

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ НА БЕЛОДРОБ- НА ТУБЕРКУЛОЗА, В РЕЗУЛТАТ НА ЛЕЧЕНИЕ С TNF АНТАГОНИСТИ

Валентина Димитрова, **М. Пенева**,
Йордан Радков, Диана Петкова,
А. Атанасова

УМБАЛ „Св. Марина” - Варна,
Медицински университет - Варна

РЕЗЮМЕ

През последните 12 години антагонистите на TNF са били успешно използвани за лечение на много пациенти страдащи от хронични възпалителни заболявания. Това лечение увеличава риска от туберкулоза до 25 пъти. Дължи се на факта, че TNF и TNF-рецепторите играят важна роля в медирането на имунния отговор при остри и хронични възпаления. Ето защо всички пациенти, на които предстои подобно лечение трябва да бъдат подложени на стриктна оценка за изключване на активна и латентна туберкулозна инфекция. През 2010 г. беше публикуван консенсус на TBNET, озаглавен „Рискът от туберкулоза, свързан с лечение с TNF антагонисти“.

В изложението са представени два случая на белодробна туберкулоза, които са наблюдавани в хода на провеждано лечение с TNF антагонисти при болни с доказани възпалителни заболявания на червата.

Ключови думи: туберкулоза, ЛТБИ, антагонисти на TNF, TBNET, туберкулинов кожен тест, IGRA тестове

ВЪВЕДЕНИЕ

През последното десетилетие лечението с антагонисти на TNF стана ключово при пациенти с хронични възпалителни заболявания като:

- Ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, анкилозиращ спондилит;
- Псориазис и псориагичен артрит;
- IBD – улцерозен колит, болест на Crohn;

Латентната туберкулозна инфекция (ЛТБИ) се дефинира като безсимптомно състояние при лица, инфектирани с *M.tuberculosis*, при които няма клинични, микробиологични или рентгенологични данни в подкрепа на активно туберкулозно заболяване. Диагнозата се поставя по наличието на специфичен имунен отговор към

CLINICAL CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS AS A RESULT OF TNF ANTAGONIST THERAPY

Valentina Dimitrova, **M. Peneva**,
Yordan Radkov, Diana Petkova,
A. Atanasova

St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

ABSTRACT

During the past 12 years TNF antagonists have been successfully used for the treatment of many patients suffering from chronic inflammatory diseases. This treatment increases the risk of tuberculosis up to 25 times. This is due to the fact that TNF and TNF-receptors play an important role in mediating the immune response in acute and chronic inflammation. Therefore all patients undergoing such treatment should be subject to rigorous assessment to exclude active and latent tuberculosis infection. In 2010 a TBNET consensus was published entitled "The risk of tuberculosis related to TNF therapies."

In this article we present two cases of pulmonary tuberculosis, which were observed in the course of an ongoing treatment with TNF antagonists in patients with proven inflammatory bowel disease.

Keywords: tuberculosis, LTBI, TNF antagonists, TBnet, tuberculin skin test, IGRA test

INTRODUCTION

In the last decade TNF antagonist therapies played a key role in patients with chronic inflammatory diseases such as:

- Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis;
- Psoriasis and psoriatic arthritis;
- IBD - ulcerative colitis, Crohn's disease;

Latent tuberculosis infection (LTBI) is defined as asymptomatic condition in individuals infected with *M. tuberculosis*, in which there are no clinical, microbiological or radiologic data to support the active TB disease. It is diagnosed in the presence of a specific immune response to *M. tuberculosis* after clinical and epidemiological assessment. (Table. 1)

Screening for LTBI includes:

- Detailed history focusing on ethnic origin, previous TB or previous contact with TB patients, anti-TB drugs treatment in the past, risk factors (drug addiction);
- Chest radiograph - seeking data on previous TB;

M.tuberculosis след клинична и епидемиологична оценка. (Табл. 1)

Скринингът за ЛТБИ включва:

- Подробна анамнеза с насоченост за етнически произход, контакт с туберкулозно болен или прекарана туберкулоза, лечение с противотуберкулозни медикаменти в миналото, рискови фактори (наркомания);
- Рентгенография на белите дробове - с оглед търсене на данни за преболедувана туберкулоза;
- Туберкулинов кожен тест на Манту;
- IGRA Gamma Interferon Release Assays – съществува под формата на два търговски продукта - QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) и T-SPOT®.TB test (T-Spot.TB);

Според мнението на експертите за диагностика на ЛТБИ се предпочитат IGRA тестовете, които имат по-висока специфичност при BCG ваксинирани лица. Туберкулиновия кожен тест е алтернатива при пациенти, които не са имунизирани с BCG ваксина.

