

Tuberkulóza ako infekčná komplikácia anti-TNF-alfa liečby psoriázy

Tuberculosis as an infectious complication of anti-TNF-alfa psoriasis therapy

Péčová, T.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autorka sa zameriava na psoriázu a na asociované infekčné komplikácie. Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, ktoré má v populácii prevalenciu okolo 2,5 %. Ako imunologicky mediované ochorenie s prvkami autoimunity reaguje dobre na imunosupresívnu a imunomodulačnú terapiu. Najnovšou formou liečby je biologická liečba, produkt genetického inžinierstva.

Čo sa týka nežiaducich účinkov, významné sú infekčné komplikácie špecificky navodené anti-TNF-alfa liečbou. Pri selektívnej inhibícii TNF-alfa destabilizujú biologiká granulómy a vedú k reaktivácii latentnej tuberkulózy. V prípade aktívneho tuberkulózného ochorenia vzniká riziko extrapulmonálneho a diseminovaného ochorenia s terapeuticky ťažko zvládnuteľným priebehom. Do úvahy treba brať aj infekciu atypickými mykobaktériami.

Kľúčové slová: anti-TNF-alfa molekuly, tuberkulóza

Abstract

The author aims at psoriasis and associated infectious complications. Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with the estimated prevalence of 2.5 % in the population. As an immunologically mediated disease with the traits of autoimmune disease it responds well to the immunosuppressive and immunomodulatory treatments. The most recent treatment is the biological therapy, the product of biotechnological engineering.

As far as adverse events are concerned, the most common are infectious complications with tuberculosis specifically reactivated by anti-TNF- α treatment. By selectively inhibiting TNF- α , the biologics destabilize the granulomas and lead to the reactivation of the latent tuberculosis infection. In the case of active tuberculosis infection, the disease tends to be disseminated, extrapulmonary and difficult to manage. Atypical mycobacteria are another pathogen to be considered.

Key words: anti-TNF-alpha molecules, tuberculosis

Úvod

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, ktoré sprevádza človeka od dávnoveku. Prvé stopy psoriázy siahajú do čias starého Egypta. Vďaka práci archeológov sa podarilo dokázať príznaky psoriatického ochorenia u zabalzamovaných egyptských múmií. Názov ochorenia pochádza z gréckeho slova „psora“, teda svrbieť. Prvýkrát bola psoriáza definovaná ako samostatné kožné ochorenie Galénom v roku 150 nášho letopočtu. Ako špecifickú klinickú entitu však psoriázu zdefinoval až okolo roku 1809 Dr. Robert Willan.

Napriek pokroku v liečbe zaznamenanom v 20. storočí nemali dlho pacienti veľké možnosti. Situácia sa zlepšila s príchodom systémovej liečby, ale skutočným prelomom v liečbe sa stala až biologická liečba psoriázy s rýchlym nástupom účinku, dobrým bezpečnostným profilom a dlhodobým zlepšením stavu a kvality života pacientov. Pacienti, ktorí dlhé roky žili s ťažkým kožným nálezom a boli výrazne spoločensky hendikepovaní, častokrát až v sociálnej izolácii, dostali vďaka modernej liečbe novú šancu opätovne sa začleniť do bežného života.

Každá liečba však okrem benefitov zákonite prináša aj komplikácie a úskalia a výnimkou nie je ani biologická liečba. Nakoľko pôsobí ako imunomodulans, teda mení imunologický profil pacienta, prináša so sebou riziká infekčných komplikácií a tvorby neoplázií tak ako aj imunosupresívna liečba.

Liečba anti-TNF- α preparátmi so sebou navyše prináša aj svoje vlastné špecifické riziká. Okrem celej plejády bakteriálnych, mykotických a vírusových infekcií predstavuje zvláštne riziko infekcia *Mycobacterium tuberculosis*. Pri blokade cytokínu TNF- α , ktorý zohráva dôležitú úlohu pri formácii a stabilizácii granulómov, dochádza k destabilizácii a rozpadu granulómu a riziku diseminácie mykobaktérií. Riziko tak predstavuje nielen aktívna tuberkulóza, ale najmä latentná forma tuberkulózneho infekcie u klinicky asymptomatických pacientov. Okrem *M. tuberculosis* sa môžu zriedkavejšie uplatňovať ako oportúnne patogény aj ďalšie, atypické mykobaktérie. Navyše u pacientov liečených TNF antagonistami pri reaktivácii latentnej tuberkulózy dochádza k vzniku diseminovanej a extrapulmonálnej formy ochorenia, ktorá je mnohokrát ťažko terapeuticky zvládnuteľná.

Problematika biologickej liečby nie je limitovaná len na odbor dermatovenerológie. Svoje uplatnenie si našla aj v ďalších medicínskych odboroch, ako je gastroenterológia a reumatológia, týka sa teda pacientov s pomerne rôznorodým spektrom diagnóz. Problémy, ktorým počas liečby čelíme, mnohokrát nie sú izolované, ale multidisciplinárne. Otázky

vzniku tuberkulózneho infekcie počas biologickej liečby TNF antagonistami sú problémom, ktorý v dôsledku nárastu celosvetovej incidence tuberkulózy sa v priebehu rokov stane markantnejší nielen vplyvom migrácie obyvateľstva, ale aj vďaka postupnému nárastu počtu pacientov na biologickej liečbe. Problém si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu dermatológov, gastroenterológov a reumatológov s pneumológmi a fúzeológmi.

Cieľom našej práce je poukázať na danú problematiku a význam skriningu tuberkulózy u týchto pacientov, môže tak byť prínosom aj pre študentov medicíny a lekárov prvého kontaktu.



Obr. 1 • Chronická ložisková psoriáza, ťažká forma



Obr. 2 • Inverzná psoriáza s prechodom do erythrodermie, rebound fenomén po vysadení etanerceptu



Obr. 3 • Generalizovaná pustulózna psoriáza von Zumbusch



Obr. 4 • Pacient s ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy pred zahájením liečby a počas liečby s významným liečebným efektom

TNF-alfa cytokín a jeho úloha v organizme

TNF zohráva významnú úlohu v regulácii aktivácie, proliferácie, diferenciácie a apoptózy buniek imunitného systému [1]. Existuje vo forme transmembránového proteínu (tmTNF) a solubilnej forme (sTNF). Na povrch buniek sa viaže cez receptory TNFR1 a TNFR2, pričom TNFR2 je aktivovaný len tmTNF, nie sTNF [2, 3].

