

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM DOENTES COM PSORÍASE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA COM ANTAGONISTAS DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 4 ANOS NO HOSPITAL DE SANTARÉM (PORTUGAL)

Ermelindo Tavares<sup>1</sup>, Sónia Silva<sup>2</sup>, Joana Parente<sup>1</sup>, José Miguel Carvalho<sup>3</sup>, César Martins<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interno(a) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Interna do Internato Complementar de Pneumologia/Resident Pneumology

<sup>3</sup>Assistente Graduado de Pneumologia/Graduated Consultant, Pneumology

<sup>4</sup>Assistente Graduado de Dermatologia e Venereologia /Graduated Consultant, Dermatology and Venereology  
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Distrital de Santarém; Serviço de Pneumologia, Hospital Distrital de Santarém e Centro de Diagnóstico Pneumológico de Santarém, Portugal

**RESUMO – Introdução:** O TNF- $\alpha$  desempenha um papel importante na defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Como tal, o risco de reativação da tuberculose latente (TBL) aumenta com a terapêutica anti-TNF. Desta forma, torna-se crucial diagnosticar e tratar a TBL antes do início deste tipo de tratamento.

**Objectivos:** Determinar a prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos à terapêutica anti-TNF, entre 2006 e 2009. Avaliar o tipo de tratamento anti-bacilar instituído e as suas complicações.

**Material e métodos:** Revisão de processos clínicos e registo de dados clínicos e epidemiológicos. Constituíram exames de screening o teste de Mantoux, a radiografia torácica e o teste *quantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold*.

**Resultados:** Quarenta e cinco doentes foram incluídos neste estudo retrospectivo, sendo que 27 (60%) tinham psoríase artropática e 18 (40%) psoríase vulgar. Apenas 11 % tinham factores de risco epidemiológico para a tuberculose. O teste de Mantoux e a radiografia torácica foram executados em todos e o teste *quantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold* em quatro. A TBL foi confirmada em 18 (40%) doentes, 16 (89%) homens e duas (11%) mulheres. Todos receberam isoniazida durante 9 meses. A elevação transitória das transaminases hepáticas (hepatotoxicidade ligeira) ocorreu em quatro (22%), não se tendo registado hepatotoxicidade moderada/severa. A totalidade completou o regime instituído. O período médio entre o início da isoniazida e o anti-TNF foi de dois meses. A maioria recebeu adalimumab (46,7%). Nenhum doente desenvolveu tuberculose doença (TBD).

**Conclusão:** A TBL foi diagnosticada em 40% dos doentes. Todos completaram o esquema terapêutico sem complicações relevantes. Nenhum desenvolveu TBD.

**PALAVRAS-CHAVE** – TNF-alfa; Psoríase; Tuberculose Latente; Terapêutica Biológica.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS IN PSORIASIS PATIENTS SUBMITTED TO ANTI-TNF THERAPY – A RETROSPECTIVE STUDY IN DISTRICT HOSPITAL OF SANTARÉM (PORTUGAL)

**ABSTRACT – Introduction:** TNF- $\alpha$  plays an important role in immune defense against *Mycobacterium tuberculosis* and, as such, the risk of reactivation of latent tuberculosis increases with the TNF-blocking agents.

**Aims:** To determine the prevalence of latent tuberculosis in psoriasis patients undergoing TNF-blocking agents, between 2006 and 2009. Assess the established therapy and their complications.

## Artigo Original

**Materials and methods:** Review of clinical records and registration of clinical and epidemiological data. The used screening tests were Tuberculin Skin Test, chest x-ray and, in the QuantiFERON®-TB Gold test.

**Results:** Forty-five patients were included in this retrospective study; twenty-seven (60%) had arthritic psoriasis and 18(40%) plaque psoriasis. Only 11% had known epidemiological risk factor for tuberculosis. Tuberculin skin test and chest x-ray were executed in all cases and QuantiFERON®-TB Gold test in four. Latent tuberculosis was confirmed in 18(40%) patients, 16(89%) man and two (11%) women. All of them were treated with isoniazid for nine months. Transient elevation of liver transaminases (mild hepatotoxicity) occurred in four (22%), however no patient developed moderate to severe hepatotoxicity. The entire completed the isoniazid regimen. The average period between the initiation of isoniazid therapy and TNF-blocking agent was two months. Mostly (46.7%) received adalimumab. No patients developed active tuberculosis.