Понастоящем няма явни предпочитания към някой от двата IGRA тестове за диагностика на ЛТБИ преди започване на лечение с TNF антагонисти. Референтните граници са съобразно препоръките на производителя.

Ако за диагноза на ЛТБИ се използва само туберкулинов кожен тест, за най-подходяща граница, изискваща провеждане на превантивна профилактика за туберкулоза преди започване на лечение с TNF антагонисти, се смята кожен тест ≥ 10 мм, както се препоръчва и при други имунокомпрометирани пациенти (с изключение на HIV инфектираните). Обикновено туберкулинов кожен тест ≥ 10 мм не се нуждае от потвърждение с IGRA.

- Tuberculin skin test (TST);
- IGRA Gamma Interferon Release Assays - exists as two commercial products - QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) and T-SPOT®.TB test (T-Spot.TV);

According to the experts IGRA tests are preferred for the diagnosis of LTBI since they have higher specificity in BCG vaccinated individuals. TST is an alternative for patients who are not immunized with the BCG vaccine.

There are currently no clear preferences for either of IGRA tests for the diagnosis of LTBI prior to initiation of treatment with TNF antagonists. The reference ranges are according to manufacturer's recommendations.

If only TST is used to diagnose LTBI, TST ≥ 10 mm is considered as the appropriate limit, requiring preventive TB prophylaxis, before starting TNF antagonists treatment, as it is also recommended in other immunocompromised patients (with the exception of HIV-infected). Usually, a TST ≥ 10 mm does not need confirmation by IGRA.

TBNET recommends preventive chemotherapy in patients with proven LTBI:

- 9-month course of treatment with Isoniazid 300 mg daily;

Alternative regimen, probably less effective but with fewer side-effects:

- 6-month course of treatment with Isoniazid 300 mg daily;
- 3-month course of treatment with a combination of Isoniazid 300 mg + Rifampicin 600 mg daily;
- 4-month course of treatment with Rifampicin 600 mg in case of intolerance to Isoniazid or poor compliance.

Most experts agree that after 4 weeks of preventive

Table 1. Assessment responses in LTBI and active TB

LTBI	Active TB
• without symptoms and physical findings in support of TB disease	• fever, cough, chest pain, weight loss, night sweats, coughing up blood, fatigue and decreased appetite
• positive TST or IGRA test	• usually positive TST or IGRA test
• normal chest radiograph	• chest radiograph usually shows changes, but can also be normal in advanced immunosuppression or extrapulmonary TB
• negative microscopy and sputum culture test	• Positive microscopy and sputum culture test, but could also be negative in extrapulmonary TB or initial stage of a pulmonary disease

ТВNET препоръчва превантивна химиотерапия при болни с доказана ЛТБИ:

- 9 месечен курс на лечение с Isoniazid 300 mg дневно.

Алтернативни режими, вероятно по-малко ефективни, но с по-малко странични действия:

- 6 месечен курс на лечение с Isoniazid 300 mg дневно;

- 3 месечен курс на лечение с комбинацията Isoniazid 300 mg + Rifampicin 600 mg дневно;

- 4 месечен курс на лечение с Rifampicin 600 mg в случай на непоносимост към Isoniazid или лош комплайънс;

Повечето експерти приемат, че след 4 седмици превантивно лечение за ЛТБИ може да се започне успоредно лечението с TNF антагонисти.

Проследяването на пациентите се осъществява с контролни рентгенографии при наличие на белодробна симптоматика, чернодробните ензими трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението и да се контролират един път месечно. При съмнителни случаи се препоръчва КТ на гръдна клетка, която е по-информативна в ранните етапи на активна туберкулоза.

Ако пациентът е с активна туберкулоза, по мнение на експертите би трябвало да се предпочита започване на лечение с TNF антагонисти след като е проведен пълен противотуберкулозен курс съгласно международните стандарти.