TNF zvyšuje fagocytárnu kapacitu makrofágov a stimuluje usmrcovanie intracelulárne prežívajúcich baktérií cestou reaktívnych dusíkových a kyslíkových radikálov, synergicky s IFN- γ [2]. Pri jeho neutralizácii TNF- α antagonistami tak môže dôjsť k rastu intracelulárnych patogénov, a to aj v granulómoch.

TNF zohráva úlohu pri tvorbe granulómov a udržiavaní ich integrity prostredníctvom produkcie chemokínov v makrofágoch a T-lymfocytoch (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8 a ďalšie) a indukcie expresie vaskulárnych adhézných molekúl, vďaka ktorým dochádza k zvýšenej akumulácii buniek imunitného systému [3, 4, 5].

Počas regulácie inflamácie TNF indukuje apoptózu buniek, ktoré exprimujú na povrchu receptor p55 [6] a spolu s IFN- γ reguluje nadmernú inflamáciu. Z uvedeného vyplýva, že TNF zohráva v imunitnej odpovedi organizmu na infekciu významnú úlohu. Na reakcii organizmu na mykobaktérie a formácii granulómov sa spolupodieľajú aj lymfotoxíny α a β , ktoré ale v neprítomnosti TNF nedokážu podporiť tvorbu granulómov [3].

TNF antagonisti a vplyv štruktúry na ich účinok

Existuje prepojenie medzi efektívnosťou TNF antagonistov voči granulomatóznym infekciám a ich schopnosťou reaktivovať latentnú tuberkulóznu infekciu. TNF zohráva kľúčovú úlohu pri aktivácii makrofágov, atrakcii buniek imunitného systému a tvorbe granulómov. Záber TNF antagonistov voči granulomatóznym ochoreniam priamo koreluje s ich schopnosťou reaktivácie latentnej TBC, na základe ich odlišnej farmakokinetiky a mechanizmu účinku. Odlišná indukcia apoptózy a inhibícia odlišnej formy TNF (tmTNF alebo sTNF) zodpovedajú za rozdiely medzi anti-TNF protilátkami a fúznymi proteínmi s TNF receptormi [3].

U ľudí liečba TNF antagonistami vedie k redukcii granulyzín-exprimujúcich CD8+CCR7 CD45RA+ efektorových pamäťových T-buniek a narušeniu ochrany voči intracelulárnym patogénom [7]. Uskutočnilo sa viacero štúdií, medzi prvými štúdiá Wallisa a spol. z roku 2004, ktorá identifikovala 138 prípadov TBC. Risk bol dvojnásobne vyšší pri infliximabe než pri etanercepte a bol pozorovaný aj 6 – 7 násobne zvýšené riziko histoplazmózy a kokcioidomykózy. V kanadskej štúdií z roku 2006 sledujúcej pacientov s reumatoidnou artritídou liečených TNF antagonistami bolo zaznamenaných 51 prípadov TBC, pričom riziko pri infliximabe bolo 1,3-krát vyššie než pri etanercepte [8]. Prospektívna štúdia vychádzajúca z francúzskeho RATIO registra identifikovala 69 prípadov. Incidencia TBC bola 1,17 na 1000 paciento-rokov, čiže 12,2-krát vyššia než

u bežnej populácie. Za zvýšené riziko bol zodpovedný najmä infliximab a adalimumab (monoklonálne protilátky) oproti etanerceptu [9]. Štúdiá založená na portugalskom registri dosiahla podobné závery, riziko TBC bolo pri TNF monoklonálnych protilátkach 12-krát vyššie ako pri etanercepte [10]. Na základe údajov registra Britskej reumatologickej spoločnosti bolo u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom a adalimumabom 3–4-krát vyššie riziko vzniku TBC ako u pacientov liečených etanerceptom [11].

Z uvedeného vyplýva väčšie riziko vzniku tuberkulózy u monoklonálnych protilátok než u fúzných proteínov.

V prípadoch biologickej anti-TNF-alfa liečby ide predovšetkým o liečbu stredne ťažkých, ťažkých až mimoriadne ťažkých prípadov psoriázy, v minulosti pred érou biologík život ohrozujúcich. Takéto prípady psoriázy napriek pozitívite tuberkulózných testov a riziku generalizácie tuberkulózy (vždy vznikajú hypoergické až anaergické formy) si vyžadujú biologickú liečbu, a preto musia byť pod prísnou kontrolou špecialistov z odborov ftizeológie a dermatológie, ako aj kombinovanou liečbou antituberkulotík a biologika. Niekoľko takýchto prípadov zobrazujú obrázky 1 – 5.

Význam tuberkulózy vo veku biologickej liečby

Tuberkulóza je celosvetovo jednou z najvýznamnejších príčin morbidity a mortality s incidenciou 8 – 9 miliónov prípadov ročne. Podľa WHO (World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia) sú TBC nakazené asi 2 miliardy ľudí, čiže tretina svetovej populácie [12].

K nárastu incidence a prevalencie v populácii dnes dochádza v dôsledku globálnej epidémie HIV, ako aj multirezistencie kmeňov TBC, migrácie obyvateľstva či dlhotrvajúceho liečebného protokolu, nízkej *compliance* pacientov a nárastu počtu pacientov na imunosupresívnej terapii. S uvedením biologickej liečby do klinickej praxe, predovšetkým anti-TNF- α molekúl, vystupuje do popredia problematika reaktívacie latentnej formy tuberkulózy v priebehu tejto chronickej až doživotnej liečby.

Epidemiológia tuberkulózy

Celosvetovo dochádza k zvyšovaniu globálnej incidence o 1,1 % ročne, najmä v oblastiach subsaharskej Afriky a v krajinách bývalého Sovietskeho zväzu. Faktormi nárastu sú globálna epidémia HIV, imigranti z krajín s vysokou prevalenciou ochorenia, zrieknutie sa programov na kontrolu a eradikáciu TBC, výskyt multirezistentných kmeňov TBC, ako aj prenos v inštitúciách a zariadeniach.

K prenosu tuberkulózy dochádza výhradne vzdušnou cestou, formou kvapôčkovej infekcie. Infekčné partikuly sú obsiahnuté v 1 – 5 μm kvapôčkach, jedna obsahuje 1 – 3 životaschopné baktérie. Kvapôčky môžu ostať vo vzduchu celé hodiny. Pravdepodobnosť nákazy závisí od koncentrácie patogénov v ovzduší, doby expozície a stavu imunitného systému. Adekvátnymi spôsobmi eradikácie patogénov zo vzduchu sú dôkladné vetranie a UV iriadiácia.

