

---

Marija Laban Lazović<sup>1</sup> Ana Blanka<sup>1</sup> Tatjana Adžić-Vukičević<sup>1,2</sup>  
Marina Đikić<sup>3</sup> Nikola Trboljevac<sup>1</sup>

## **RAZLIČITI OBLICI INFEKCIJE MIKOBAKTERIJAMA KOD BOLESNIKA NA ANTI-TNF TERAPIJI – PRIKAZI BOLESNIKA**

**Sažetak:** Biološka terapija, koja uključuje antagoniste TNF alfa koristi se u lečenju autoimunih bolesti preko 20 godina. Zbog blokade T celularnog imuniteta i blokade efekta medijatora TNF-alfa bolesnici na ovoj terapiji imaju povišen rizik od razvoja infekcija bacilom tuberkuloze ili nekom od netuberkulotskih mikobakterija. I tuberkuloza i druge mikobakterioze mogu se razviti u bilo kom trenutku kod bolesnika koji su bilo kada u svom životu koristili ove lekove, čak i nakon prve injekcije. Najčešće je reč o aktivaciji latentne tuberkuloze, što se dokazuje određenim skrining testovima. IGRA testovi (QuantiFERON TB GOLD i T-SPOT.TB) su značajno senzitivniji i specifičniji u imunosuprimiranoj populaciji bolesnika u odnosu na tuberkulinski test (PPD). Postoje savremene preporuke za dijagnostiku, praćenje, hemoprofilaksu i lečenje latentne i aktivne tuberkuloze kod odraslih i dece kod kojih se planira ili je u toku primena antagonista TNF alfa. Prevencija aktivne tuberkuloze putem dijagnostike latentne i sprovođenje hemoprofilakse jesu ključna komponenta strategije Svetske zdravstvene organizacije za eradikaciju tuberkuloze (End TB Strategy).

**Ključne reči:** tuberkuloza, antagonisti TNF alfa, IGRA test, hemoprofilaksa

### *Uvod*

Tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa), interleukin 12 (IL 12) i interferon gama (IF gamma) su najznačajniji medijatori koji učestvuju u zaštiti od intracelularnih infekcija, posebno mikobakterijama. Najvažniji među njima, TNF-alfa, ima ključnu ulogu

---

<sup>1</sup> Marija Laban Lazović, Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, e mail: marija.labanlazovic@gmail.com

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet Beograd

<sup>3</sup> Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Srbije

u inflamatornoj reakciji i formiranju granuloma. Više od dvadeset godina u terapiji brojnih autoimunih bolesti, pre svega reumatskog i psorijaznog artritisa, ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti, primenjuju se biološki lekovi, među kojima i antagonisti TNF-alfa. Ova vrsta lekova najčešće se primenjuje nakon neuspeha kortikosteroidne ili druge imunosupresivne terapije. Zbog blokade T celularnog imuniteta i blokade efekta medijatora TNF-alfa bolesnici na ovoj terapiji imaju povišen rizik od razvoja infekcija bacilom tuberkuloze ili nekom od netuberkulotskih mikobakterija (1). Dužina primene antagonista TNF-alfa nije važna za nastanak infekcije. I tuberkuloza (TB) i druge mikobakterioze (NTMB) mogu se razviti u bilo kom trenutku kod bolesnika koji su bilo kada u svom životu koristili ove lekove, čak i nakon prve injekcije (2). Najčešće je reč o aktivaciji latentne tuberkuloze (LTBI), što se dokazuje određenim skrining testovima (3). Osim plućne, veoma se često viđa ekstrapulmonalna tuberkuloza u vidu tuberkuloznog limfadenitisa, pleuritisa i peritonitisa, kao i oblici milijarne tuberkuloze, posebno kod primene infliksimaba (2). Tegobe kod infekcije mikobakterijama često nisu klasične respiratorne, već opšte – zamor, preznojavanje i febrilnost, i ne smeju se povezivati sa osnovnim oboljenjem, utoliko pre što primena bioloških lekova efikasno smanjuje tegobe osnovnog oboljenja. Postoje savremene preporuke za dijagnostiku, praćenje, hemioprolaksu i lečenje latentne i aktivne tuberkuloze kod odraslih i dece kod kojih se planira uvođenje antagonista TNF-alfa ili su već na ovoj terapiji (4).