Продължителността на противотуберкулозния курс при пациенти, които развиват активна туберкулоза, свързана с лечението с TNF антагонисти, не е уточнена. На този етап няма доказателства, че курсът на лечение трябва да бъде удължен.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

- П.К.К. – жена на 34г.

Анамнестични данни

Постъпва на 06.12.2012г. в I-во ОПФ след 4 инфузии на Infliximab по повод на ХУКХ с оплаквания от суха, дразнеща кашлица без експекторация и фебрилитет над 380 C; МЗ: 2002г. - дебют на язвен колит; 2006г.-2007г. се оформя като панколит с вторична анемия; от края на 2007г. провежда лечение с Imuran – 2 табл. x 50 mg., Salofalc 4g дневно; по време на обостряния - кортикостероиди. От август 2012г.е започната биологична терапия с антагонист на TNF – Infliximab, при Манту (-) отр., рентгенография на гръдна клетка – б.о.(30.07.12); (Фиг. 1), IGRA тест не е правен.

treatment for LTBI, parallel treatment with TNF antagonists can be initiated.

Follow-up of patients is performed through control radiographs in the presence of pulmonary symptoms; liver enzymes should be examined prior to initiation of therapy and monitored once a month. In questionable cases, chest CT scan is recommended, which is more informative in the early stages of active TB.

According to the opinion of experts, a patient with active TB should start a TNF antagonists treatment only after a full course of anti-TB treatment in accordance with international standards.

The duration of anti-TB treatment in patients who develop active TB associated with TNF antagonists treatment is not specified. At this stage there is no evidence that the course of treatment should be extended.

CLINICAL CASE 1

- P.K.K. – woman, 34 years old.

History

Admitted on 06 Dec 2012 to 1-st Pulmonology and Phthisiatrics Unit after 4 infusions of Infliximab on the occasion of chronic ulcerative colitis, with complaints of dry, irritating cough without expectoration and febrility over 38° C; Previous diseases: 2002 - debut of ulcerative colitis; 2006-2007 – formed as a pancolitis with secondary anemia; from the end of 2007 - treated with Imuran - 2 tablets x 50 mg, Salofalc 4g per day; during exacerbations - corticosteroids. Aug 2012 – started biological therapy with TNF antagonists - Infliximab, in Mantoux (-) negative, chest radiograph – no deviation (n.d.) (30 Jul 2012); (Fig. 1), no IGRA test performed.

Objective condition on admission

In poor general condition, febrile, skin and visible mucous membranes: pale; subcutaneous fat tissue: reduced, Weight – 53 kg; Respiratory System: both chest halves take equal participation in breathing, weakened vesicular breathing without audible wheezing; cardiovascular system – rhythmic heart-beat, heart rate - 90 BPM, BP 110/70, without organomegaly.

Paraclinical examinations

Hb - 107; Hct – 0.32; Leuc - 5.64... 17,91; blood sugar, urea, creatinine, ionogram, total protein, albumin - n.d.; CRP – 27.69; ASAT - 35...88...561...61...30; ALAT - 35...798...266...49; GGT - 169...124...108; HU - 2836...2408; Alkaline phosphatase - 164...91; total bilirubin - 29...25...12; direct bilirubin - 20...16; alkaline acid profile - pH 7.50; pCO₂ – 2.4kRa; pO₂ – 7.3kPa; T- Spot.TB - negative;

Обективно състояние при приемането

В увредено общо състояние, фебрилна, кожа и видими лигавици: бледи; ПМТ: редуцирана, Т – 53 кг.; ДС: двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането, отслабено везикуларно дишане без доловима хрипова находка; ССС-ритмична сърдечна дейност, СЧ 90/мин., АН 110/70, без органомегалия;

Параклинични изследвания

Нб – 107; Нт – 0,32; Leuc – 5,64...17,91; КЗ, Урея, Креатинин, Йонограма, ОБ, албумини – б.о.; CRP – 27,69; ASAT – 35...88...561...61...30; ALAT – 35...798...266...49; ГГТ – 169...124...108; ХЕ – 2836...2408; АФ – 164...91; Общ билирубин – 29...25...12; Директен билирубин – 20...16; КАП – рН 7,50; рСО₂ – 2,4кПа; рО₂ – 7,3кПа; Т- Spot.TB – отрицателен;

Микробиологично изследване на храчка за БФ – candida albicans, хемокултури – стерилни, плеврален пунктат – без растеж;

Образни изследвания

- Рентгенография на гръдна клетка (26.12.12): диафрагмени куполи нормално разположени със запазен конвекситет и гладки очертания, КДС – свободен десен, воалиран ляв, белодробни полета двустранно множество милиарни и дребно-петнисти сенки без динамика в площта и интензитета, проследявани неколккратно по време на започнатата неспецифична и туберкулоstaticна антибактериална терапия (Фиг. 2).

