

Gruźlica u chorej obciążonej reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonej infliksymabem

Tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab

Bartosz Franiak, Magdalena Marek, Aleksandra Multan

Oddział I Wojewódzkiego Zespołu Reumatologicznego im. dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie

Słowa kluczowe: gruźlica, testy IGRA, leki blokujące czynnik martwicy nowotworów α .

Key words: tuberculosis, IGRA, tumor necrosis factor α antagonists.

Streszczenie

Rola czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) w powstawaniu i stabilizacji ziarniny gruźliczej powoduje, iż terapia lekiem blokującym działanie tej cytokiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia gruźlicy. W krajach rozwiniętych zachorowanie stanowi najczęściej wynik reaktywacji zakażenia latentnego. Z tego powodu istotna jest rzetelna diagnostyka zakażenia utajonego i zastosowanie chemioprophylaktyki przed rozpoczęciem terapii antagonistą TNF- α .

Opisano przypadek 60-letniej pacjentki chorującej na reumatoidalne zapalenie stawów leczonej infliksymabem, u której rozwinęły się objawy wysiękowego zapalenia opłucnej i osierdza o etiologii gruźliczej (ryc. 1). Po rozpoczęciu terapii przeciwgruźliczej uzyskano poprawę kliniczną oraz ustąpienie zmian w badaniach obrazowych. Po rocznym leczeniu choroby reumatoidalnej leflunomidem, na kontrolnym RTG klatki piersiowej pojawiły się zmiany opisywane jako gruźlica naciekowa włóknisto-jamista (ryc. 2). Pomimo braku potwierdzenia bakteriologicznego gruźlicy, chora została ponownie zakwalifikowana do leczenia przeciwprątkowego.

W artykule przedstawiono wady i zalety próby tuberkulinowej oraz testów IGRA (*interferon γ -release assay*), podkreślono istotną przewagę tych drugich w diagnostyce zakażeń latentnych prątkiem gruźlicy. Zaproponowano diagnostykę różnicową, którą należy przeprowadzić przy współistnieniu przedstawionego obrazu klinicznego oraz zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.

Wstęp

Zastosowanie w terapii chorób reumatycznych inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) spowodowało wzrost liczby przypadków

Summary

Tumor necrosis factor α (TNF- α) plays a significant role in formation and stabilization of tuberculous granulomatous structures. That is why starting treatment with a TNF- α inhibitor increases tuberculosis morbidity. In developed countries it is usually a result of reactivation of latent infection. Hence proper diagnostics of latent tuberculosis infection, and starting chemoprophylaxis if necessary, is a standard procedure.

We report a case of a 60-year-old patient with rheumatoid arthritis who revealed pleurisy and pericarditis after treatment with infliximab (Fig. 1). After starting anti-tuberculosis therapy the patient's condition improved and changes in X-ray images disappeared.

Rheumatoid arthritis was treated with leflunomide for one year, then thoracic X-ray was performed and revealed changes described as fibro-cavernous tuberculosis (Fig. 2). Despite negative bacteriological test results, anti-tuberculosis treatment was repeated.

The article presents the advantages and disadvantages of skin tuberculin test and IGRA tests (*interferon- γ release assay*), highlighting the important role of the IGRA test in diagnostics of latent tuberculosis infections.

The paper proposes differential diagnostics which need to be carried out in case of the described clinical and radiological picture.

gruźlicy (*tuberculosis* – TB) w danej populacji chorych. W krajach rozwiniętych choroba jest efektem reaktywacji zakażenia latentnego prątkiem gruźlicy (*latent TB infection* – LTBI) i ma często charakter pozapłucny, rozsiany,

Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Marek, Wojewódzki Zespół Reumatologiczny, ul. Grunwaldzka 1-3, 81-759 Sopot,
e-mail: magdalena.marek@googlemail.com, b.franiak@wp.pl

Praca wpłynęła: 17.01.2012 r.

może też zajmować różne narządy oraz objawiać się nietypowo. Znacznie rzadziej dochodzi do nowego zakażenia prątkiem gruźlicy, w tej grupie pacjentów choroba ma szybki przebieg, przyjmuje od początku postać rozsianą. Ponadto inne leki stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), takie jak glikokortykosteroidy (GKS), leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), oraz współistnienie chorób przewlekłych również zwiększają ryzyko wystąpienia gruźlicy [1–3].