**Conclusion:** Latent tuberculosis was diagnosed in 40% of psoriasis patients. All patients completed the isoniazid regimen therapy without relevant complications. No case of active tuberculosis was diagnosed.

**KEY-WORDS** – Tumor Necrosis Factor-alpha; Psoriasis; Latent Tuberculosis; Biological Therapy.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
No conflicts of interest.

### Correspondência:

Dr. Ermelindo Tavares

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém

Portugal

Tel.: +345963115200

Fax: +351 243 370 220

Email: tavares.ermelindo@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A introdução da terapêutica anti-factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF) representou um grande avanço no tratamento de doenças inflamatórias crónicas mediadas pelo sistema imunitário<sup>1</sup>. No ser humano, ao contrário de algumas citocinas como o interferon- $\gamma$ <sup>2</sup> e a interleucina-12<sup>3</sup>, o papel do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) na resposta imunológica contra o *Mycobacterium (M.) tuberculosis* ainda não está claramente definido<sup>4</sup>. Contudo, modelos animais mostraram que é possível reactivar a tuberculose após administração de fármacos anti-TNF<sup>5</sup>, demonstrando-se, desta forma, a importância do TNF- $\alpha$  na defesa contra o bacilo de Koch, particularmente na formação e manutenção do granuloma tuberculóide<sup>6,7</sup>.

Nos doentes tratados com fármacos anti-TNF, a tuberculose doença (TBD) resulta, geralmente, da reactivação da tuberculose latente (TBL)<sup>7</sup> e aparece nos primeiros 4 meses de tratamento, com manifestações por vezes atípicas e colocando sérios desafios em termos diagnósticos<sup>8</sup>. Como tal, tornou-se crucial a criação e implementação de *guidelines* de rastreio e tratamento dos casos da TBL antes do início deste tipo de tratamento. Em Portugal, as sociedades portuguesas de Pneumologia e Reumatologia publicaram em 2006 as primeiras recomendações para o diagnóstico e tratamento da TBL e TBD nas doenças inflamatórias articulares candidatas a terapêutica com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa e outros imunossuppressores, tendo sido posteriormente revistas em Março de 2008<sup>7</sup>. Tais medidas foram também adoptadas nos

candidatos portadores de outras doenças inflamatórias crónicas, entre os quais a psoríase.

O presente estudo tem como objectivos determinar a prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos a terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$  no Hospital de Santarém e descrever o tipo de tratamento anti-bacilar instituído bem como as suas complicações.

### MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo com base na revisão de 45 processos clínicos de doentes com psoríase tratados com anti-TNF entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2009 (4 anos), na consulta externa de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Santarém, no Distrito de Santarém, Portugal.

#### Doentes

Efectuou-se uma análise estatística das variáveis sexo, idade à data do rastreio, tipo de psoríase e respectivo tratamento, factores de risco epidemiológicos para tuberculose (TB), tipos de exames de rastreio, tipo de tratamento instituído para TBL, efeitos adversos, tipos e data de início do anti-TNF e casos de TBD durante o tratamento anti-TNF. Os factores de risco epidemiológicos para TB compreenderam TBD prévia, contacto com portador da TBD, proveniência ou viagem a países de elevada prevalência de TB, profissionais de saúde, toxicodependência injectável, tabagismo, alcoolismo, diabetes mellitus, reclusão e residência comunitária.

#### Diagnóstico de TBL

O rastreio da TBL foi efectuado no Centro de Diagnóstico Pneumológico de Santarém (CDP). Realizou-se história clínica detalhada e exame físico completo em todos os doentes. Constituíram exames de rastreio a prova de Mantoux, a radiografia torácica pósterio-anterior e o teste *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold* (QFT-G, *Cellectis, Carnegie, Austrália*). O primeiro exame consistiu na injeção de 2U de tuberculina RT23 (*Statens Serum Institute, Copenhaga, Dinamarca*) na face anterior do antebraço, seguida de leitura às 48-72 horas. Em caso de resultado negativo o teste era repetido no antebraço oposto 7-14 dias depois. O teste *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold* foi realizado apenas nos doentes portadores de cicatriz de vacinação pelo BCG com prova de Mantoux positivo.