### ***Prikazi slučajeva***

Prikazujemo slučajeve troje bolesnika lečenih u Klinici za pulmologiju KCS koji su bili na biološkoj terapiji antagonistima TNF-alfa, a kod kojih su se razvili različiti oblici infekcije mikobakterijama.

### ***Prvi slučaj***

Bolesnica T. D., 60 godina, medicinska sestra, prevedena iz Klinike za infektivne i tropske bolesti KCS gde je mesec dana hospitalno ispitivana i lečena zbog nejasnog febrilnog stanja. Reč je o bolesnici koja se od svoje 20. godine lečila zbog psorijaze i psorijaznog artritisa koji se razvio nakon primene vakcine protiv velikih boginja. Lečena je nesteroidnim antiinflamatornim lekovima do svoje 58. godine, nije prihvatila predloženu imunosupresivnu terapiju, ali jeste samoinicijativno i često koristila ampule depo-preparata kortikosteroida („Diprofos“). Zbog progresije bolova u zglobovima u daljem toku bolesti šest meseci je primala metotrexat, ali bez efekta i uz izražena neželjena dejstva u vidu oticanja potkolenica. Lek je isključen, a bolesnica je pristala na biološku terapiju antagonistima TNF-alfa (infliksimab, preparat „Remicade“). Prvu

injekciju je dobro podnela. Nakon primene druge injekcije (dve nedelje nakon prve doze) dolazi do razvoja visoke telesne temperature do 40c praćene jezom, drhtavicom i malaksalošću. Nisu bile prisutne respiratorne tegobe. U Klinici za infektivne i tropske bolesti KCS sprovedena je detaljna dijagnostika i isključeni su bakterijski i virusni uzroci povišene telesne temperature na koje se posumnjalo. Proširene imunološke analize, hormonski status štitaste žlezde i tumorski markeri bili su uredni. Na PA radiografiji grudnog koša verifikovani su fibrozno izmenjeni voluminozni hilusi, a na skeneru grudnog koša obostrane, difuzne mikronodularne milijarne promene u plućnom parenhimu. U ličnoj anamnezi navela je arterijsku hipertenziju, bila je pušač.

Pri prijemu u Kliniku za pulmologiju KCS bolesnica izrazito bleđa, febrilna, 38,8c, lako dispnoična, acijanotična, hemodinamski stabilna, racilne osteomuskularne građe, sa urednim fizikalnim nalazom nad srcem i plućima. Pregledom dominiraju uvećana, meka supraklavikularna limfna žlezda desno, sa eritemom na koži iznad, kožne psorijatične promene i ulnarne devijacije prstiju šaka i stopala. U laboratorijskim analizama verifikuje se izražen zapaljenski sindrom (SE 100, CRP 100) i mikrocitna anemija (HGB 81, MCV 75, Fe 3), a u gasnim analizama – hipoksija (PO<sub>2</sub> 8,5 Kpa). U sputumu i bronhoaspiratu nisu uočeni acidoalkoholo-rezistentni bacili (ARB), a Levenštajn kulture (LOW K) sputuma, aspirata, krvi i urina ostale su negativne. Urinokulture, hemokulture, bakteriološke kulture sputuma i bronhoaspirata bile su sterilne, a proširene virusološke analize (uključujući HIV) negativne. Tuberkulinski kožni test (PPD) bio je izrazito buran, pozitivan. Ultrazvukom abdomena konstatovana je hepatosplenomegalija. Biopsijom supraklavikularne limfne žlezde dobijen je patohistološki nalaz granulomatoznog limfadenitisa, *Lymphadenitis granulomatosus vs Tuberculosis caseoprodutiva*. Bronhoskopski nalaz odgovarao je inflamaciji, a patohistološki nalaz transbronhijalne biopsije bio je nespecifičan ("bronchitis chronica"). Po pristizanju patohistološkog nalaza biopsije žlezde, ali i zbog radiografskog nalaza milijarne TB, uvedena je četvorna antituberkulotska terapija (H-Isoniazid 300mg, R-Rifampicin 600mg, Z-Pyrazinamid 1200mg i E-Etambutol 1200mg). Bolesnica je terapiju dobro podnosila uz uredne laboratorijske analize, brzu korekciju zapaljenskog sindroma i anemije i kliničko poboljšanje. Ambulantno lečenje nastavljeno je u Gradskom zavodu za bolesti pluća u Beogradu, sa preporukom za ukupno trajanje terapije od šest meseci, prema režimu za vanplućnu i milijarnu tuberkulozu (dva meseca HRZE, četiri meseca HR). Lečenje je sprovedeno uz velike napore patronažne službe, s obzirom na to da bolesnica nije bila raspoložena za redovne kontrole, nije se javljala na telefonske pozive i nije bila redovno dostupna patronažnoj službi. Nakon nešto više od 7 meseci od početka antituberkulotske terapije lečenje je zvanično završeno kompletnom radiografskom regresijom i potpunim povlačenjem uvećane supraklavikularne limfne žlezde, a bolesnica je objavljen kao izlečena. Nisu poznati podaci o daljem tretmanu psorijaze i psorijaznog artritisa.