Čo sa týka rezistencie na terapiu, v minulosti sa za rezistentné považovali kmene rezistentné na izoniazid a rifampicín, v súčasnosti 80 % kmeňov sú multirezistentné na tri a viac antituberkulotík [13].

Patogenéza tuberkulózy

Tuberkulóza je granulomatózne ochorenie zapríčinené *Mycobacterium tuberculosis*, aeróbnymi nesporulujúcimi paličkami, ktoré sú acidorezistentné, alkalirezistentné a alkoholerezistentné. U človeka prežívajú intracelulárne, vo fagocytoch vďaka neutralizácii pH, ale aj extracelulárne v kazeóznom materiáli s nízkym pH [14].

Tuberkulóza môže prebiehať buď klinicky manifestnou, alebo latentnou formou. Manifestná TBC sa rozdeľuje na primárnu a postprimárnu v závislosti od reakcie imunitného systému. Primárna TBC vzniká ako odpoveď organizmu na prvý kontakt s infekčným agens. Postprimárna TBC vzniká u infikovaných osôb cestou endogénnej reaktívacie alebo reinfekcie [14].

M. tuberculosis po vstupe do organizmu vyvoláva lokálnu zápalovú reakciu a lymfogénne sa šíri do regionálnych lymfatických uzlín. Nešpecifická imunitná odpoveď začína po pohltení mykobaktérií pľúcny dendritickými bunkami a makrofágmi. *Mycobacterium tuberculosis* má vyvinuté špeciálne mechanizmy, ktoré mu pomáhajú prežívať vo fagocytoch vďaka neutralizácii pH. Následkom týchto procesov pokračuje intrafagocytárny rast a množenie *M. tuberculosis*. Lymfatickými cestami sa šíri do obličiek, mozgu, kostí a apikálnych častí pľúc až do spustenia špecifickej bunkovej imunitnej odpovede.

Pri špecifickej bunkovej imunitnej odpovedi antigénne epitopy *M. tuberculosis* tvoria komplexy s MHC II. triedy a sú prezentované na povrchu makrofágov. Antigénna stimulácia vedie k aktivácii T-lymfocytov. Pri následnej migrácii do parenchýmu pľúc aktivované lymfocyty rozpoznávajú infikované makrofágy a dendritické bunky, čo vedie k aktivácii makrofágov a utvoreniu granulómu. V procese sa uplatňujú CD4+, CD8+ a najmä NK bunky ako prvá línia obrany proti *M. tuberculosis*.

V procese aktivácie makrofágov a tvorby tuberkulózného granulómu zohrávajú kľúčovú úlohu cytokíny tvorené T-lymfocytmi. Stimuláciou Th1 podtypu CD4+ buniek sa uvoľňujú INF- γ a TNF- α , ktoré sú zodpovedné za transformáciu makrofágov a monocytov na špecializované histiocytové bunky. Aktivované makrofágy vytvárajú reaktívne kyslíkové radikály a organizujú tuberkulózne granulómy. V ich strede sa nachádza kazeózna nekróza, bohatá na mykobakteriálne lipidy, proteíny a celulárnu debris, v ktorej môžu prežívať *M. tuberculosis*. Ich replikácia je však inhibovaná v dôsledku zníženého prísunu kyslíku, redukovaného pH a obsahu mastných kyselín. U imunokompetentných pacientov nedochádza k ďalšiemu šíreniu ochorenia, sú asymptomaticí a pre okolie neinfekční, v štádiu latentnej tuberkulóznej infekcie môžu zotrvať dlhé roky. Pri zmene podmienok môže nastať reaktívacia TBC a prechod do klinicky aktívnej infekcie [15].

Bacil *M. tuberculosis* nie je toxický sám osebe, nie je zdrojom exotoxínov ani endotoxínov, príčinou poškodenia organizmu je jeho imunitná reakcia voči tuberkulínovým proteínom.

Rizikovými faktormi sú podvýživa, stres, vek, diabetes mellitus, terapia kortikoidmi a imunosupresívami, závislosť od alkoholu, abúzus drog, HIV infekcia, silikóza, lymfóm a leukémia [16].

Klinický obraz tuberkulózne infekcie

Primárna TBC je typická pre detský vek, klinicky sa prejavuje subfebríliami, nechutenstvom, úbytkom hmotnosti, únavou a pocitom slabosti, eventuálne vzniká na koži *erythema nodosum*. Medzi komplikácie primárnej tuberkulózy patrí postihnutie hilových lymfatických uzlín, tuberkulózna pleuritída (suchá alebo exsudatívna), kazeifikujúca pneumónia alebo miliárna tuberkulóza pri hematogénnom šírení do pľúc, meningov, pečene, sleziny, obličiek, nadobličiek a kostí.

Postprimárna TBC môže mať akútne alebo chronický priebeh. Väčšina pacientov má v klinickom obraze subfebrílie, únavu, nechutenstvo, stratu hmotnosti, nočné potenie a pokles výkonnosti. Kašeľ je spočiatku suchý, neskôr produktívny s mukopurulentným spútom a eventuálne hemoptýzou. V závislosti od stupňa postihnutia môže byť prítomné dýchanie. Ku komplikáciám postprimárnej TBC sa radí predovšetkým potenciálny rozsev vedúci ku kazeifikujúcej pneumónii (*phthisis gallopans*), miliárnej TBC a Landouzyho sepe, ďalej krvácanie do pľúc, spontánny pneumotorax, karcinóm kavernóznej steny, respiračná insuficiencia a amyloidóza.

U približne 15 % pacientov sa vyskytuje mimopľúcna forma TBC. Najčastejšie sa jedná o postihnutie uzlín, skeletu, gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu [14, 16].

Diagnostika tuberkulózne infekcie

Pri odoberaní anamnézy pacienta sa treba spýtať na možnú expozíciu TBC (vrátane kontaktu s rodinnými príslušníkmi), cestovanie do krajín s vysokou prevalenciou TBC, BCG vakcináciu a predošlú osobnú anamnézu aktívnej TBC infekcie vrátane typu a dĺžky trvania liečby. Treba brať do úvahy aj chronické ochorenia a stavy spojené s imunokompromitáciou pacienta ako HIV infekcia, orgánová transplantácia a imunosupresívna liečba.