Constituíram critérios de diagnóstico da TBL os seguintes resultados: radiografia torácica demonstrando complexo de Gohn e/ou lesões fibróticas em doentes

com história remota de TBD não tratada, incompleta ou incorrectamente tratada e/ou prova de Mantoux. Nos casos de lesões fibróticas, foi sempre necessário excluir TBD recorrendo à baciloscopia e cultura de expectoração e/ou lavado broncoalveolar. Considerou-se Prova de Mantoux positivo a presença de induração com diâmetro transversal igual ou superior a 5 mm, para qualquer doente proposto a terapêutica anti-TNF. Exceptuando a utilização do teste *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold*, os critérios de diagnóstico da TBL respeitaram as normas presentes nas recomendações das Sociedades Portuguesas de Pneumologia e Reumatologia<sup>7</sup>.

#### Tratamento e monitorização

A isoniazida (mais piridoxina) durante 9 meses foi o regime de tratamento da TBL mais utilizado no CDP de Santarém. Durante o período de tratamento da TBL, todos os doentes foram monitorizados clínica e laboratorialmente (transaminases hepáticas) a cada 4 semanas. Considerou-se elevação transitória das transaminases (hepatotoxicidade ligeira) um aumento igual ou inferior a três vezes o limite superior do valor normal de referência e resolução espontânea com a continuação do anti-bacilar. Uma elevação superior a três vezes o limite superior do valor normal foi definida como hepatotoxicidade moderada a severa, implicando à suspensão da terapêutica. No que diz respeito à terapêutica anti-TNF, dependendo dos critérios de cada dermatologista, periodicamente os doentes eram também monitorizados clínica (sinais e sintomas de TBD ou outra infecção) e laboratorialmente (hemograma, função renal, função hepática e proteína C-reactiva).

### RESULTADOS

#### Panorama geral

Um total de 45 doentes foi incluído no estudo, sendo 29 (64%) homens e 16 (36%) mulheres, com idade à data do rastreio variando entre os 21 e os 81 anos (média de 51 anos). Vinte e sete (60%) apresentavam psoríase artropática e 18 (40%) psoríase vulgar (Fig. 1), com período médio de evolução de 16 (5-44 anos) e 23 anos (7-63 anos), respectivamente. À data da realização do rastreio da TBL, dos doentes com psoríase artropática, 17 encontravam-se medicados com metotrexato e dois com ciclosporina A e, dos com psoríase vulgar, um fazia ciclosporina A e 11 metotrexato. Os factores de risco epidemiológicos para a psoríase foram encontrados em cinco (11 %) casos (Tabela 1). Treze (29%) rastreados apresentavam cicatriz de vacinação pelo BCG.

## Artigo Original

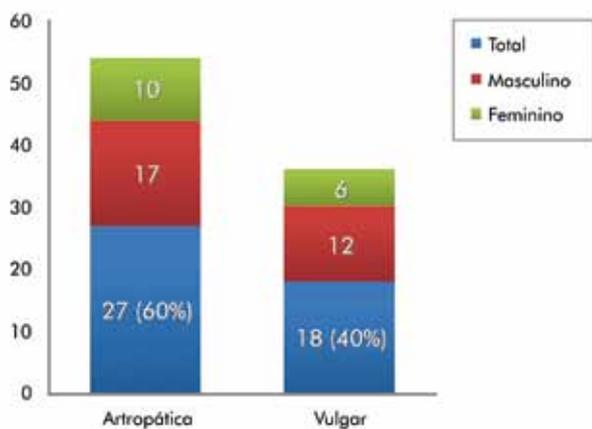


Fig. 1 - Tipos de psoríase: Distribuição de acordo com o sexo dos doentes.