## ***Drugi slučaj***

Bolesnica A. S., 43 godine, prvi put je hospitalizovana u Klinici za pulmologiju KCS kada je, pod sumnjom na milijarnu tuberkulozu, prevedena iz Klinike za gastroenterohepatologiju KCS, gde je lečena zbog Kronove bolesti unazad tri godine. Dijagnoza Kronove bolesti postavljena je biopsijom tankog creva, kada je tokom rutinske holecistektomije verifikovan konglomerat uvećanih limfnih žlezda na nivou terminalnog ileuma i postojanje entero-enteralne fistule. Učinjena je resekcija terminalnog ileuma sa formiranjem ileocekalne anastomoze. Lečenje Kronove bolesti započeto je mesalazinom i holestiraminom, sa efektom kratkotrajne remisije bolesti. U daljem toku lečenje je nastavljeno kortikosteroidima i imunosupresivima, ali su se, i pored primenjene terapije, znaci bolesti održavali na anastomozi. Klinički su dominirale naizmenične dijareje i subokluzivne smetnje. Nastavak tretmana podrazumevao je biološku terapiju antagonistima TNF-alfa (infliksimab, preparat "Remicade"). Prve dve injekcije bolesnica je dobro podnela i gastrointestinalne tegobe bile su značajno umanjene. Međutim, nakon treće injekcije (6 nedelja nakon prve terapije) došlo je do pojave visoke telesne temperature do 40c, jeze, drhtavice, preznojavanja i izražene malaksalosti. Bolesnica nije imala respiratorne tegobe. Kolonoskopijom i ezofagogastroduodenoskopijom isključena je reaktivacija Kronove bolesti. Ultrazvuk abdomena bio je uredan. Na radiografiji grudnog koša, koja je na ranijim pregledima bila uredna, verifikovane su obostrane difuzne mikronodularne milijarne senke. Skenerom grudnog koša potvrđene su milijarne parenhimske plućne promene, hilara i medijastinalna limfadenopatija i desnostrani pleuralni izliv. Najveći konglomerat limfnih žlezda bio je subkarinealno – 33x30mm. U ličnoj anamnezi bolesnica je negirala hronične bolesti, izuzev depresivnog sindroma, i bila je pušač.

Pri prijemu u Kliniku za pulmologiju KCS bolesnica febrilna 38,5c, bleđa, eupnoična u miru, acijanotična, bez periferne limfadenopatije, izrazito depresivnog raspoloženja. Fizikalni nalaz nad srcem i plućima bio je uredan. U laboratorijskim analizama verifikovani su povišeni parametri zapaljenja (CRP 168, SE 64) i blaga mikrocitna anemija (Hgb 102, MCV 80). Nije bilo poremećaja gasne ramene u arterijskoj krvi. U sputumu i bronhoaspiratu nisu viđeni acidoalkoholo-rezistentni bacili, a Levenštajn kulture sputuma bronhoaspirata, urina i krvi ostale su negativne. Virusološke i proširene imunološke analize, kao i hormonski status štitaste žlezde bili su uredni. Bronhoskopski je verifikovana proširena centralna karina, te je učinjena transkarinealna biopsija. Patohistološki nalaz bio je nespecifičan ("bronchitis chronica"). Na osnovu faktora rizika, kliničke slike, radiografskog i CT nalaza odlučeno je da se, pod sumnjom na milijarnu tuberkulozu, započne četvorna antituberkulotska terapija (H – Isoniazid 300mg, R-Rifampicin 600mg, Z-Pyrazinamid 1200mg, E-Etambutol 1200mg). Bolesnica je terapiju dobro podnosila. Na prvoj kontroli posle dva meseca, nakon inicijalne faze lečenja, konstatuje se značajna regresija parenhimskih