Primárna inokulácia je asymptomatická a u väčšiny pacientov röntgenologicky nepreukázateľná. Progresia do primárnej pulmonárnej TBC je charakterizovaná chronickým neproduktívnym kašľom, teplotou, nauzeou, úbytkom hmotnosti a nočným potením.

Fyzikálny nález môže byť veľmi diskretný aj pri rozsiahlom pľúcnom postihnutí. Auskultačne sú počuteľné vlhké chropky nad hornými pľúcnyimi pólmi a amforické fenomény nad kavernami. Pri pleurálnom výpotku je auskultačne oslabené dýchanie, skrátenej poklep a oslabená bronchofónia.

Základným vyšetrením u pľúcnej aj mimopľúcnej formy je skiagram hrudníka. Na RTG hrudníka sú charakteristické neostro ohraničené zatiernenia s kavernóznymi zmenami,

ložiská sa najčastejšie nachádzajú v dorzálnom a apikálnom segmente horného laloku alebo v apikálnom segmente dolného laloku. Na upresnenie je vhodné doplniť HRCT pľúc.

Mikrobiologické vyšetrenie spočíva v kultivačnom dôkaze prítomnosti *M. tuberculosis* v spúte, žalúdočnej šťave (pri nedostatočnej expektorácii), prípadne moču, bronchoalveolárnej laváži alebo steru z kože a slizníc. Realizuje sa na rôznych médiách (Šula, Löwenthal-Jensen, Middlebrook) a hodnotí sa po 3, 6 a 9 týždňoch. Pozitívny nález predstavuje prítomnosť 102 mykobaktérií v 1 ml vzorky. Mikroskopicky sa acidorezistentné tyčinky *M. tuberculosis* dokazujú farbením podľa Ziehla-Neelsena. Modernými variantami sú urýchlené kultivačné vyšetrenie rádiometrickým systémom BACTEC a metódy molekulárnej genetiky využívajúce PCR [14].

Kožný tuberkulínový test (intradermálny kožný test podľa Mendela-Mantouxu) je dôkazom oneskorenej hyperreaktivity voči mykobakteriálnym antigénom. Nie je vhodný ako skríningový test pre obmedzenú hodnotiteľnosť po BCG vakcinácii a skríženú reakciu s inými mykobaktériami, často môže byť falošne negatívny výsledok pri systémovej tuberkulóze a AIDS. Ako diagnostický prostriedok sa využíva u osôb s vysokým infekčným rizikom [16].

IGRA testy sú založené na detekcii tvorby INF- γ v krvi pacienta. Detekčný systém testu obsahuje špecifické antigény ESAT-6, CFP 10 a TB 7.7, po styku s nimi produkujú senzibilizované T-lymfocyty IFN- γ . Najčastejšie sa v klinickej praxi používa QuantiFERON TB Gold test. Výsledok testu nie je ovplyvnený očkovaním a používa sa na detekciu latentnej tuberkulózne infekcie. Špecificky deteguje reakciu na *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai* [14].

Liečba aktívnej tuberkulózne infekcie

Pulmonálne aj extrapulmonálne formy tuberkulózy sú liečené antituberkulotikami. Táto liečba je dlhodobá, kombinovaná a kontrolovaná z dôvodu prevencie vzniku rezistencie. Iniciálna fáza liečebného režimu trvá 2 mesiace, počas ktorých sa podáva štvorkombinácia antituberkulotík. Pokračujúca fáza trvá dva mesiace, počas ktorých sa zvyčajne ambulantne podáva dvojkombinácia antituberkulotík. Ku klasickým antituberkulotikám patria rifampicín, izoniazid, pyrazinamid, etambutol a streptomycín.

Výber terapeutického režimu závisí od výsledkov kultivácie a testov na rezistenciu voči jednotlivým antituberkulotikám, charakteristikách pacienta a kontraindikáciách voči konkrétnym liekom.

Pri multirezistencii sú mykobaktérie rezistentné na viaceré antituberkulotiká, minimálne izoniazid a rifampicín. Rozšírená polyrezistencia znamená rezistenciu na izoniazid, rifampicín, všetky fluorochinolóny a jeden aminoglykozid. Extrémne rozšírená polyrezistencia je voči základným antituberkulotikám, fluorochinolónom a všetkým aminoglykozidom.

Výnimočne sa pri rezistentných formách pľúcnej tuberkulózy pristupuje k chirurgickej liečbe [14].

Pri aktívnom ochorení by nemala byť anti-TNF- α započatá skôr ako po dvoch mesiacoch od začatia liečby TBC. Uprednostňuje sa však zahájenie anti-TNF- α liečby až po kompletnom ukončení terapeutického cyklu antituberkulotikami [17].

Podľa literatúry dochádza k väčšine prípadov tuberkulózy u pacientov liečených anti-TNF- α molekulami v priebehu prvých 12 mesiacov od zahájenia terapie [4].

Liečba latentnej tuberkulózne infekcie

Za väčšinu prípadov aktívnej TBC u pacientov liečených anti-TNF prípravkami odpovedá reaktivácia latentnej TBC infekcie. Liečba TNF antagonistami zvyšuje riziko progresie z pre-existujúcej latentnej TBC infekcie do klinicky manifestnej TBC, charakteristickej rýchlou progresiou a rizikom diseminácie [3].