- КТ на гръдна клетка (06.12.12): дисеминирани нодулерни лезии в белодробния паренхим двустранно с тенденция към конfluиране базално. Наблюдава се разпад (кавитация) на някои от нодулите. Претрахеални лимфни възли до 11 мм, парааортални – 12 мм, превакуларни – до 12 мм, двустранни плеврални изливи в дясно – 23 мм, в ляво – 17 мм, перикарден излив – 11 мм. Множество хиподенсни огнищни фокуси в слезката с размер до 14 мм, които не променят плътността си при контрастиране. Контролен КТ на гръдна клетка (04.01.13) – увеличени медиастинални лимфни възли с размер 11/25мм. В белодробния паренхим дифузни микронодулерни лезии, които са се увеличили по размер до 2,5/4мм (Фиг. 3).

- ФБС: ларинкс, трахея и трахеален еперон – б.о., достъпните за оглед бронхи са без стенози и деформации. БАЛ за БК – отрицателен на директна микроскопия. Цитологичен резултат от БАЛ No 6886/11.12.12г. – алвеоларна макрофаги, бронхиални клетки, малък брой лимфоцити,

Sputum culture - candida albicans, blood cultures – sterile, pleural punctate - no growth.

Imaging

- Chest radiograph (06 Dec 2012) diaphragm domes normally located with preserved convexity and smooth contours, KDS - free right, cloudy, lung fields bilaterally multiple miliary and punctulate shadows without dynamics in size and intensity, monitored several times during the begun unspecific antibacterial and anti-tuberculosis therapy (Fig. 2).

- chest CT (06 Dec 2012) disseminated nodular lesions in the lung parenchyma, disseminated nodular lesions in the lung parenchyma, basal, with a tendency to confluence basally. Decay (cavitation) is observed in some of the nodules. Pretracheal lymph nodes to 11 mm, paraaortic - 12 mm, prevascular - 12 mm, bilateral pleural effusion in the right - 23 mm, in the left - 17 mm, pericardial effusion - 11 mm. A series of hypodense foci in the spleen up to 14 millimeters, which do not alter their density in contrasting. The control chest CT (04 Jan 13) - enlarged mediastinal lymph nodes with size 11/25 mm. In the lung parenchyma diffuse micronodular lesions, increased in size to 2.5/4 mm. (Fig. 3)

- FBS: larynx, trachea and tracheal eperon – n.d., the available for examination bronchi were without stenosis and deformities. BAL for bronchial carcinoma - negative to direct microscopy. Cytological result from BAL No 6886/11 Dec 2012 - alveolar macrophages, bronchial cells, a small number of lymphocytes, single polynuclear cells. Testing for TB bacteria and fungi - negative. Transbronchial biopsy No 18166/11 Dec 2012 - fibrous tissue, nonstructural matter from desquamated bronchial epithelium, several alveoli with thinned and torn septa, single groups of lymphoid cells. Testing for TB bacteria and fungi was negative. Conclusion: no detected signs of granulomatous process.

- Cytological result from pleural punctate No 7009/18 Dec 2012: cellular material presented by mesothelial cells with degenerative changes 40%, neutrophils 50%, resting and activated lymphocytes 10%. The tested material has expressed cytolytic changes. Conclusion: pleural effusion with inflammatory origin.

During hospital stay in the clinic the patient has been discussed many times on extended physicians meetings and in differentially diagnostic terms the first thought was for a specific process, second - for sepsis. Due to lack of evidence to support a TB diagnosis, the patient was directed to the Clinic for Thoracic Surgery for open biopsy.

- video-assisted minithoracotomy: lung dotted with

единични полинуклеари. Изследването за туберкулозни бактерии и гъби – негативно. Трансbronхиална щипкова биопсия No 18166/11.12.12г. – фиброзна тъкан, безструктурни материи от десквамиран bronхиален епител, няколко алвеоли с изтънени и разкъсани прегради, единични групи лимфоидни клетки. Изследването за туберкулозни бактерии и гъби е негативно. Заключение: не се откриват белези на грануломатозен процес.