plućnih promena, a do kraja šestomesečnog antituberkulotskog tretmana i potpuna regresija svih promena. Produžena faza lečenja trajala je standardno četiri meseca uz primenu dva leka (H 300mg, R 600mg), nakon čega je šestomesečno lečenje tuberkuloze proglašeno završenim i bolesnica je odjavljena. Inače, paralelno sa terapijom tuberkuloze bolesnica je koristila imunosupresivnu terapiju (azatioprin) prema savetu gastroenterologa. Međutim, samo mesec dana po završetku antituberkulotske terapije ponovo se javljaju opšte tegobe, među kojima dominira visoka febrilnost. Učinjena je evaluacija osnovne bolesti creva i isključena je reaktivacija. Na skeneru grudnog koša i abdomena verifikuju se *de novo* medijastinalna limfadenopatija, uvećana supraklavikularna limfna žlezda sa desne strane i splenomegalija, što je konstatovano i fizikalnim pregledom. Lečenje Kronove bolesti nastavljeno je ponovnom primenom mesalazina, a azatioprin je isključen. Učinjena je biopsija supraklavikularne limfne žlezde. Patohistološki nalaz potvrdio je granulomatozni specifični limfadenitis (***Lymphadenitis granulomatosus vs Tuberculosis fibrocariosa***). U laboratorijskim analizama registrovan je manji porast parametara zapaljenja, a na radiografiji grudnog koša proširena senka gornjeg medijastinuma na račun medijastinalne limfadenopatije, bez parenhimskih promena u plućima. Nakon detaljnog hematološkog ispitivanja nije bilo elemenata za limfoproliferativno oboljenje. Nije ponavljano bronhološko ispitivanje. Dobijeno je i drugo mišljenje patologa vezano za preparat sa operacije creva, čime je definitivno potvrđena Kronova bolest i isključena tuberkuloza creva. Započeta je antituberkulostatska terapija prema režimu ponovnog lečenja (H 300mg, R 600mg, E 1200mg, Z 1200mg i S-Streptomycin 1g (im)). Paralelno je primenjivana terapija mesalazinom. Ambulantno lečenje tuberkuloze nastavljeno je preko Gradskog zavoda za bolesti pluća prema režimu 2 meseca HRZES, 1 mesec HRZE, 5 meseci HRE. Kliničko stanje bolesnice bilo je sve vreme dobro, bez respiratornih i gastrointestinalnih tegoba i bez limfadenopatije. Lečenje tuberkuloze uspešno je završeno nakon osam meseci. Bolesnica je odjavljena, nakon čega je obavila još nekoliko rutinskih pulmoloških kontrola na kojima nisu verifikovane nove plućne promene, a kontrolne Levenštajn kulture bile su negativne.

### ***Treći slučaj***

Bolesnik K. D., 60 godina, 15 godina lečen zbog seropozitivnog reumatskog artritisa (RA) kortikosteroidima i metotrexatom, poslednje dve godine lečenja na biološkoj terapiji lekom iz grupe antagonista TNF-alfa (etanercept, preparat „Enbrel“). Bolovao je i od hronične opstruktivske bolesti pluća. Pulmološko ispitivanje započeto je zbog prolongiranog kašlja, gušenja, noćnog preznojavanja i bolova u rukama i ramenima. Obostrano u regiji spoljašnje strane nadlaktica i ramena (regija m. deltoideusa) godinu dana su perzistirale čvrste lividne egzulcerisane tumefakcije koje nisu zarastale i pored intenzivne antibiotske terapije primenjivane ambulantno i u bolničkim

