

De novo Tuberculosis during Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Therapy in a Rheumatoid Arthritis Patient with Negative Initial Screening

Maryam Mobini¹,
Fatemeh Niksolat²,
Roya Ghasemian³,
Ali Sharifpour⁴,
Sara Valipour⁵

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Orthopedic Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 9, 2016 ; Accepted December 20, 2016)

Abstract

Tuberculosis is a major concern in patients with rheumatologic disorders under immunosuppressive therapy. In this paper a 67-year old woman is presented with seropositive rheumatoid arthritis and negative screening for latent tuberculosis. She was treated with infliximab since 22 months ago. She developed constitutional and respiratory manifestations and flare of articular symptoms during treatment by immunosuppressive agents. Tuberculosis clinical presentation and investigation tests including imaging, pleural effusion analysis and interferon γ release assay (IGRA) estimation and anti-tuberculosis treatment was initiated and dose of prednisolone was increased. Afterwards, constitutional respiratory and articular signs improved significantly. Beside of initial screening, attention to tuberculosis in patients being treated with biologic drugs should be done at any time.

Keywords: tuberculosis, infliximab, rheumatoid arthritis

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(144): 382-388 (Persian).

عفونت اولیه سل در بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با اینفلیکسیماب و با تست های غربالگری اولیه منفی

مریم مبینی^۱

فاطمه نیک صولت^۲

رویا قاسمیان^۳

علی شریف پور^۴

سارا ولیپور^۵

چکیده

عفونت سل یک نگرانی عمده در بیماران مبتلا به روماتیسم و تحت درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی می باشد. بیمار خانم ۶۷ ساله مبتلا به آرتریت روماتوئید سرپوزیتیو بود که در بررسی های غربالگری اولیه سل منفی بود و از ۲۲ ماه قبل تحت درمان با اینفلیکسیماب قرار گرفته بود. بیمار در طی دریافت داروهای سرکوب کننده ایمنی، دچار علائم سرشتی و تنفسی و تشدید علائم مفصلی گردید. با توجه به یافته های بالینی و بررسی های پاراکلینیک شامل تصویر برداری، بررسی مایع پلورال و اندازه گیری (IGRA) γ interferon release assay تشخیص سل گذاشته شد و درمان ضد سل برای بیمار شروع شد و دوز استروئید بیمار افزایش یافت. علائم سرشتی، تنفسی و مفصلی بیمار بهبود قابل توجهی پیدا کرد. علاوه بر غربالگری اولیه، در نظر داشتن بیماری سل در بیماران تحت درمان با داروهای بیولوژیک در هر زمانی از درمان باید مورد توجه و پایش قرار گیرد.

واژه های کلیدی: عفونت سل، اینفلیکسیماب، آرتریت روماتوئید

مقدمه

پریتون و چشم می باشد که به زحمت تشخیص داده می شود و ممکن است حتی منجر به فوت بیمار شود (۶-۲). علاوه بر آن ممکن است با قطع این داروها و شروع درمان ضد سل، بیمار دچار سندرم بازسازی ایمنی شود که به نوبه خود می تواند بسیار خطرناک باشد (۸). بنابراین قبل از شروع این داروها، غربالگری از نظر وجود فرم نهفته و یا فعال بیماری توصیه می گردد. با وجود این سل در بیماران تحت درمان هم چنان گزارش می شود و این می تواند ناشی از حساسیت ناکافی تست های غربالگری

مهار کننده های $TNF-\alpha$ در بیماری های مختلفی مانند آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریازیس و بیماری التهابی روده کاربرد دارند. برای اولین بار در سال ۲۰۰۱، افزایش خطر فعال شدن سل در رابطه با این داروها شناسایی گردید (۱). تشخیص سل و ارزیابی درمان در بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی و از جمله آنتاگونیست های $TNF-\alpha$ ممکن است مشکل باشد. تظاهر سل در جریان استفاده از این داروها بیش تر به صورت خارج ریوی، منتشر و یا در مکان های غیر معمول مانند طحال،

E-mail: mmobini50@yahoo.com

مؤلف مسئول: مریم مبینی - ساری: مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات اورتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه بیماری های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت آنتی میکروبیال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۷/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۷/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۹/۳۰

بود، بستری گردید. بیمار شکایتی از تب نداشت ولی تعریق شبانه را ذکر می کرد. درمان دارویی شامل متوترکسات تزریقی، قرص هیدروکسی کلروکین، پردنیزولون و آمپول اینفلکسیماب بود. ۸ ماه قبل تحت عمل جراحی آرتروپلاستی زانوی چپ قرار گرفته بود. سابقه سل در بیمار و خانواده منفی بود. قبل از شروع اینفلکسیماب، بیمار توسط متخصص عفونی ارزیابی شده بود و تست پوستی سل و گرافی قفسه سینه در آن زمان طبیعی بود. سال گذشته به علت سرفه و خلط بستری و تست پوستی سل انجام شد که طبیعی بود. در CT scan ریه، آتلکتازی خطی در سگمان فوقانی لوب تحتانی ریه راست دیده شد که می تواند ناشی از عفونت بهبود یافته باشد (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: CT scan ریه، آتلکتازی خطی در سگمان فوقانی لوب تحتانی ریه راست

در معاینه بیمار تورم و تندرns شدید مفاصل مچ و انگشتان هر دو دست، زانوی راست و مچ پای دو طرف وجود داشت. دراکو کاردیوگرافی، کسر تخلیه (Ejection fraction) ۵۵ درصد و بدون اشکال در دریچه های قلبی بود. در سمع ریه کاهش صدای تنفسی در قاعده ریه راست وجود داشت. در بررسی CT scan بیمار پلورال افیوژن سمت راست مشهود بود (تصویر شماره ۲) و آسپیراسیون زیر هدایت سونوگرافی انجام گردید. ویژگی های مایع پلورال و سایر آزمایشات بیمار در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. تست پوستی سل و PCR برای مایکوباکتریوم های توبرکلوز و غیر