- Цитологичен резултат от плеврален пунктат No 7009/18.12.2012г.: клетъчен материал, представен от мезотелни клетки с дегенеративни промени 40%, неутрофили 50%, спокойни и активирани лимфоцити 10%. Изследваният материал е с изразени цитолитични промени. Заключение: плеврален излив от възпалителен произход.

По време на пролежаването в клиниката болната е обсъждана многократно на разширен лекарски колегиум като в диференциално диагностичен план се мислеше на първо място за специфичен процес, на второ място – за сепсис. Поради липса на доказателства в подкрепа на диагнозата туберкулоза, болната е насочена към Клиника по гръдна хирургия за отворена биопсия.

- Видеоасистирана миниторакотомия: белият дроб се намери осеян с лезии с размери около 5 мм, подобни лезии се видяха по париетална плевра, перикард и диафрагма.

- Хист. резултат No 394,95/10.01.2013г.: късче бял дроб с множество епителоидо-клетъчни грануломи, някои с единични гигантски клетки тип “Langhans” и централна зона на казеозна некроза;

- Хист. резултат No 396,97: материал от сероза с единични казеифициращи епителоидо-клетъчни грануломи с единични гигантски клетки тип “Langhans”.

Ход на заболяването

При болната от деня на постъпването беше започната туберкулозостатична терапия с Isoniazid 300mg, Tubocin 600mg, Pyrazinamid 2gr., Ethambutol 1,5gr. Преустановена на 9-тия ден поради проявите на токсичен хепатит, индуциран от провежданото лечение. Възобновена след овладяването му след 20 дни с Tubocin 300mg, Isoniazid 150mg., Ethambutol 1,5gr и Tavanic 500mg. Отново поради странични ефекти първите два медикамента са спрени и са заменени от Streptomycin 1gr., лечението с Ethambutol и Tavanic се продължи, след което беше отново прибавен Isoniazid 150mg. С тази терапия болната е изписана и насочена за продължаване на лечението към

lesions measuring about 5 mm, similar lesions were seen on the parietal pleura, pericardium and diaphragm;

- histological result No 394.95/10 Jan 2013: lung fragment with multiple epithelioid cell granulomas, some single giant cell of the Langhans type and central area of caseous necrosis;

- histological result No 396.97: material from serosa with single epithelioid cell granulomas with single giant cell of the Langhans type.

Course of the disease

On admission anti-TB therapy was started with Isoniazid 300mg, Tubocin 600mg, Pyrazinamid 2g, Ethambutol 1.5g. It was discontinued on the ninth day due to manifestations of toxic hepatitis induced by the conducted treatment. Resumed after containing it after 20 days with Tubocin 300mg, Isoniazid 150mg, Ethambutol 1.5g and Tavanic 500mg. Again, due to side effects, the first two drugs were stopped and replaced by Streptomycin 1g, treatment with Ethambutol and Tavanic was continued, after which Isoniazid 150mg was added again. With this therapy the patient was discharged and directed to continue the treatment at St. Sofia Hospital, Sofia.

Discussion

The patient is a woman with conducted biological therapy with TNF antagonists for chronic ulcerative colitis. Before initiating treatment with Infliximab the patient was screened for LTBI, but no IGRA tests were performed. Four months after the initiated treatment the patient has a clinic of pulmonary infection, imaging, which in the differential diagnosis point to hematogenous disseminated TB, which in spite of all possible performed diagnostic methods remained unconfirmed. Surgical video-assisted thoracotomy histologically confirmed the miliary TB diagnosis.

CLINICAL CASE 2

- M.G.M. – woman, 28 years old.

History

From November 2012 the patient is complaining of cough, coughing up blood, pain in the right chest half and right costal margin, increasing with breathing. Admitted to the Clinic of Gastroenterology. In 2011 diagnosed Crohn. From April 2012 biologic therapy with Humira (Adalimumab) was initiated.