uslovima. Uzrok kožnih promena nije utvrđen uprkos ponavljanom bakteriološkom i mikološkom ispitivanju. Biopsija promena nije rađena. Na PA radiografiji grudnog koša verifikovan je sistem svetlina u donjem desnom plućnom polju, a na skeneru grudnog koša, sa posebnim osvrtom na kosti ramena, opisane su fibronodularne i kavitarne promene u donjim režnjevima oba pluća, kao i mekotkivne tumefakcije lateralno od oba humerusa uz eroziju glavica i efuzija oba ramena zgloba. Ambulantno ostavljeni sputumi bili su direktno negativni na acidoalkoholo-rezistentne bacile, a iz samo jedne Levenštajn kulture sputuma identifikovan je *Mycobacterium xenopi*. Bolesnik je hospitalizovan u Klinici za pulmologiju KCS zbog respiratornih tegoba, pogoršanja reumatološke bolesti i nalaza kulture sputuma.

Pri prijemu bolesnik veoma teško samostalno pokretan zbog reumatskog artritisa, afebrilan, dispnoičan, cijanotičan, bled, hemodinamski stabilan. Nad plućima auskultacijski registrovani inspirijumski pukoti nad bazama pluća, nad srcem je nalaz bio uredan. Verifikovani izraženi deformiteti po tipu ulnarenih devijacija na svim ekstremitetima, a u deltoidnim regijama egzulceisane tumefakcije promera do 10x10cm, iz kojih je secernirao serohemoragični sadržaj. Laboratorijske analize pokazale su ubranu SE (86) i blagu normocitnu anemiju (HGB 100, MCV 82), svi ostali parametri, uključujući i CRP, bili su u referentnom opsegu. Virusološke analize, uključujući HIV, bile su negativne. Od osam sputuma ostavljenih za analizu u Klinici za pulmologiju, u šest je kulturom i identifikacijom dokazan *Mycobacterium xenopi* u broju od preko 200 kolonija po sputumu. U tri sputuma direktno su dokazani ARB. Bris rane i kultura sadržaja tumefakcija bakteriološki i mikološki bili su sterilni. Levenštajn kulture sadržaja tumefakcija ostale su negativne nakon osam nedelja. Incizijom promene u regiji desnog m. deltoideusa dobijen je patohistološki nalaz kazeozne nekroze.

U skladu sa preporukama Američkog torakalnog društva (ATS), lečenje je započeto sa dva antituberkulotika (rifampicin, etambutol) i makrolidom (klaritromicin). S obzirom na to da je *M. xenopi* ambulantno identifikovan samo u jednoj Levenštajn kulturi sputuma, a zbog mogućnosti da je na osnovu pozitivnih direktnih mikroskopija mogla biti reč i o infekciji uzrokovanoj bacilom tuberkuloze, do pristizanja Levenštajn kultura sputuma ostavljenih tokom hospitalizacije, u terapiju su uvedeni i izonijazid i pirazinamid. Plan je podrazumevao korekciju terapije po pristizanju identifikacije uzročnika. Bolesnik je sve vreme imao izražene bolove u ekstremitetima i kičmi, te su tokom hospitalizacije, u dogovoru sa reumatologom, primenjivani i parenteralni kortikosteroidi i analgetici. Bolesnik je otpušten na kućno lečenje, a mesec i po dana od započinjanja terapije mikobakterioze, došlo je do izraženog kliničkog pogoršanja praćenog gušenjem. Bolesnik je istog dana ponovo primljen u Kliniku za pulmologiju, gde je nakon nekoliko sati preminuo. Nalaz kliničke obdukcije pokazao je da je uzrok smrti specifično oboljenje pluća – apscidirajuća granulomatozna pneumonija, dok je nalaz na srcu ukazao na granulomatozni miokarditis. U dodatnom komentaru

obducenta navodi se da je reč o diseminovanoj formi infekcije mikobakterijom *M. xenopi*, što je prvi potvrđeni slučaj letalnog ishoda od diseminovane mikobakterioze u našoj zemlji.

## *Diskusija*

Kroz tri različita primera prikazali smo komplikacije primene anti-TNF terapije u vidu ozbiljnih infekcija mikobakterijama – slučajeve pojave dve forme tuberkuloze – milijarne i TB limfadenitisa kod bolesnica na terapiji infliksimabom i slučaj diseminovane mikobakterioze sa smrtnim ishodom kod bolesnika na etanerceptu.

