunt cele ≥ 10 mm, dintre care cele cuprinse între 10 – 17 mm sunt reacții normergice, iar cele > 17 mm sunt reacții hiperergice. (2,17) Reacțiile negative sunt cele ≤ 9 mm: reacția 0 mm = anergie, iar reacțiile 0 - 9mm sunt hipergice (în acest caz, reacția este dată de vaccinarea BCG, de infecții cu germeni atipici sau de infecții foarte ușoare cu BK).

Hiperergicii vor fi controlați radiologic pentru excluderea bolii active. Subiecții cu radiologie sugestivă pentru TB vor fi investigați bacteriologic. Copiii și tinerii 0-35 ani cu reacții hiperergice, dar cu examen clinico-radiologic normal vor beneficia de chimioprofilaxie cu Isoniazidă 7/7, 5mg/kg/corp 6 luni. La persoanele HIV +, IDR2PPD se consideră hiperergică de la valori >5 mm, reclamând (dacă ex. radiologic și bacteriologic exclud o TB activă) chimioprofilaxie 12 luni.

Interpretarea testului tuberculinic (17,19)

- **Reacția pozitivă** arată că subiectul este infectat și sensibilizat la Ag. BK vii, printr-o reacție de hipersensibilitate celulară de tip întârziat, tip IV. Reacția pozitivă nu precizează faptul că subiectul infectat este sănătos sau bolnav.
- **Reacția negativă** exprimă lipsa unor reacții de răspuns față de Ag. BK. Această lipsă de răspuns arată fie lipsa infecției, fie perioada anteaergică de 4-8 săptămâni, fie inhibiția reacției de răspuns imun determinată de condiții imunodepresoare: tratament cu corticoizi, citostatice, radioterapie, hepatită virală, infecția HIV/SIDA, febră tifoidă, micoze, tumori și hemopatii maligne, insuficiența renală cronică, diabetul zaharat, cașexia; vârstele înaintate, TB gravă avansată.(19)

Indicațiile testului tuberculinic (2)

Diagnosticul TB - testare individuală:

- La copii și tineri ca auxiliar pentru diagnosticul TB primare;
- Auxiliar în diagnosticul TB extrapulmonare.

Testarea PPD de masă la următoarele categorii de copii și tineri:

- Contingentele de copii prevăzute pentru vaccinare BCG (la 6 luni 1 an);
- Contactii 0-35 ani din focare;
- Copiii internați în unitățile de pediatrie sau boli infecțioase inclusiv HIV.(5,8,11)

Contraindicațiile testării tuberculice sunt: bolnavii de TB activă confirmată, boli contagioase și eruptive în curs, stări febrile, convalescenții după boli infecțioase severe;

5. QuantiFERON TB Gold

QuantiFERON TB Gold (QFT-G) este un test „in vitro” ce măsoară valoarea unui component a imunității celulare – a interferonului imun (IFN- γ). Este utilizat ca mijloc de diagnostic al TB latente și ca investigație auxiliară pentru unele forme de boală activă. Examenul bacteriologic al sputei și radiografia toracică sunt necesare pentru diferențierea între infecția TB latentă și boala activă. În Europa se utilizează și testul asemănător T-SPOT TB (test ELISA).

QFT-G nu înlocuiește testul PPD, îl completează. Detectează eliberarea IFN- γ în sânge de către LyT activate, la persoanele sensibilizate în prealabil. Sângele se incubează împreună cu Ag „bacilare”. Se utilizează proteine sintetice similare Ag din M. tuberculosis sau M. bovis: „Early secretory antigenic target” - 6 (ESAT-6) sau „Culture filtrate protein - 10 (CFP-10). Deoarece aceste proteine sunt absente la bacilul vaccinal BCG și la majoritatea micobacteriilor atipice, se așteaptă ca testul să fie mai specific pentru diagnosticul infecției cu micobacterii tuberculoase.