Paraclinical examinations

ESR – 54; Hb – 102; Ht – 0.35; Leuc – 11.4; blood sugar, urea, creatinine, ionogram, total protein, albumin – n.d.; CRP – 72.25; ASAT – 17; ALAT – 30; GGT – 37; АФ – 81; total bilirubin – 6.0; direct bili-

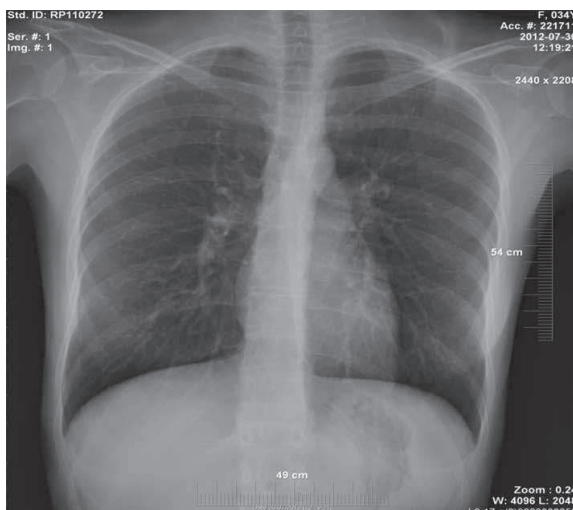


Fig. 1

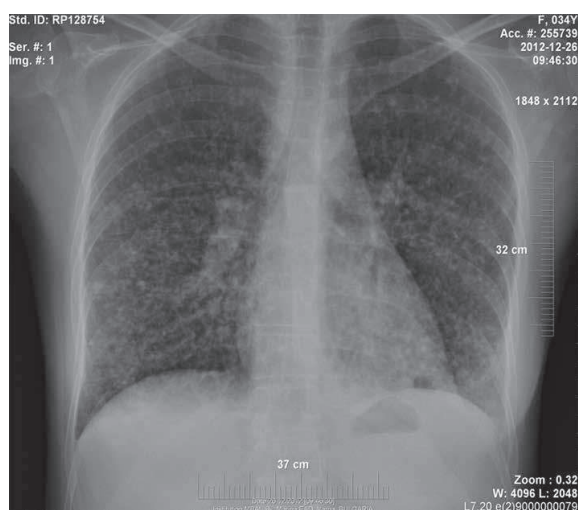


Fig. 2

СБАЛ ПФЗ „Св. София“ – София.

Обсъждане

Касае се за жена провеждала биологична терапия с антагонисти на TNF по повод на ХУХК. Преди да започне лечението с Infliximab болната е скринирана за ЛТБИ, но без да са правени IGRA тестове. Четири месеца след започване на лечението пациентката е с клиника на белодробна инфекция, образни изследвания, които в диференциалната диагноза насочват към хематогенно дисеминирана туберкулоза, която въпреки прилагането на всички възможни диагностични методи остана непотвърдена. Хирургичната видеоасистирана торакотомия потвърждава хистологично диагнозата милиарна туберкулоза.

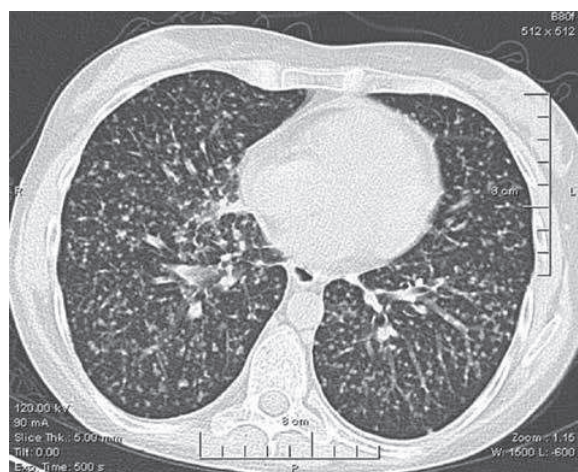


Fig. 3

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

• М.Г.М. – жена на 28г.

Анамнестични данни

От ноември 2012г. пациентката е с оплаквания от кашлица, кръвохрак, болки в дясна гръдна половина и дясно подребрисе, засилващи се при дишане. Постъпва в Клиниката по гастроентерология. През 2011г. диагностициран Crohn. От април 2012г. е започнато биологично лечение с Humira (Adalimumab).