Infliksimab je najpotentniji antagonist TNF-alfa, sa visokim rizikom od obolevanja od tuberkuloze, najpre kao posledice postojanja latentne TB u zemljama sa visokom i umerenom prokuženošću bacilom tuberkuloze, kao što je naša (2). Antagonisti TNF-alfa su lekovi koji se primenjuju u terapiji reumatskog i psorijaznog artritisa, psorijaze, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, najčešće nakon neuspeha kortikosteroidne i imunosupresivne terapije i usled rezistencije bolesti (5). Blokodom efekta medijatora TNF-alfa remeti se njegova ključna uloga u sprečavanju tuberkuloze i infekcija netuberkulotskim mikobakterijama. Efekat na simptome osnovne bolesti je značajan, ali je rizik od infekcije mikobakterijama veliki i postoji uvek, bez obzira na vreme započinjanja ili prekida primanja biološke terapije. Slično visok rizik postoji i za adalimumab. Infliksimab i adalimumab pripadaju grupi „mabova“, monoklonskih antitela koja se vezuju direktno za TNF-alfa (6). Etanercept pripada grupi „ceptova“, fuzionih proteina koji spajaju solubilni receptor za TNF i konstantni kraj IgG1 antitela. Tuberkuloza nastaje vrlo brzo od početka terapije antagonistima TNF-alfa. Kod upotrebe infliksimaba u skoro polovini slučajeva tuberkuloza se javlja u prvih 90 dana (12 nedelja) od početka njegove primene, što ukazuje da je najverovatnije reč o reaktivaciji LTBI (7). TB infekcija udružena sa primenom etanercepta nastaje ređe i kasnije u odnosu na infliksimab i adalimumab. Forme infekcije mikobakterijama su različite. Najčešća je plućna tuberkuloza, ali nisu retke ekstrapulmonalne forme, milijarna plućna ili generalizovana tuberkuloza, kao i infekcije netuberkulotskim mikobakterijama (NTMB), na koje se retko pomisli (8). Rizik prve bolesnice, osim upotrebe infliksimaba, bila je i nekontrolisana upotreba depo preparata kortikosteroida koji se i danas često primenjuju zbog brzog i dobrog efekta na smanjenje reumatskih tegoba, najčešće samoinicijativno od strane bolesnika, a bez preporuke i nadzora lekara. Kod druge bolesnice takođe je najpre reč o reaktivaciji LTBI pod terapijom infliksimabom. Kod ove bolesnice potpuno je ispoštovana dužina i način lečenja milijarne TB (2 HRZE, 4 HR – ukupno 6 meseci). Za kasniji razvoj TB limfadenitisa dodatni faktor rizika bila je primena imunosupresivne terapije istovremeno sa antituberkuloticima, što je bilo neophodno zbog aktivne Kronove bolesti. Azatioprin je, ipak, isključen čim se pojavila sumnja na recidiv TB. Treći je do sada kod nas nezabeležen slučaj



smrtnog ishoda HIV negativnog bolesnika zbog diseminovane infekcije *Mycobacterium xenopi* koji je bio na terapiji etanerceptom. Kao što je već naglašeno, primena etanercepta je značajno ređe udružena sa pojavom TB u odnosu na infliksimab, a infekcije netuberkulotskim mikobakterijama, posebno u generalizovanoj formi, u praksi su retke (9). Sva tri bolesnika, inače HIV negativna, inicijalno su bila na dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji, a zbog rezistencije bolesti ili neželjenih efekata uvedena je anti-TNF terapija (10). Kod svih bolesnika dominirale su opšte tegobe, a infekcija nakon upotrebe antagonista TNF-alfa razvila se brzo i burno.