Z powyższych powodów diagnostyka LTBI oraz wykluczenie aktywnej gruźlicy mają kluczowe znaczenie przed rozpoczęciem terapii inhibitorem TNF- α (ATNF- α T).

W diagnostyce zakażeń utajonych wykorzystuje się metody pośrednie, do których należą próba tuberkulinowa oraz testy IGRA (*interferon γ -release assay*). Przedstawiono wady i zalety obu grup testów. Z uwagi na liczne ograniczenia próba tuberkulinowa traci na znaczeniu i obecnie większość ekspertów zaleca wykonywanie testów IGRA przed podaniem ATNF- α T.

Wykrycie LTBI lub aktywnej gruźlicy nie jest przeciwwskazaniem do terapii biologicznej. Zastosowanie chemioprophylaktyki lub schematu terapeutycznego w przypadku rozpoznania aktywnej choroby i pomyślne ich zakończenie pozwala na rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF- α [2].

Prezentowany przypadek pacjentki potwierdza, że inhibicja układu odpornościowego przez ATNF- α T zwiększa ryzyko reaktywacji utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy, które często przebiega skąpoobjawowo, ma charakter pozapłucny w porównaniu z przebiegiem u osób o niezaburzonej funkcji układu immunologicznego.

Opis przypadku

Chora, lat 60, przewlekłe paląca papierosy, z rozpoznaniem w 2005 r. RZS o agresywnym przebiegu (w 2009 r. stwierdzono IV okres choroby wg klasyfikacji Steinbrockera), do 2008 r. leczona była LMPCh (chlorochiną, sulfasalazyną, metotreksatem, cyklosporyną A) zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z doustnym GKS. Nie uzyskano zadowalającego efektu terapeutycznego (indeks DAS28 > 4,5 przez cały dotychczasowy czas terapii). Dodatkowo pacjentka pozostawała pod opieką pulmonologa z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (postać umiarkowana, wskaźnik FEV₁/VC 64, FEV₁ 55%).

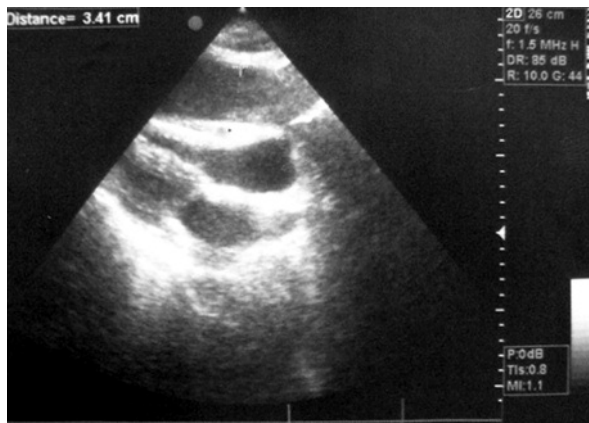
W styczniu 2006 r. wykonano badania niezbędne do kwalifikacji chorej do leczenia inhibitorem TNF- α , wynik próby tuberkulinowej był wybitnie dodatni (20 mm), badanie nie zostało zweryfikowane testem IGRA z uwagi na brak dostępności. W związku z powyższym pacjentka została skierowana do poradni chorób płuc w celu kwalifikacji do profilaktycznego leczenia przeciwprątkowego przed rozpoczęciem terapii lekiem biologicznym. Wobec ujemnych wyników posiewów płucowiny w kierunku prątków gruźli-

cy (*Bacterium Koch* – BK) i prawidłowego obrazu RTG płuc, pulmonolog nie zalecił chemioprophylaktyki. Prowadzący pacjentkę reumatolog, z uwagi na dodatni test tuberkulinowy, nie zdecydował jednak o podaniu leku biologicznego. Chora otrzymywała metotreksat (15 mg raz w tygodniu) w połączeniu z prednizonem (10 mg).