Podľa TBNET konsenzu sú všetci pacienti pred zahájením terapie TNF antagonistami indikovaní na skrining špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis*. Je nutné získať údaje o predošlom kontakte s TBC alebo aktívnom TBC ochorení a zrealizovať RTG hrudníka s cieľom vylúčiť známky aktívnej tuberkulózy. Pacienti liečení etanerceptom (fúzny proteín) majú menšie riziko reaktivácie latentnej formy TBC oproti pacientom liečeným infliximabom a adalimumabom (monoklonálne protilátky). Preventívna chemoterapia antituberkulotikami by mala byť poskytnutá každému pacientovi liečenému TNF antagonistami pri potvrdení latentnej infekcie *M. tuberculosis*, a to vrátane pacientov liečených etanerceptom. IGRA testy sú nadradené tuberkulínovému kožnému testu, čo sa týka detekcie antimykobakteriálnej odpovede imunitného systému u imunokompromitovaných jedincov, navyše umožňujú odlišiť anergiu od skutočnej negatívnej odpovede. Odporúčaný je QuantiFERON TB Gold test alebo T-SPOT.TB test, alebo alternatívne u jedincov bez anamnézy BCG vakcinácie tuberkulínový kožný test. U pediatrických pacientov sa odporúča súčasná realizácia IGRA testu, tuberkulínového kožného testu a RTG hrudníka, pričom akýkoľvek pozitívny výsledok je po vylúčení aktívnej tuberkulózne infekcie braný ako prejav latentnej infekcie. U pacientov po očkovaní BCG vakcínou by mali byť preferované IGRA testy. Podľa väčšiny expertov je bezpečné zahájenie liečby TNF antagonistami 4 týždne po zahájení indukčnej fázy chemoprofylaxie. Najlepšiu klinickú odpoveď majú liečebné režimy izoniazidu v monoterapii po dobu 12 mesiacov alebo kombinácia izoniazidu s rifampicínom po dobu 3 mesiacov, s efektivitou oboch režimov nad 90 %. V súčasnosti sa vo väčšine krajín preferuje 9-mesačná liečba izoniazidom na prevenciu TBC u pacientov s latentnou infekciou. U pacientov s aktívnou TBC sa odporúča zahájenie liečby TNF antagonistami až po ukončení celého liečebného režimu antituberkulotikami [3].

Atypické mykobaktériózy

Atypické mykobaktérie boli definované ako humánne patogény v roku 1938 (*Mycobacterium fortuitum*), v roku 1984 (*Mycobacterium ulcerans*) a v roku 1954 (*Mycobacterium marinum*). Vďaka prevažujúcemu podielu infekciami

Mycobacterium tuberculosis a *Mycobacterium leprae* nebol dlho ich patogénny potenciál plne rozpoznávaný. Nakoľko často napodobňujú infekciu *M. tuberculosis* a vyžadujú špecifické podmienky na kultiváciu, pravdepodobne je veľa nesprávne diagnostikovaných prípadov.

Diagnostika závisí od identifikácie patogénu. Využívajú sa na to špeciálne laboratória schopné zabezpečiť podmienky pre ich rast na kultivačných médiách. Existujú antigény i na intradermálne kožné testovanie mykobakteriálnych infekcií analogicky k testovaniu *M. tuberculosis*, avšak v klinickej praxi nie sú využívané kvôli obmedzenej dostupnosti [18].

Etiológia a patogenéza

Mykobaktérie sú v prírode rozšírené väčšinou ako komenzály alebo saprofyty. Atypické mykobaktérie sú obvyčajne získané z prírodných zdrojov ako voda alebo pôda. Prípady sú zvyčajne sporadické, ale určité typy expozícií môžu viesť k prepuknutiu vo väčších komunitách. Môže byť postihnutý ktorýkoľvek orgán alebo orgánový systém, ale existuje oveľa menšie riziko diseminácie než u *M. tuberculosis* a infekcie majú benignejší a limitovaný priebeh.

Len dve mykobaktérie, *M. ulcerans* a *M. marinum*, majú charakteristický klinický obraz. Imunosupresia hostiteľa alebo poškodenie orgánu sú facilitujúce faktory pre tieto infekcie [18].

Mycobacterium ulcerans

Prírodný habitat tohto patogénu nie je dodnes známy, ale infekcie *M. ulcerans* sa vyskytujú v močaristých, vlhkých oblastiach a existuje predpoklad o kontaminácii vodou. Je to tretí najčastejší mykobakteriálny patogén hneď po *M. tuberculosis* a *M. leprae*. V klinickom obraze pozorujeme podkožné noduly s postupným zväčšovaním sa a tvorbou ulcerácií, ktoré sú hlboké, podmíňované a obnažujú nekrotické tukové tkanivo. Ložiská sú nebolestivé, môžu byť lokalizované kdekoľvek na tele s predilekčnou lokalizáciou na končatinách. Pokiaľ nedôjde k bakteriálnej superinfekcii, nevzniká lymfadenopatia ani systémové príznaky. Pri dlhodobou neliečenej infekcií môže vzniknúť jazvenie a sekundárny lymfedém [18, 19].

Mycobacterium marinum (swimming pool granuloma)

M. marinum sa vyskytuje tak v sladkej, ako aj v slanej vode, vrátane kúpalísk a akvárií. Rizikovými faktormi pre infekciu sú anamnéza traumy, akvaristika, rybárčenie prípadne práca vo vode, eventuálne aj s výlovom rýb. Klinicky sa prejavuje ako livídna až fialová papula zjavujúca sa po 2 – 3 týždňoch v mieste inokulácie, s ďalším vývojom psoriaziformných alebo verukózných plakov, ktoré neskôr môžu ulcerovať. Predilekčné lokalizácie sú ruky, chodidlá, kolená alebo lakty.

Lézie sú zvyčajne solitárne, môže sa však vyskytnúť aj lymfokutánne šírenie. Môže dôjsť k spontánnemu vyhojeniu v priebehu 1 – 2 rokov s následnou tvorbou

jazvy. Príležitostne môžu byť ložiská skôr supuratívne než granulomatózne, a to rovnako u imunokompetentných, ako aj u imunosuprimovaných pacientov [18, 19].

Mycobacterium kansasii

Z atypických mykobaktérií je práve *M. kansasii* najbližšie príbuzné k *M. tuberculosis*. Medzi endemické oblasti patrí USA (Texas, Louisiana a ďalšie) a Japonsko. Obyčajne pochádza z prostredia. Väčšina infikovaných sú imunosuprimovaní pacienti po transplantácií, s morbus Hodgkin či AIDS. Klinicky sú najčastejšie papuly so sporotrichoidnou distribúciou. Niekedy sa subkutánne noduly šíria a môžu vyústiť do syndrómu karpálneho kanála a kĺbového postihnutia. U imunosuprimovaných pacientov môže dôjsť k diseminácii, klinicky sa prejavujúcej ako celulitída a abscesy. Najčastejšie bývajú postihnuté pľúca u pacientov s predisponujúcim ochorením (emfyzém, silikóza). *M. kansasii* prítomné v nazofaryngeálnych sekrétoch môžu spôsobiť periorficiálnu dermatitídu [18, 19].