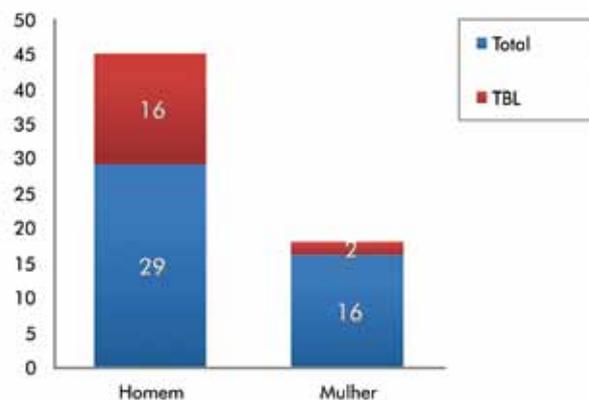


Fig. 2a - Tuberculose latente: Distribuição de acordo com o sexo.

Tabela 1 - Factores de risco epidemiológicos para tuberculose

Tipo de factores	n
Profissional de saúde	2
TB incompletamente tratada	1
Residente comunitário	1
Contacto com portador de TBD	1
<b>Total</b>	<b>5</b>

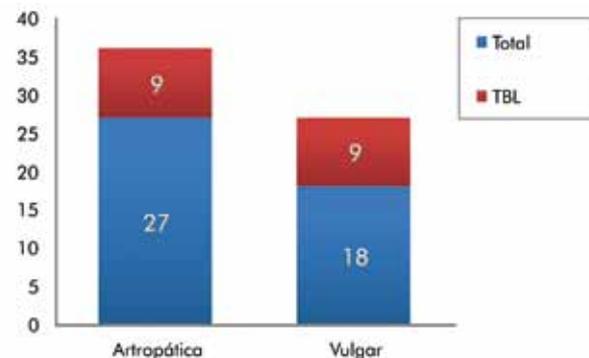


Fig. 2b - Tuberculose latente: Distribuição de acordo com os tipos de psoríase.

### Tuberculose latente

A TBL foi diagnosticada em 18 (40%) doentes, dezasseis (89%) do sexo masculino e dois (11%) do sexo feminino (Fig. 2), com idade média de 45.7 anos, sendo que nove eram portadores de psoríase artropática e nove de psoríase vulgar. Em apenas dois casos foram encontrados factores de risco epidemiológicos para TB (um residente comunitário e um contacto com portador de TBD). A prova de Mantoux foi o principal exame de rastreio. O diâmetro da induração variou entre os 8 e os 27mm (média de 15.8mm), apresentando a maior parte (n=10) valores compreendidos entre os 15 e os 20mm (Fig. 3). À data da realização do teste de Mantoux, onze (61%) encontravam-se sob terapêutica imunossupressora, nomeadamente metotrexato (n=10) e ciclosporina A (n=1). A radiografia torácica não revelou lesões pulmonares compatíveis com TBL em nenhum dos casos. O teste *Quantiferon®-TB Gold*

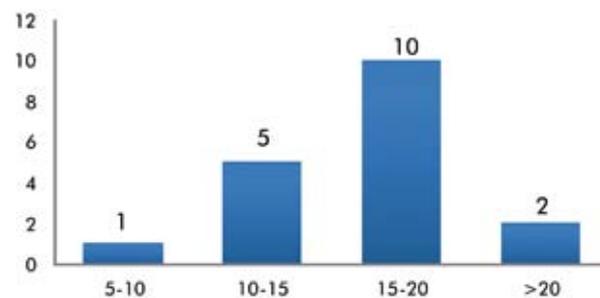


Fig. 3 - Teste de Mantoux: Distribuição dos doentes de acordo com o diâmetro de induração.

foi realizado em quatro (22%) doentes, todos eles com prova de Mantoux positivo e portadores da cicatriz de vacinação pelo BCG, tendo sido positivo em apenas um caso (Tabela 2). A isoniazida (mais piridoxina) durante 9 meses foi o esquema terapêutico instituído nos doentes portadores de TBL. Quatro (22%) desenvolveram elevação transitória das transaminases, não se tendo interrompido o tratamento. Não se registou nenhum caso de hepatotoxicidade moderada/severa. Todos completaram o período de tratamento.

**Tabela 2 - Teste QuantiFERON®-TB Gold – Resultado em doentes com cicatriz de BCG e teste de Mantoux positivo**

Casos	Mantoux (mm)	QuantiFERON®-TB Gold
1	15	negativo
2	13	negativo
3	16	positivo
4	8	negativo

### Terapêutica anti-TNF

O adalimumab foi o agente anti-TNF preconizado em 21(46.7%) doentes, seguido do etanercept em 17(37.8%) e do infliximab em sete (15.5%). Nos portadores de TBL, o período de tempo entre o início da isoniazida e a terapêutica anti-TNF oscilou entre 1 e os 4 meses (média de 2 meses). O *follow-up* médio foi de 2 anos (mínimo de 11 meses e máximo de 4.5 anos), não se tendo registado nenhum caso de TBD nos doentes com ou sem TBL.