W kwietniu 2007 r. pacjentkę skierowano na oddział pulmonologiczny w celu rozszerzenia diagnostyki zmian stwierdzonych w RTG klatki piersiowej – zgrubienia opłucnej w prawym szczytce, smużaste cienie otaczające rejon brodawki piersi lewej w dolnym polu lewego płuca. Wykonane podczas hospitalizacji badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej ujawniło zmiany włókniste w szczytce płuca prawego oraz odcinkowe pogrubienie opłucnej na poziomie segmentu 10. Zdecydowano o odstawieniu metotreksatu, do leczenia włączono cyklosporynę A w dawce dobowej 150 mg. W maju 2008 r., z uwagi na utrzymującą się dużą aktywność RZS oraz nieskuteczność dotychczasowej terapii, ponownie rozważono możliwość leczenia antagonistą TNF- α . Z powodu niejednoznacznych zmian radiologicznych w płucach wykonano test QuantiFERON-TB Gold, którego wynik był ujemny. Od maja do listopada 2008 r. pacjentka była leczona infliksymabem w rekomendowanych dawkach, z dobrą tolerancją leku.

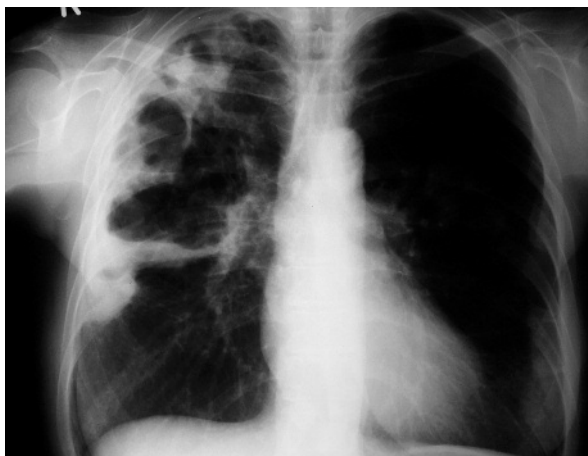
W listopadzie 2008 r. chora została ponownie przyjęta na oddział reumatologiczny z powodu zaostrzenia dolegliwości stawowych w przebiegu RZS. W czasie hospitalizacji stwierdzono obecność płynu w jamach opłucnowych i osierdziu w badaniach obrazowych (ryc. 1). Z uwagi na zagrażającą tamponadę osierdzia chorą przeniesiono do kliniki kardiologii, gdzie wykonano odbarczenie worka osierdziowego. Badania płynu osierdziowego i opłucnowego w kierunku BK były ujemne. Po konsultacji pulmonologicznej pacjentkę przeniesiono do kliniki chorób płuc, ponieważ rozpoznano obustronne wysiękowe zapalenie opłucnej i osierdzia podejrzanego o etiologię gruźliczą, jako powikłanie leczenia inhibitorem TNF- α . Pomimo braku potwierdzenia mikrobiologicznego gruźlicy u chorej zastosowano leczenie skojarzone lekami przeciwprątkowymi (izoniazyd, ryfampicyna, pyrazynamid, etambutol). Terapia przeciwprątkowa trwająca 6 miesięcy została zakończona z dobrym skutkiem. W tym czasie pacjentka nie otrzymywała LMPCh, jedynie prednizon w dawce zwiększonej do 15 mg. Od czerwca 2009 r. do leczenia RZS dołączono leflunomid w dawce dobowej 20 mg, uzyskując poprawę stanu klinicznego do maja 2010 r. Od tego czasu obserwowano postępujące narastanie wskaźników stanu zapalnego oraz dolegliwości bólowych stawów, nie stwierdzano nowych zmian patologicznych w kontrolnych badaniach radiologicznych płuc.