Zbog toga je u većini zemalja uveden skrining i terapija latentne tuberkuloze (LTBI) pre započinjanja biološke terapije, pre svega lekovima iz grupe antagonista TNF-alfa, a u cilju smanjenja incidence aktivne TB kod ovih bolesnika. Odstupanje od metoda skrininga radi otkrivanja LTBI i prevencije aktivne TB hemioprofilaksum dovodi do znatno češćeg obolevanja kod bolesnika na anti-TNF terapiji (4). Dakle, ukoliko bolesnik kome treba uvesti anti-TNF terapiju nema simptome koji bi ukazivali na aktivnu TB neophodno je skrining testovima isključiti eventualno postojanje latentne tuberkuloze. Metode za dijagnostiku LTBI su tuberkulinski kožni test (PPD) i IGRA testovi (11). IGRA testovi su oni koji se dominantno preporučuju. Samo njihovom primenom ne mogu se razdvojiti latentna i aktivna TB, ali je ovo jedini način da se izdvoje osobe koje bi imale benefit od hemioprofilakse, kada se sprovedu i druga dopunska ispitivanja. Osoba koja ima LTBI nema simptome bolesti, nije zarazna, ima urednu radiografiju grudnog koša i negativnu direktnu mikroskopiju i Levenštajn kulture, a pozitivne testove PPD i/ ili IGRA. Osoba koja ima aktivnu TB ima manifestnu bolest, izražene simptome infekcije, zarazna je, PPD ili IGRA su najčešće pozitivni, Rtg snimak pluća je obično patološki, a direktna mikroskopija ili Levenštajn kulture su kod plućne forme obično pozitivni. Lečenje aktivne TB je obavezno. Hemioprofilaksa podrazumeva upotrebu jednog antituberkulotika (Isonijazid 300mg 6–9 meseci), dok drugi režim podrazumeva istovremenu upotrebu dva antituberkulotika (Isoniazid 300 mg, Rifampicin 600mg 3 meseca, što je ređe u upotrebi jer se teže podnosi, ili Rifampicin 600mg 4 meseca).

Nijedan od naša tri pacijenta nije inicijalno imao skrining za LTBI, niti je primao hemioprofilaksu. U vreme kada su započinjali biološku terapiju skrining na LTBI nije bio obavezan kao što je danas. Nesprovođenje hemioprofilakse je osnovni razlog razvoja aktivne TB infekcije kod svih bolesnika. Uvođenjem Smernica za dijagnostiku latentne tuberkuloze, koje je izdala Klinika za pulmologiju KCS i Respiratorno udruženje Srbije obnovljenim 2016. i ažuriranim 2019, ujednačeni su standardi i u pravcu skrininga aktivne i latentne TB pre početka anti-TNF terapije (4). Osim anamneze, fizikalnog pregleda i radiografije grudnog koša, ispitivanja uzoraka na ARB i Levenštajn kulture, neophodni su skrining testovi – tuberkulinski kožni test PPD i/ ili IGRA testovi (QuantiFERON TB GOLD i T-SPOT.TB) koji su značajno senzitivniji i specifičniji u imunosuprimiranoj populaciji bolesnika u odnosu na PPD.



Ključna pitanja u anamnezi tiču se prethodnog lečenja aktivne ili LTBI, postojanja simptoma za aktivnu TB i BCG vakcinacije. Kod bolesnika koji su ranije adekvatno lečeni zbog aktivne TB ne primenjuje se hemioprofilaksa, izuzev ako ne postoji jasan podatak o veoma verovatnoj reinfekciji (4). Anti-TNF terapija može se započeti 4 nedelje nakon hemioprofilakse. Biološka terapija i hemioprofilaksa se u daljem toku primenjuju paralelno. Preporuka je da se pulmološka evaluacija i radiografije grudnog koša kod bolesnika na anti-TNF terapiji sprovode na tri meseca upravo zbog moguće pojave aktivne tuberkuloze. Razvoj TB tokom primene anti-TNF terapije ne može se u potpunosti sprečiti i pored primene hemioprofilakse čija je efikasnost 60–90%. U tom slučaju lečenje aktivne tuberkuloze u punom režimu je obavezno, kao što je obavezno i trenutno obustavljanje anti-TNF terapije. Ukoliko je anti-TNF terapija neophodna, ona se može nastaviti nakon završetka inicijalne faze lečenja TB i to samo ako nije reč o milijarnoj TB. Ipak, najbolje bi bilo antagonist TNF-alfa zameniti biološkim lekom drugog mehanizma dejstva, kao što su tocilizumab ili rituximab.