### COMENTÁRIOS

Em 2008, estimou-se que tenham ocorrido 9,4 milhões de casos de TB no mundo, dos quais 1,3 milhões resultaram em óbitos<sup>9</sup>. Em 2009, a incidência da TB em Portugal rondou os 24 casos/100 mil habitantes, sendo os principais factores de risco epidemiológicos a imigração e a infecção pelo VIH<sup>9</sup>. No mesmo ano, a incidência no distrito de Santarém rondou os 20 casos por 100 mil habitantes, valor bastante abaixo dos verificados nos distritos mais problemáticos como Lisboa, Porto, Setúbal e Faro<sup>9</sup>. A terapêutica anti-TNF é, inquestionavelmente, um factor de risco importante para a TB. Em 2002, *Food and Drug Administration*

relatou mais de uma centena de casos de infecção por *M. tuberculosis* em doentes submetidos a este tipo de tratamento<sup>10,11</sup>. A infecção observada neste grupo manifestou-se de forma atípica, com ocorrência extrapulmonar e disseminada<sup>4</sup>.

No nosso estudo, os doentes beneficiaram de três tipos de agentes anti-TNF, nomeadamente o infliximab, o etanercept e o adalimumab. Até ao momento, este constitui o primeiro estudo da prevalência da TBL em doentes com psoríase submetidos aos fármacos anti-TNF numa população portuguesa. Até 31 de Dezembro de 2009, data de término deste estudo, 45 doentes encontravam sob terapêutica biológica com antagonistas do TNF- $\alpha$  no nosso serviço. A psoríase artropática constituiu a principal indicação para a iniciação deste tipo de tratamento. Em Portugal, os factores de risco epidemiológicos para TB não são identificados em 65% dos doentes, traduzindo a existência de elevado potencial de transmissão na comunidade<sup>9</sup>. No nosso estudo, tal facto registou-se em 89% dos rastreados.

O teste de sensibilidade cutânea à tuberculina foi desenvolvido por Robert Kock no século XIX, tornando-se, a partir de 1930, o mais importante exame de *screening* da infecção pelo *M. tuberculosis* nos indivíduos aparentemente saudáveis<sup>12</sup>. Vários métodos de injeção podem ser utilizados, nomeadamente o teste percutâneo de Moro, o teste cutâneo de Pirquet, o teste conjuntival de Calmette e o teste intracutâneo de Mantoux. Este último constitui o método mais usado em Portugal e a sua execução permitiu diagnosticar TBL em 40% dos doentes com psoríase presente nesta série. A interpretação do teste intracutâneo de Mantoux nos doentes submetidos à terapêutica anti-TNF não é uniforme. As recomendações das Sociedades Portuguesas de Pneumologia e Reumatologia<sup>7</sup>, tal como as *guidelines* espanholas<sup>13</sup>, definem como positivo uma induração com diâmetro igual ou superior a 5mm, valor abaixo do adoptado por alguns países<sup>14,15</sup>.

Vários factores podem contribuir para um resultado falso-negativo nos testes de sensibilidade à tuberculina, entre os quais a imunossupressão<sup>12</sup>. Neste estudo, dos 29 rastreados medicados com fármacos imunossupressores, a TBL foi diagnosticada em 11. A inexistência de TBD nos restantes 18 doentes contraria, ao nosso ver, a possibilidade de ocorrência de resultados falsos-negativos. Adicionalmente, os falsos-positivos podem ocorrer em caso de vacinação pelo BCG ou infecção por micobactérias não-tuberculosas<sup>12</sup>. No nosso caso, dos portadores de cicatriz de vacinação pelo BCG, 13 desenvolveram induração com diâmetro superior a 5mm. Em termos práticos, é impossível distinguir a

## Artigo Original

reactividade cutânea à tuberculina resultante da vacinação pelo BCG e infecção por micobactérias patogénicas<sup>12</sup>. Durante vários anos, considerou-se maior a probabilidade de infecção por *M. tuberculosis* os seguintes casos: (1) aumento marcado do diâmetro de induração, (2) contacto com portador de TBD, (3) história familiar de TBD, (4) proveniência de pais com alta prevalência da infecção e (5) longo intervalo de tempo entre a vacinação pelo BCG e realização do teste de sensibilidade cutânea (mais de 10 anos)<sup>16</sup>.