W lipcu 2011 r. pacjentka została ponownie przyjęta na oddział reumatologiczny z powodu zaostrzenia dolegliwości stawowych i utrzymujących się wysokich wskaźników



Ryc. 1. Badanie echokardiograficzne ukazujące płyn w worku osierdziowym widoczny za komorą prawą.

Fig. 1. Echocardiography showing a pericardium exudation behind the right ventricle.



Ryc. 2. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej ukazujące zmiany opisane jako gruźlica naciekowo włóknisto-jamista.

Fig. 2. Chest X-ray showing abnormalities described as fibro-cavernous tuberculosis.

stanu zapalnego. Pacjentka zgłaszała również bóle w lewej połowie klatki piersiowej, produktywny kaszel i wzmożoną potliwość. W wykonanych podczas hospitalizacji badaniach radiologicznych (zdjęcie radiologiczne płuc oraz TK klatki piersiowej) wykazano zmiany naciekowo-jamiste z rozpadem w obu płucach (ryc. 2). Chora po konsultacji pulmonologicznej została skierowana na oddział chorób płuc i gruźlicy, gdzie ponownie wykonano TK klatki piersiowej oraz biopsję torbielowatej zmiany w segmencie 6 płuca lewego z badaniem cytologicznym biopsjatu. Stwierdzono masy martwicze z domieszką granulocytów obojętnochłonnych, sugerujące proces swoisty.

Na podstawie wykonanych badań rozpoznano gruźlicę płuc i zastosowano leczenie przeciwprątkowe (ryfamicyna, izoniazyd, etambutol, pyrazynamid), pomimo negatywnych wyników badań bakteriologicznych. Zaplanowano leczenie przeciwprątkowe do stycznia 2012 r.

Omówienie

Szacuje się, że 1/3 ludności na świecie jest zakażona prątkiem gruźlicy. Około 10% zakażonych zachoruje na gruźlicę, a terapia inhibitorem TNF- α zwiększa to ryzyko do 80%. Najwięcej przypadków gruźlicy notuje się w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, potem ryzyko stopniowo maleje, jednak istnieje przez cały czas podawania leku [1, 2]. Zakażenie latentne jest stanem równowagi immunologicznej pomiędzy drobnoustrojem a organizmem, w którym nie występują objawy kliniczne oraz odchylenia w badaniach radiologicznych, natomiast pacjent ma dodatni wynik próby tuberkulinowej i/lub testu IGRA [2, 4].

Czynnik martwicy nowotworów α jest czynnikiem pobudzającym tworzenie oraz stabilizację ziarniny, która hamuje szerzenie się zakażenia. Podanie leku blokującego tę cytokinę hamuje powyższą reakcję, co istotnie zwiększa ryzyko reaktywacji LTBI.

Uważa się, że wszystkie leki należące do grupy inhibitorów TNF- α zwiększają ryzyko wystąpienia gruźlicy [1, 3]. Warto podkreślić, że LMPCh (w tym również leflunomid, GKS w dawce dobowej powyżej 15 mg) stosowane w leczeniu RZS oraz sama przewlekła choroba zapalna stawów zwiększają ryzyko reaktywacji LTBI.

Próba tuberkulinowa jest wykorzystywana w diagnostyce zakażeń *Mycobacterium tuberculosis* od ponad 100 lat. W ogólnej populacji za wynik dodatni uważa się wielkość nacieku powyżej 10 mm, natomiast dla populacji osób o dużym ryzyku reaktywacji (w tym przygotowywanych do leczenia lekiem anty-TNF) za dodatni uważa się wynik powyżej 5 mm [1].