Mycobacterium scrofulaceum

M. scrofulaceum je široko distribuované v prostredí. Obyčajne sa klinicky manifestuje ako krčná lymfadenitída, často unilaterálna, predovšetkým u detí vo veku 1–3 rokov. Typicky bývajú postihnuté submandibulárne a submaxilárne lymfatické uzliny. Nie sú prítomné systémové príznaky ani viditeľné príznaky orgánového postihnutia. Zasiahnuté lymfatické uzliny sa pomaly zväčšujú, neskôr sa vytvára ulcerácia a fistulácia.

Liečba atypických mykobaktérií

Niektoré atypické mykobaktérie sú rezistentné voči štandardnej liečbe tuberkulózy. Doposiaľ neexistujú medzinárodné odporúčania. Pre každý druh mykobaktérií poznáme efektívne antibiotiká, ale pred zahájením liečby by mala byť vyšetrená citlivosť na antibiotiká. Presné stanovenie mykobaktérií môže byť zrealizované pomocou PCR metódy.

Tuberkulínový kožný test

Štandardný tuberkulínový kožný test, alebo tiež Mantoux test, pozostáva z 5 tuberkulínových jednotiek z precipitátu supernatantu kultúry *M. tuberculosis*. Približne 0,1 ml sa injekčne aplikuje intradermálne do predlaktia.

U jedincov, ktorí boli v minulosti senzibilizovaní TBC, sa objaví hypersenzitívna odpoveď neskorého typu, mediovaná senzibilizovanými T bunkami. Typicky sa na koži zjaví začervenanie a indurácia vo veľkosti 5 až 10 mm, ktorá sa vyhodnocuje po 48 – 72 hodinách od aplikovania testu do kože. Meria sa veľkosť indurácie na koži, nie rozsah erytému [15].

Pre imunosuprimovaných pacientov (s výnimkou HIV infekcie) sa odporúča pri hodnotení zvýšiť hranicu na ≥ 10 mm; pričom konfirmácia IGRA testami nie je nutná.

Pre pediatrických pacientov sú odlišné kritériá v závislosti od epidemiologických rizikových faktorov a predošlej BCG vakcinácie – u detí očkovaných BCG je hranica ≥ 10 mm a u detí neočkovaných BCG vakcínou ≥ 5 mm (TBNET konsenzus) [3].

Nepredpokladá sa riziko nadmernej odpovede u jedincov po BCG vakcinácii, môžu sa však objaviť závažné reakcie (tvorba vezikúl, ulcerácia až nekróza) u osôb, ktoré majú v anamnéze aktívne ochorenie, u osôb, ktoré boli liečené na TBC či u pacientov, ktorí mali takúto reakciu na TST už v minulosti.

Podľa klasických teórií ostáva TST pozitívne celoživotne, kvôli aktivácii imunitného systému perzistujúcimi tuberkulóznymi bacilmi a nízkym levelom bakteriálnej reprodukcie v mieste primárnej infekcie. Niekoľko novších štúdií preukázalo prechod TST do negativity, hoci nie je zatiaľ celkom jasné, či sa jednalo o pravú reverziu TST do negativity, alebo sa jednalo o falošne pozitívne výsledky pôvodných testov [20].

Determinácia pozitivity TST sa odlišuje v závislosti od charakteristík pacienta. Pre každého pacienta je nutné vypracovať odhad rizika, pričom do úvahy berieme jeho anamnézu, s prerozdelením do kategórií podľa výšky rizika. Ak bola u pacienta pred testom vysoká pravdepodobnosť, že je nakazený TBC, alebo vysoké riziko reaktivácie, ako pozitívnu hodnotíme už 5 mm induráciu. Takisto pacienti infikovaní HIV, pacienti s imunosupresiou navodenou liekmi a malnutriční pacienti majú TST vyhodnotený ako pozitívny pri indurácii prekračujúcej 5 mm. Je dôležité, aby pacient s pozitívnym TST mal dôkladne odobratú anamnézu, aby mohlo byť posúdené jeho riziko [15].

Test má nízku senzitivitu u pacientov s reumatoidnou artritídou [21]. Falošná pozitivita testu môže byť u pacientov s predošlou BCG vakcináciou alebo predošlou senzibilizáciou environmentálnymi mykobaktériami. Pozitívny tuberkulínový kožný test v populácii s vysokou incidenciou TBC by mal byť považovaný za pozitívny nezávisle od predošlej BCG vakcinácie [3]. Chronické imunologicky mediované zápalové ochorenie pacienta alebo súčasná liekmi navodená imunosupresia môžu byť tiež príčinami falošne negatívneho tuberkulínového testu v dôsledku kožnej alergie. Testovanie alergie, ktoré odhaduje výkonnosť celulárnej zložky imunitného systému prostredníctvom reakcie na antigény mumpsu a kandidy, je vhodné na diferenciáciu medzi falošne negatívnym testom a kožnou anergiou [15].

TST test je vysoko senzitívny, má však nízku špecificitu. Mnohé zo zhruba 200 TST antigénov sú spoločné pre všetky mykobaktérie, vrátane *M. bovis* používanej na výrobu BCG vakcín. Predošlá BCG vakcinácia nie je kontraindikáciou na uskutočnenie TST, ale zhruba 8 % jedincov očkovaných BCG vakcínou má falošne pozitívne výsledky. Priemer indurácie nenapomáha odlíšiť TBC infekciu od reaktivity spôsobenej vakcináciou, hoci výrazne pozitívne reakcie s induráciou väčšou ako 20 mm a viac sú vysoko suspektne a s veľkou pravdepodobnosťou zapríčinené infekciou [15].

Nakoľko reaktivita navodená BCG vakcináciou v priebehu času klesá, vysoko pozitívny test u pacienta očkovaného BCG vakcínou naznačuje expozíciu TBC. Preto u pacienta

po BCG vakcinácii s pozitívnym TST musí byť dôkladne odobraná anamnéza a vykonané fyzikálne vyšetrenie, RTG hrudníka, mikrobiologické vyšetrenie a je nutné zvážiť chemoprophylaxiu ako pri latentnej forme TBC.

Falošne negatívne výsledky testu sa môžu zjaviť v prípade, že k infekcii došlo pred menej ako 10 týždňami, pri malnutriácii, vysokom veku pacienta, malignitách lymforetikulárneho systému a pri fulminantnej TBC [15].