Параклинични изследвания

СУЕ – 54; Hb – 102; Ht – 0,35; Leuc – 11,4; КЗ, Урея, Креатинин, Йонограма, ОБ, албумини – б.о.; CRP – 72,25; ASAT – 17; ALAT – 30; ГГТ – 37; АФ – 81; Общ билирубин – 6,0; Директен билирубин – 2,0;

rubin – 2.0;
sputum culture – seratia marcescens isolated;
T- Spot.TB - positive; sputum for Koch's bacillus: negative on direct microscopy;

Imaging

- chest radiograph (20 Nov 2012): no visualized infiltrative overshadowing in the visible lung fields; (Fig. 4)
- chest CT (22 Nov 2012): discrete pneumofibrous changes and pleural thickening bilaterally, basally, without enlarged lymph nodes; (Fig. 5)

The patient discontinued biological therapy and was directed for preventive chemotherapy performed with Isoniazid 300 mg for three months in connection with proven LTBI. Along with this conducted treatment the patient reported intermittent coughing up blood. On the performed control radiograph after

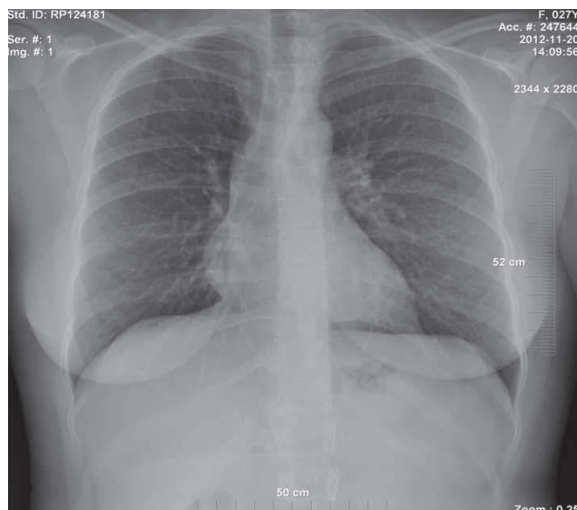


Fig. 4

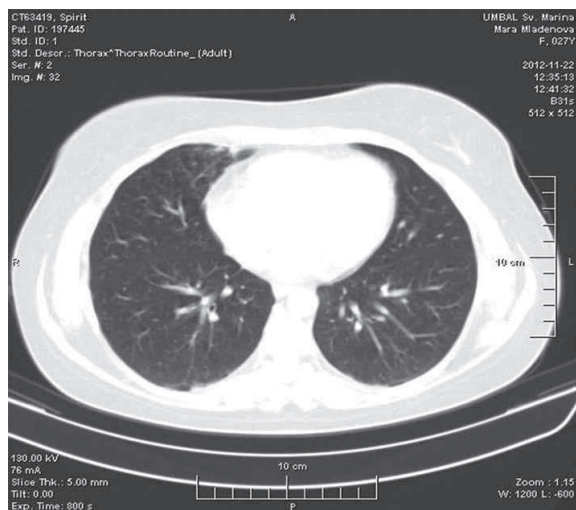


Fig. 5

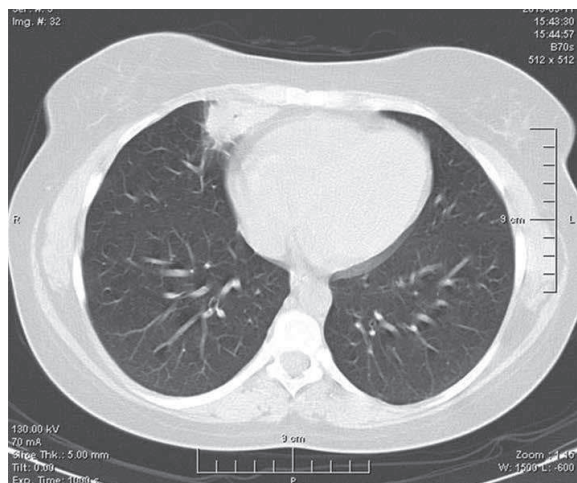


Fig. 6

three months of prophylaxis there was no infiltrate data, bilateral pneumofibrous changes and the patient discontinued the treatment.