Do wad próby tuberkulinowej można zaliczyć znaczny odsetek wyników fałszywie dodatnich u osób szczepionych BCG (mogą się utrzymywać do 15 lat od szczepienia) oraz u chorych zakażonych prątkami niegruźliczymi. Interpretację mogą utrudniać wyniki fałszywie ujemne występujące na przykład u osób leczonych LMPCh, GKS oraz u pacjentów powyżej 60. roku życia z uwagi na zmienioną odczynowość skóry lub będące rezultatem błędów podczas wykonywania i/lub odczytu próby. Nie zaleca się również wielokrotnego wykonywania próby tuberkulinowej ze względu na efekt wzmożenia (*boosting*) [5].

Testy IGRA opierają się na pomiarach stężenia interferonu γ wydzielanego przez limfocyty T pobudzone po kontakcie z prątkiem gruźlicy (QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold In-Tube) lub pomiarze liczby pobudzonych limfocytów T (T-SPOT TB). Zaletą tej grupy testów jest więk-

sza czułość u chorych w immunosupresji, brak efektu wzmocnienia, niezależność wyniku od szczepienia BCG i od zakażenia prątkami niegruźliczymi. Z powyższych przyczyn są one przydatne do weryfikacji zakażenia prątkiem gruźlicy u chorych z fałszywie dodatnim lub fałszywie ujemnym wynikiem próby tuberkulinowej. Do wad IGRA należą stosunkowo częste wyniki nieokreślone i fałszywie ujemne, które zwykle wynikają z popełnionych błędów technicznych (np. niewystarczająca ochrona przed zimnem podczas transportu) lub są efektem rzeczywistej limfopenii (ze względu na opisywane u pacjentki zmiany w RTG płuc sugerujące proces swoisty istnieje podejrzenie, że ujemny wynik badania QuantiFERON w maju 2008 r. mógł wynikać z błędów technicznych popełnionych w trakcie transportu próbki). Do wad testów IGRA można ponadto zaliczyć to, iż nie różnicują one LTBI i aktywnej gruźlicy, a dodatni wynik nie wskazuje na czas, który upłynął od zakażenia [5].

Chemioprofilaktyka osób zakażonych prątkiem gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF- α , zmniejsza ryzyko wystąpienia gruźlicy o prawie 90%, ale go nie wyklucza. Powinna być ona rozważona, bez potrzeby przeprowadzania badań mikrobiologicznych u pacjentów:

- z prawidłowym obrazem RTG płuc, bez objawów aktywnej gruźlicy, z dodatnim wynikiem testu IGRA lub próby tuberkulinowej,
- z prawidłowym obrazem RTG płuc, bez cech aktywnej gruźlicy, z ujemnym lub nieokreślonym wynikiem testu IGRA i narażeniem na kontakt z gruźlicą w przeszłości,
- z prawidłowym obrazem RTG płuc, bez objawów aktywnej gruźlicy, z nieokreślonym wynikiem IGRA, którzy mają odczyn tuberkulinowy większy niż 5 mm.

Badania mikrobiologiczne wykluczające aktywną gruźlicę są wskazane przed zastosowaniem chemioprofilaktyki u pacjentów:

- chorujących w przeszłości na gruźlicę, ale niewystarczająco długo leczonych,
- u których stwierdza się nawet drobne zmiany w płucach sugerujące przebyty proces swoisty [1–3].

Inhibitor TNF- α można zastosować po zakończeniu chemioprofilaktyki, w wyjątkowych przypadkach dopuszcza się rozpoczęcie terapii biologicznej po 1–2 miesiącach od początku chemioprofilaktyki [2, 3, 6, 7].

Rozpoznanie gruźlicy w czasie terapii biologicznej jest wskazaniem do natychmiastowego przerwania leczenia. Zdarza się, że odstawienie ATNF- α T powoduje zespół odbudowy odporności, czego skutkiem jest wystąpienie burzliwych reakcji zapalnych i paradoksalne nasilenie objawów gruźlicy [2].

Przebyte gruźlicy indukowanej terapią biologiczną nie jest przeciwwskazaniem do ponownej kwalifikacji chorego do stosowania ATNF- α T, warunkiem jest pomyślne zakończenie całego schematu leczenia gruźlicy [1, 2, 7].