Actualmente, a quantificação do interferon- $\gamma$  liberado pelos linfócitos sensibilizados no sangue é o método mais eficaz para distinguir uma reactividade cutânea provocado por BCG e infecção micobacteriana. Um dos vários testes utilizados é o *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold*. Os antígenos usados neste exame estão ausentes na vacina BCG<sup>17</sup> e na maior parte das micobactérias ambientais, exceptuando *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* e *M. gastrii*<sup>18</sup>. Desta forma, a resposta dos linfócitos T a tais antígenos não é confundida com aquela gerada pelo BCG, constituindo um marcador mais específico de infecção pelo *M. tuberculosis*<sup>1</sup>. No nosso estudo, utilizando o *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold* comprovou-se que apenas um dos quatro doentes com teste de Mantoux positivo apresentava reactividade cutânea devido ao contacto com *M. tuberculosis*, ou seja, TBL. Contudo, o *QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold* não consta nos critérios das *guidelines* portuguesas para o diagnóstico da TBL e, como tal, o resultado não teve nenhum impacto na decisão terapêutica.

Várias modalidades de tratamento podem ser utilizadas no tratamento da TBL, sendo exemplos os seguintes esquemas: isoniazida durante 9 e 6 meses, isoniazida e rifampicina durante 2 meses e isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses<sup>7</sup>. A isoniazida durante 9 meses foi a modalidade adoptada em todos os doentes presentes neste estudo. A hepatotoxicidade a isoniazida, situação que se verificou em 4 indivíduos no nosso estudo (toxicidade ligeira, não obrigando a interrupção do fármaco), ocorre em aproximadamente 0.15% dos doentes tratados<sup>19</sup>, podendo atingir taxas de mortalidade de 10% nos casos graves<sup>13</sup>. Por fim, ao contrário dos resultados observados em algumas séries<sup>20,21</sup>, com o regime terapêutico escolhido não se observou casos de TBD durante o período de *follow-up*.

### CONCLUSÃO

Verificámos, após interpretação do teste de Mantoux, uma elevada prevalência de TBL nos doentes propostos

a terapêutica anti-TNF, sendo a maioria portadora de psoríase artropática; a totalidade dos doentes completou o esquema anti-bacilar instituído sem complicações relevantes, não se verificando casos de TBD.

### REFERÊNCIAS

1. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008; 8(2):147-52.
2. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon- $\gamma$ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med*. 1996; 335:1941-9.
3. de Jong R, Altare IF, Haagen IA, Elferink D, Ottenhoff T. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998; 280:1435-8.
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15):1098-104.
5. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001; 69:1847-55.
6. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995; 2:561-72.
7. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento das tuberculoses latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a terapêutica com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa – Revisão de Março de 2008. *Rev Port Pneumol*. 2008; 14(2):271-83.
8. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carbalreira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(5):756-9.
9. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Lisboa: DGS;2010 [consultado em 2011 Jun 23. Disponível em: <http://>

- www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf.
10. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med.* 2006; 119(8):639-46.
  11. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10:1127-32.
  12. Huebner RE, Schein MF, Bass JBJ. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993; 17:968-75.
  13. Zabana Y, Domènech E, San Román AL, Beltrán B, Cabriada JL, Saro C, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(10):1387-91.
  14. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(8):791.
  15. Yun JW, Lim SY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *J Korean Med Sci.* 2007; 22(5):779-83.
  16. Snider DE Jr. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA.* 1985;253: 3438-9.
  17. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol.* 1996; 178:1274-82.
  18. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun.* 1996; 64:16-22.
  19. Nolan C, Goldberd S, Buskin S. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA.* 1999; 281:1014-8.
  20. Sánchez-Moya A, Dauden E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(6):730-3.
  21. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(9):1083-6.