Avantajele testului Quantiferon:

- Necesită doar o vizită la medic (IDR2PPD necesită 2 vizite), iar rezultate se obțin în 24 ore;
 - Nu determină efecte „booster” (de sensibilizare și accentuare a reacției) la repetarea testului;
 - Nu există rezultate false (la IDR2PPD există o citire subiectivă a îndurației);
 - Nu dă rezultate pozitive la cei cu BCG recent sau la infecțiile cu MNT.(15)
- Dezavantajele testului Quantiferon:
- Necesită flebotomie și procesare în 12 h;
 - Sunt date limitate privind utilizarea QFT-G la copiii sub 17 ani, la persoane recent expuse la TB și la persoane cu imunodeficiențe majore (HIV/SIDA, tratament cronic cu cortizonice sau citostatice, hemopatii maligne, silicoză, diabet sau insuficiența renală cronică).(8,14)

Pozitivitatea testului QFT-G necesită efectuarea unor investigații (15): examen clinic și radiografie toracică, osoasă, test HIV (5,10), examen bacteriologic, examen histopatologic în funcție de suspiciunea clinică a TB extrapulmonare. Dacă aceste investigații confirmă boala se va efectua tratament antituberculos. În absența bolii la un test pozitiv se va efectua chimioprofilaxie la persoanele cu risc crescut de a dezvolta boala. Un test negativ în absența bolii exprimă existența unei infecții TB latente și nu mai necesită investigații ulterioare. QFT-G negativ dar cu contact recent cu pacienți baciliferi – se va repeta testul > 8-10 săpt. (ca la PPD).

Pacienții sub 5 ani sau imunodeprimați, cu contact recent cu baciliferi și QFT negativ, aflați în “fereastra de anergie” necesită chimioprofilaxie și un control epidemiologic, clinic, radiologic sau bacteriologic pentru excluderea bolii. Chimioprofilaxia se va continua chiar dacă la 8-10 săpt. QFT rămâne negativ.(5,15)

REFERINȚE

1. StopTB (www.stoptb.org).
2. Programul Național de Control al Tuberculozei în România 2007-2011 M.S.București; 2006.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control 2008: surveillance, planning, financing. Publication no.WHO/HTM/TB/2008.393.
4. World Health Organization. Green Light Committee Initiative annual report. Publication no. WHO/HTM/TB/2008.409.<http://www.who.int/tb/challenge/s/mdr/greenlightcommittee/en>.
5. World Health Organization. Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment: addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings, World Health Organization; 2006.
6. Wallace RM, Kammerer JS, Iademaro MF, et al. Increasing proportions of advanced pulmonary tuberculosis reported in the United States: are delays in diagnosis on the rise? Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:1016-1022.
7. Williams GH, Dluhy RC. Disorders of the adrenal cortex. In: Braunwald E, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008. p. 2247-2268.
8. Wilson ME. New Approaches to Diagnosing Pediatric Tuberculosis. Infectious diseases, apr, 2010; Reviewing: Oberhelman RA et al., Lancet Infect Dis. 2010 Jul 26.
9. Agizew TB, Arwady MA, Yoon JC, et al. Tuberculosis in asymptomatic HIV-infected adults with abnormal chest radiographs screened for tuberculosis prevention. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Jan;14 (1):45-51.
10. AIDS epidemic update. Biroul regional SIDA, Copenhaga, December 2007.
11. Biselli R, et al. Distinguishing Active from Latent Tuberculosis. Clin Microbiol Infect. 2010 Aug;16:1282.
12. Bogdan MA, Corlan E. Tuberculoza. Pneumologie. Ed. Univ. Carol Davila, București; 2008. p. 133- 167.
13. Broaddus VC, Light RW. Tuberculosis. In: Mason RJ, Murray J, Broaddus VC, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. 4th Ed, WB Saunders; 2005. p. 979-1044.
14. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. N Engl J Med. 2010 Feb 25;362:707-716.
15. Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES, Khakoo R, et al. Prospective comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a

ASPECTE CLINICE

- low-incidence setting. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009 Nov;30(11):1123-1126.
16. Jimborean G, Simon K, Platon A. Aspecte ale tuberculozei pleurale în jud. Mureș (1994-1999). *Rev de Medicină și Farmacie, UMF Tg.Mureș*. 2000(46);1:104-107.
 17. Jimborean G, Ianosi ES. Tuberculoza. Micobacteriozele atipice. Elemente de diagnostic și tratament. Ed. Univ. Petru Maior, Târgu-Mureș; 2004.
 18. Lam PK, LoBue PA, Catanzaro A. Clinical diagnosis of tuberculosis by specialists and non-specialists. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 May;13(5):659-661.
 19. Jimborean G, Ianosi ES. Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară – UniverstiyPress; 2010.
 20. Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM*. 2006;99:827.
 21. Pereira JM, Madureira AJ, Vieira A, Ramos I. Abdominal tuberculosis: Imaging features. *European Journal of Radiology*. 2005;55(2):173-180.
 22. Harisinghani M, McLoud TC, Shepard JA, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. *Radiographics*. 2000;20:449-470.