### **Zaključak**

Anti-TNF terapija je značajan faktor rizika za nastanak teških, diseminovanih i ekstrapulmonalnih formi tuberkuloze i mikobakterioza. Na TB i mikobakterioze uvek se mora posumnjati kod prolongiranih opštih ili respiratornih tegoba bolesnika na anti-TNF terapiji. Uz poštovanje smernica za skrining i lečenje latentne i aktivne tuberkuloze smanjuje se učestalost obolevanja bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, a posebno antagonistima TNF-alfa. IGRA testovi (QuantiFERON i T-SPOT.TB) značajno su senzitivniji i specifičniji u populaciji imunosuprimiranih bolesnika, u odnosu na tuberkulinski test. Izvođenje ovih testova jedini je način da se identifikuju one osobe koje bi imale benefit hemioprofilakse u populaciji asimptomatskih bolesnika pre početka, pre svega, anti-TNF terapije (12). Kod postojanja aktivne TB anti-TNF terapija je kontraindikovana, a kod potvrđene LTBI sprovodi se hemioprofilaksa. Prevencija aktivne tuberkuloze putem otkrivanja LTBI i primene hemioprofilakse je ključna komponenta strategije Svetske zdravstvene organizacije za eliminaciju TB (End TB Strategy).

### **Literatura**

1. Zheng Zhang, Wei Fan, Gui Yang, Zhigao Xu, June Wang, Qingyuan Cheng Mingxia Yu. Risk of tuberculosis in patient treated with TNF-alfa antagonist: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2017 Mar 22; 7(3): e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567.

2. J Keane, S Gershon, R P Wise, E Mirabile-Levens, J Kasznica, W D Schwieterman, J N Siegel, M M Braun. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11; 345 (15): 1098–104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.
3. Schlovinec E, Wilkinson KA, Whelan AO, et al. Gamma interferon-based immunodiagnosis of tuberculosis: comparison between whole-blood and enzyme linked immunospot methods. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 829–31.
4. Vučinić Mihailović V, Stošić M, Popadić D, Damjanov N, et al. Latentna tuberkuloza –smernice za dijagnostiku latentne tuberkuloze sa primerima iz prakse. Klinika za pulmologiju KCS, Respiratorno udruženje Srbije, Beograd, 2019.
5. Soumajyoti Sarkar, Saumya Panda, Byungsoo Kim, Smriti K, Raychaudhuri, Asutosh Ghosh, Siba P Raychaudhuri. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Indian population. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology*. Pub Date 2019-11-14. doi: 10.4103/ijdv.ijdv1\_791\_18.
6. Maria Sofia Castelli, Paul Mc Gonigle, Pamela J. Hornby-The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Dec; 7(6): e00535. doi: 10.1002/prp2.535.
7. Soni Parita, Kumar Vivek, Kamholz Stephan, Pascal William, Kupfer Yizhak. Infliximab Therapy Leading to Pulmonary Tuberculosis in a Patient With Negative Interferon gamma Release Assay (IGRA)-Based QuantiFERON Gold Test. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017 Jul-Sep; 5(3): 2324709617717540. doi: 10.1177/2324709617717540.
8. Dmitriy Kedrin, Ricard Masia, Rosalynn M. Nazarian, John J. Garbe. Mycobacterium chelonae Bacteremia After First Dose of Infliximab for Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep; 109(9): 1501–1502. doi: 10.1038/ajg.2014. 209.
9. Shunsuke Mori, Hitoshi Tokuda, Fumikazu Sakai, Takeshi Johkoh, Akio Mimori, Norihiro Nishimoto, Sadatomo Tasaka, Kazuhiro Hatta, Hidekazu Matsushima, Shunji Kaise, Atsushi Kaneko, Shigeki Makino, Seiji Minota, Takashi Yamada, Shinobu Akagawa, Atsuyuki Kurashima, and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep 22(5): 727–737. doi:10.1007/s10165-011-0577-6.
10. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med* 2014; 46(7): 547–554.
11. World Health Organization (2018). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization.
12. John-Leonardo Torres-Castiblanco, Jorge Alberto Carrillo, Daniel Hincapie-Urrego, Adriana Rojas-Villarraga. Tuberculosis in era of anti-TNF alpha therapy: Why does the risk still exist? *Biomedica*. 2018 Mar 15; 38(1): 17–26. doi: 10.7705/biomedica.V38i0.3458.