Negatívny RTG hrudníka nie je dostatočná metóda na vylúčenie prítomnosti latentného tuberkulózneho ochorenia. U osôb s latentnou formou tuberkulózy je zväčša RTG hrudníka bez výrazných zmien, hoci je možná prítomnosť abnormalít poukazujúcich na predošlú TBC infekciu [15].

Tuberkulínový kožný test meria bunkami mediovanú imunitnú reakciu voči purifikovanému proteínovému derivátu (PPD). Vďaka jeho nízkej špecificite nie je vhodný na detekciu latentnej infekcie *M. tuberculosis* u pacientov s predošlou BCG vakcináciou ani u pacientov s nízkym rizikom TBC pred testom [3]. Falošne pozitívne výsledky u pacientov po BCG vakcinácii vedú k zbytočnému preliečovaniu pacientov antituberkulotikami, spojeným s rizikom liekovej toxicity. U imunosuprimovaných pacientov má tuberkulínový kožný test nižšiu senzitivitu a vedie k falošne negatívnym výsledkom a následnému riziku reaktívacie latentnej TBC [22].

IGRA testy a QUANTIFERON TB GOLD test

Na detekciu špecifických odpovedí bunkovej imunity boli vyvinuté in vitro testy, pri ktorých sú periférne krvné bunky stimulované špecifickými antigénmi. Efektorové T-lymfocyty rozpoznávajúce tieto antigény sú aktivované a začnú produkovať širokú paletu cytokínov. Najlepším markerom špecifickej aktivácie T-lymfocytov sa ukázal byť INF- γ , z čoho bol odvodený anglický názov pre tieto testy – IGRA (interferon-gamma release assays). Percento krviniek uvoľňujúcich INF- γ môže byť kvantifikované pomocou metódy ELISPOT (enzyme-linked immunospot assay) alebo môže byť množstvo INF- γ uvoľneného do supernatantu kvantifikované pomocou metódy ELISA [3].

Zvýšenie špecificity IGRA testov oproti tuberkulínovému testu bolo možné vďaka identifikácii genómových sekvencií *M. tuberculosis* (regions of difference (RD) 1 alebo 11), ktoré nie sú prítomné v BCG ani v environmentálnych mykobaktériách vrátane *M. bovis* (23, 24, 25). V komerčne vyrábaných testoch sa využívajú ESAT-6 a CFP-10 (derivované z RD1) alebo TB7.7 (derivované z RD11), nakoľko navodzujú silnú imunologickú odpoveď Th1 typu. Vďaka nim sú IGRA testy špecifickejšie ukazovateľom infekcie *M. tuberculosis* oproti tuberkulínovému kožnému testu u očkovaných jedincov, nedochádza k skříženej reaktivite s BCG vakcínou [3, 15].

Medzi ďalšie výhody IGRA testov patrí jednoduchosť (jedna návšteva pacienta a rýchla dostupnosť výsledkov), eliminácia subjektívnej chyby merania pri vyhodnocovaní indurácií na koži pri tuberkulínovom teste a možnosť opakovaného testovania, nakoľko nedochádza k boosting efektu ako pri opakovaní tuberkulínového kožného testu. Vďaka negatívnej a pozitívnej kontrole je možné odlišiť anergiu od negatívnej odpovede [15].

Hoci sú IGRA testy cenovo aj materiálno náročnejšie než TST, majú lepšiu špecificitu detekcie latentnej TBC v populácii vakcinovanej BCG. IGRA test vyžaduje len jednu návštevu pacienta, zatiaľ čo TST vyžaduje opakovanú návštevu po 48 až 72 hodinách.

Jednou z prvých štúdií venujúcich sa problematike skríningu TBC u pacientov so psoriázou a porovnaníu tuberkulínového kožného testu a IGRA testu je štúdia Laffitte a kol. z roku 2009. Retrospektívne analyzovala 50 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na terapiu TNF antagonistami. Skrínig na latentnú formu infekcie TBC bol vykonaný prostredníctvom tuberkulínového kožného testu, T-SPOT.TB testu a RTG hrudníka. Do úvahy boli brané rizikové faktory pre latentnú TBC ako vek, krajina pôvodu, incidencia TBC v krajine pôvodu podľa WHO, anamnéza expozície TBC (v rodine alebo v práci), anamnéza dlhodobého pobytu v krajine s vysokou incidenciou TBC, BCG vakcinácia, predchádzajúca imunosupresia (metotrexát, cyklosporín, efalizumab) a RTG hrudníka so zmenami charakteristickými pre tuberkulóznú infekciu (granulómy, kalcifikovaná adenopatia). Diagnóza latentnej TBC bola zvažovaná u 10 pacientov (20 %) s pozitívnym T-SPOT.TB testom. Štúdia ako prvá poukázala na významnú asociáciu prítomnosti rizikových faktorov pre latentnú TBC a pozitivity T-SPOT.TB testu. Táto asociácia nebola pozorovaná pri tuberkulínovom kožnom teste a zhoda medzi výsledkami získanými prostredníctvom T-SPOT.TB testu a tuberkulínového kožného testu bola malá, najpravdepodobnejšie vďaka vysokému podielu pacientov očkovaných BCG vakcínou (90 %). Štúdia tiež poukázala na perzistujúce rizikoaktívnej tuberkulózy na anti-TNF- α liečbe napriek diagnostike a liečbe latentnej infekcie, nakoľko sa u jedného pacienta vyskytla atypická diseminovaná tuberkulóza napriek adekvátnej liečbe latentnej TBC - 22).

Podobná štúdia analyzovala ďalší IGRA test – QuantiFERON TB Gold test [26], s odporúčením uprednostnenia QuantiFERON TB Gold testu pred tuberkulínovým kožným testom.

Pacienti s imunologicky mediovanými ochoreniami liečení biologickou liečbou by mali byť považovaní za imunokompromitovaných pacientov so zvýšeným rizikom infekcií. V metaanalýze vychádzajúcej z randomizovaných klinických štúdií zameraných na liečbu anti-TNF pacientov s psoriázou a psoriatickou artritídou sa nezistilo zvýšené riziko vážnych infekcií, malignít ani infekcií celkovo. Naproti tomu dáta z metaanalýz a jednotlivých registrov pacientov s reumatoidnou artritídou ukazujú asi dvojnásobné riziko vážnych infekcií, predovšetkým v úvode liečby [27].