• A month later the performed chest CT (11 Mar 2013) established consolidation of the parenchyma in 5th segment on the right with a size 43/24 mm with central translucencies, suspicious for air bronchogram, decay in differential diagnosis, no pleural effusions, subcarinal lymph node 17/11 mm, prevascular lymph node 7/4 mm. (Fig. 6)

Discussion

The patient is a woman with Crohn's disease, conducting biological therapy with Humira and LTBI (T Spot.TV positive), who despite the conducted preventive chemoprophylaxis with Isoniazid for three months developed active TB. Treatment with Humira and corticosteroids was discontinued and the patient was directed for full course of treatment according to international standards in a specialized pneumophthiatric department.

CONCLUSION

All clinical studies and observations globally indicate that patients treated with TNF antagonists have increased risk of LTBI reactivation. In TB, TNF is one of the key cytokines involved in the immune response of the macroorganism and in preserving the integrity of the granuloma. Its lack and blocking leads to disintegration of the granuloma, reactivation of "dormant" M. tuberculosis, dissemination in the macroorganism. The use of drugs for biological treatment of extrapulmonary diseases requires the patient to be examined in search for active or latent TB infection, to consult a pulmonologist and if indications are found to conduct preventive chemoprophylaxis.

Микробиологично изследване на храчка за БФ – изолира се *seratia marcescens*;
T- Spot.TB:(+) положителен;
Храчка за БК: отрицателна на директна микроскопия;

Образни изследвания

- Рентгенография на гръдна клетка (20.11.12): не се визуализират инфилтративни засенчвания във видимите белодробни полета (Фиг. 4);
- КТ на гръдна клетка (22.11.2012): дискретни пневмофиброзни промени и плеврални задебелявания двустранно, базално, без уголемени лимфни възли (Фиг. 5);

Болната преустановява биологичната терапия и е насочена за превантивна химиотерапия, която провежда с Isoniazid 300мг. за 3 месеца във връзка с доказаната ЛТБИ. На фона на това провеждано

лечение съобщава интермитентно за кръвохрак. От направената контролна рентгенография след три месечна профилактика липсват данни за инфилтрат, двустранно пневмофиброзни промени и болната преустановява провежданото лечение.

• Месец след това при направената КТ на гръдна клетка (11.03.13) се установява консолидация на паренхима в дясно 5-ти сегмент с размери 43/24 мм с централни просветлявания, суспектни за въздушна бронхограма, в диференциална диагноза разпад, няма плеврални изливи, субкаринален лимфен възел 17/11 мм, преваскуларен лимфен възел 7/4 мм (Фиг. 6).

Обсъждане

Касае се за болна с болест на Crohn, провеждаща биологична терапия с Humira и ЛТБИ (T-Spot. ТВ положителен), която въпреки проведената превантивната химиопрофилактика с Isoniazid за три месеца, развива активна туберкулоза. Преустановява лечението с Humira и кортикостероиди и е насочена за пълен курс на лечение според международните стандарти в специализирано пневмофтизиатрично отделение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всички клинични проучвания и наблюдения в световен мащаб показват, че пациенти лекувани с антагонисти на TNF имат повишен риск от реактивиране на ЛТБИ. При туберкулоза TNF е един от ключовите цитокини свързан с имунния отговор на макроорганизма и запазване целостта на гранулома. Липсата и блокирането му води до дезинтеграция на гранулома, реактивация на „спящите“ M.tuberculosis, дисеминация в макроорганизма. Употребата на медикаменти за биологична терапия на извънбелодробни заболявания изисква пациента да е изследван в посока на търсене на активна или латентна туберкулозна инфекция, консултация с пулмолог и при показания провеждане на превантивна химиопрофилактика.

Адрес за кореспонденция

Д-р Валентина Димитрова
Клиника по пулмология
МБАЛ „Св. Марина“
бул. Христо Смирненски 1
гр. Варна 9010
E-mail: valya_70@abv.bg

Адрес за кореспонденция

Dr. Valentina Dimitrova
Department of pulmology
St. Marina University Hospital, Varna
1 Hristo Smirnenski Str.
Varna, 9010
E-mail: valya_70@abv.bg

REFERENCES

1. Solovic IJ, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):1185-206.
2. Lange C, Hellmich B, Ernst M, Ehlers S. Rapid immunodiagnosis of tuberculosis in a woman receiving anti-TNF therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(9):528-34.
3. Salgado E1, Gómez-Reino JJ. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 May;7(3):329-40.
4. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(11):1177-82.
5. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):776-81.