Analizując powyższy przypadek, w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę:

- 1) w przypadku podejrzenia gruźlicy pozapłucnej w postaci wysiękowego zapalenia płucnej i osierdzia, podczas leczenia inhibitorami TNF- α należy wykluczyć toczkę polekową – u opisywanej pacjentki oprócz zapalenia błon surowiczych nie występowały inne kliniczne objawy tocznia, nie stwierdzono przeciwciał przeciwjądrowych (na Hep-2) w surowicy;
- 2) gruźlica powodująca martwicę tkanki płucnej i tworzenie się jam ze zmianami w RTG płuc o cechach nacieku z rozpadem wymaga różnicowania tych zmian z:
 - rakiem płuca – u chorej nie stwierdzono komórek nowotworowych w wydzielinie pobranej drogą bronchoskopii oraz w materiale z biopsji przez klatkę piersiową (zmiany w płucu) [6],
 - GPA (*granulomatosis with polyangiitis*) – u chorej nie stwierdzono zajęcia górnych dróg oddechowych i nerek oraz przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) [6],
 - bakteryjnym ropniem płuca – ujemne posiewy płwociny, popłuczyn oskrzelowych w kierunku bakterii nieswoistych, brak poprawy po antybiotykoterapii [6].

Na podstawie retrospektywnej analizy opisanego przypadku stwierdzono, że diagnostyka w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy nie zawsze była przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Badania bakteriologiczne płynu uzyskanego z płucnej lub z worka osierdziowego są zwykle negatywne (tak było również w przypadku badania bakteriologicznego płynu z osierdzia u opisywanej chorej). W takiej sytuacji zaleca się pobranie bioptatu z płucnej lub osierdzia, co nie zostało wykonane w omawianym przypadku. Ponadto negatywny wynik popłuczyn oskrzelowo-płucnych pobranych od pacjentki, u której w badaniu RTG klatki piersiowej opisywane są jamy z rozpadem, jest mało prawdopodobny (zazwyczaj jest to materiał bogatoprątkowy) [6]. Analizując retrospektywnie, należy uznać, że mógł być on fałszywie ujemny i powinno się rozważyć jego weryfikację metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR).

Autorzy uważają, że zgodnie z obowiązującymi zaleceniami przed rozpoczęciem terapii infliksymabem u opisywanej chorej, przy wybitnie dodatniej próbie tuberkulinowej, pomimo braku zmian w badaniu RTG płuc i ujemnych posiewach płwociny w kierunku BK, należało rozpocząć chemioprofilaktykę zakażenia gruźlicą. W późniejszym okresie, przy ponownej kwalifikacji chorej do leczenia biologicznego, pomimo ujemnego testu IGRA (który mógł być fałszywie ujemny z wyżej wymienionych przyczyn), ze względu na obserwowane zmiany o charakterze zwłóknień w badaniach obrazowych płuc, wskazane było rozważenie chemioprofilaktyki. Decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwprątkowego z uwagą na ujemne wyniki

badań bakteriologicznych była podjęta dwukrotnie na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań obrazowych płuc oraz przebytego leczenia inhibitorem TNF- α .

Przedstawiając powyższy przypadek, autorzy chcieli pokazać, jakie trudności można napotkać w trakcie diagnostyki w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy u chorych kwalifikowanych do leczenia ATNF- α T oraz już poddanych tego typu terapii.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Termedia, Poznań 2010; 298-300.
2. Korzeniewska-Koseła M. Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów. Reumatologia 2010; 48: 4-13.
3. Kucharz EJ, Korzeniewska-Koseła M, Kotulska A. Zalecenia postępowania i leczenia gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . Reumatologia 2008; 46: 51-54.
4. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 2: 62-63.
5. Antczak A. Wielka interna. T. 1. Pulmonologia, część I. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 268, 271-272.
6. Januszewicz W, Kokot F. Interna. T. I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 376-377.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. Thorax 2005; 60: 800-805.