Nakoľko TNF má kľúčovú rolu pri imunitnej odpovedi organizmu na mykobakteriálnu infekciu, pacienti na liečbe TNF antagonistami majú vyššie riziko tuberkulózy, pričom relatívne riziko je 1,6 – 25,1-krát vyššie [3, 27]. U týchto pacientov dochádza najčastejšie k reaktívácii latentnej formy tuberkulózneho ochorenia prostredníctvom destabilizácie a narušenia integrity granulómov pri blokovaní TNF- α .

V prípade pacientov liečených antagonistami IL12/23 je riziko reaktívacie latentnej tuberkulózy nízke, doteraz neboli popisované prípady o jej výskyte, avšak vznik tuberkulózy sa nedá vylúčiť, a preto z bezpečnostných dôvodov pre liečbu pacientov so psoriázou sa aj pri podaní ustekinumabu odporúča postupovať ako v prípade podania molekúl skupiny anti-TNF-alfa. Mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom, títo pacienti sú bez reaktívacie latentnej tuberkulózne infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [28]. V prípade latentnej tuberkulózne infekcie sa odporúča preferovať molekuly anti – IL12/23.

Záver

Biologická liečba prináša pre pacienta obrovský benefit, čo sa týka rýchlosti nástupu účinku, účinnosti ako takej (s kritériom dosiahnutia PASI 75) a zlepšenia kvality života. Popri všetkých benefitoch je však spojená aj s rizikom nežiaducich účinkov, či už infekčných, kardiovaskulárnych, onkologických alebo ďalších. Z infekčných nežiaducich

účinkov treba osobitne zmieniť riziko vzniku aktívnej tuberkulózy a reaktívacie latentnej formy tuberkulózy, ktoré vzniká špecificky počas liečby anti-TNF- α inhibítormi. Tento poznatok je treba brať do úvahy vzhľadom na to, že u pacientov liečených TNF antagonistami je aj vyššie riziko diseminovanej a extrapulmonálnej formy tuberkulózy, terapeuticky ťažko zvládnuteľnej.

U pacientov liečených TNF antagonistami je nutný každoročný skrining pomocou QuantiFERON TB Gold testu, ktorý sa v štúdiách ukázal ako spoľahlivejší než tuberkulinový kožný test. Identifikácia pacientov je obzvlášť dôležitá u asymptomatických pacientov s latentnou formou tuberkulózy, ktorí nie sú klinicky manifestní. Po stanovení pozitivity QuantiFERON TB Gold testu pacienti musia byť preliečení adekvátnymi antituberkulotikami.

Vzhľadom na širokospektrálne používanie biologickej liečby v medicíne nie je táto problematika limitovaná len na odbor dermatovenerológie. Z uvedených poznatkov môžu profitovať aj reumatológovia, gastroenterológovia a pneumológovia v rámci medziodborovej spolupráce.

Literatúra

1. Wajant, H., Pfizenmaier, K., Scheurich, P.: Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003; 10: 45 – 65.
2. Bekker, L.G., Freeman, S., Murray, P.J. et al.: TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001; 166: 6728 – 6734.
3. Solovič, I., Sester, M., Gomez-Reino, J.J., Rieder, H.L. et al.: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185 – 1206.
4. Bieber, J., Kavanaugh, A.: Tuberculosis and opportunistic infections: relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 126 – 133.
5. Roach, D.R., Bean, A.G., Demangel, C. et al.: WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002; 168: 4620 – 4627.
6. Mohan, V.P., Scanga, C.A., Yu, K. et al.: Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847 – 1855.
7. Brunks, H., Meinken, C., Schauenberg, P. et al.: Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1167 – 1177.
8. Brassard, P., Kezouh, A., Suissa, S.: Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Inf Dis* 2006; 43: 717 – 722.
9. Tubach, F., Salmon, D., Ravaud, P. et al.: Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor therapy: the three year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884 – 1894.
10. Fonseca, J.E., Canhao, H., Silva, C. et al.: Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 247 – 253.
11. Dixon, W.G., Hyrich, K.L., Watson, K.D. et al.: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 522 – 528.
12. World Health Organization: Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Geneva 2005; 1 – 247.
13. Kaufman, S.H.: New issues in tuberculosis. *Ann Reum Dis* 2004;63(2): 50 – 56.
14. Česka, R., Tesař, V., Dítě, P., Štulc, T. a kol. Interna. Praha, Triton 2010; 481 – 486. ISBN 978-80-7387-423-0.
15. Hernandez, C., Center, A.S., Jordan, J.E. et al.: Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 9: 363 – 380.
16. Karges, W., Al Dahouk, S.: Vnitřní lékařství: stručné repetitorium. Grada Publishing, Praha 2011; 142 – 145. ISBN 978-80-247-3108-7.

17. Ormerod, L.P.: Assessing risk and managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti.TNF- α treatment. *Cytokine* 2004; 28: 179 – 181.
18. Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrist, B.A. et al.: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8th ed. McGraw Hill 2012. ISBN 978-0-07-166904-7.
19. James WD, Berger TG, Elston DM et al. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. Elsevier 2011; 960s. ISBN 978-1-4377-0314-6.
20. Friedman, L.N., Nash, E.R., Bryant, J. et al.: High rate of negative results of Tuberculin and QuantiFERON tests among individuals with a history of positive skin tests results. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27, 436 – 441.
21. Ponce de Leon, D., Acevedo-Vasquez, E., Sanchez-Torres, A. et al.: Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1360 – 1361.
22. Laffitte, E., Janssens, J.P., Roux-Lombard, P. et al.: Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon- γ release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009; 161: 797 – 800.
23. Andersen, P., Munk, M.E., Pollock, J.M. et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099 – 1104.
24. Maharais, G.G., Sabo, P.J., Hickey, M.J. et al.: Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis. *J Bacteriol* 1996; 178: 1274 – 1282.
25. Gey van Pittius, N.C., Sampson, S.L., Lee, H. et al.: Evolution and expansion of the Mycobacterium tuberculosis PE and PPE multigene families and their associations with the duplication of the ESAT-6 (esx) gene cluster regions. *BMC Evol Biol* 2006; 6: 95.
26. Desai, N., Raste, Y., Cooke, N.T., Harland, C.C.: QuantiFERON-TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1137 – 1138.
27. Pavelka, K., Arenberger, P., Lukáš, M. a kol.: *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii*. Grada Publishing, Praha 2014, 370 s. ISBN 978-80-247-5048-4.
28. Solovič, I., Klimentová, Z.: Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba. *Čes-slov. dermatol.* 2015; 90/3: v tlači.