و یا وقوع عفونت اولیه حین درمان آنتاگونیست های TNF- α باشد (۱۰). به نظر می رسد اینفلکسیماب و آدالیموماب بیشترین و اتانرسپت کمترین موارد افزایش خطر سل را به دنبال دارند (۱۲). فاصله زمانی بین شروع این داروها و ایجاد سل متفاوت می باشد (۱، ۱۰، ۱۴) و بیشترین وقوع سل در بیماران تحت درمان با این داروها به ترتیب در بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و آرتریت پسوریازیس دیده شده است (۱۲).

بر اساس توصیه انجمن روماتولوژی آمریکا، جهت شروع داروهای بیولوژیک در همه بیماران صرف نظر از وجود عوامل خطر ساز سل باید غربالگری توسط تست پوستی سل یا interferon γ release assay (IGRA) انجام گیرد. در بیمارانی که یکی از این تست ها مثبت باشد، گرافی قفسه سینه انجام شده و در صورت مثبت بودن گرافی، بررسی خلط نیز انجام می شود. در صورت خلط مثبت به عنوان سل باید درمان شود و در صورت خلط منفی و یا گرافی منفی به عنوان سل نهفته درمان می گردد. از طرف دیگر با توجه به این که بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ممکن است با توجه به دریافت داروهای سرکوب کننده ایمنی، تست پوستی یا IGRA منفی داشته باشند، منفی بودن این تست ها احتمال سل نهفته را کاملاً رد نمی کند و در بیماران در معرض خطر، تکرار تست ها ۳ تا ۱ هفته بعد از غربالگری اولیه توصیه می شود (اثر تقویت کننده: Booster effect). در بیماران با سل نهفته ۱ ماه بعد از درمان و در بیماران با سل فعال، پس از تکمیل دوره درمان می توان درمان بیولوژیک را شروع کرد (۱۵). در این مطالعه بیماری مبتلا به آرتریت روماتوئید از ۱۳ سال قبل با تست های غربالگری منفی برای سل معرفی می شود که پس از ۲۲ ماه درمان با اینفلکسیماب دچار علائم ابتلا به سل اولیه شد.

معرفی بیمار

خانم ۶۷ ساله مورد آرتریت روماتوئید مقاوم از ۱۳ سال قبل به علت درد شدید و تورم مفاصل اندام فوقانی و تحتانی و تنگی نفس که از ۱/۵ ماه قبل تشدید یافته

جدول شماره ۱: آزمایشات بیمار

نتایج	تست آزمایشگاهی
WBC:6700, Hg: 11.8, Plt: 187	آزمایش تعداد سلول های خون
ESR: 77 mm/h, CRP: 2+	واکنش گرهای فاز حاد
Cr:1, AST:33, ALT:22	تست های بیوشیمی
Rheumatoid factor: positive	تست های روماتولوژیک
HBS Ag: Neg, HCV Ab: Neg, HIV Ab: Neg	تست های عفونی
WBC: 1600, Lymphocyte: 75%, RBC: 3680	نتایج اسپیراسیون مایع پلورال
PCR for MBTB: Negative	
ADA: 69.4 (up to 30)	
	مایع پلورال خون همزمان
Total protein: 7	Total protein: 5.3
LDH: 194	LDH: 15.5
Glucose: ۱۱۳	Glucose: 37
	interferon γ release assay (IGRA; T-spot.TB)
	مثبت

بحث

نکات قابل توجه در بیمار مطالعه حاضر عبارت بود از وقوع سل اولیه با وجود تست های غربالگری اولیه، یک فاصله زمانی نسبتاً طولانی بعد از شروع درمان با اینفلکسیماب، تشدید علائم مفصلی علی رغم افزایش دوز پردنیزولون، منفی بودن تست پوستی سل و مثبت بودن IGRA. فعال شدن سل طی درمان با داروهای مهارکننده TNF- α به خوبی مشخص گردیده و توصیه های غربالگری قبل از شروع این داروها به منظور کاهش این خطر در بیمار اجرا گردیده بود. با وجود این، این اقدامات از ایجاد سل اولیه پیشگیری نمی کند و تکرار تست پوستی یک سال بعد از درمان توصیه می شود (۱۵). بیمار حاضر یک سال پس از شروع اینفلکسیماب علاوه بر تست پوستی، CT scan ریه هم انجام داده بود که طبیعی بود.

در مطالعات قبلی ویژگی های مطرح کننده سل اولیه در بیماران تحت درمان با داروهای مهارکننده TNF- α شامل تست های غربالگری منفی اولیه، تشخیص بیماری طی درمان با داروهای فوق و بعد از حداقل ۱۲ ماه از شروع درمان در نظر گرفته شده است (۱۰).

علی رغم ارزیابی برای سل نهفته و منفی بودن تست های غربالگری اولیه، موارد جدیدی از سل در بیمارانی که مهارکننده های TNF- α حتی در موارد درمان طولانی دریافت می کنند، ایجاد می شود. در یک مطالعه

توبرکلوز منفی بود. با توجه به مثبت شدن ADA در مایع پلورال و IGRA مثبت، متوترکسات و اینفلکسیماب قطع شد و دوز پردنیزولون به ۲۰ میلی گرم روزانه افزایش داده شد. بیمار هم چنان از درد شدید مفاصل همراه با ناتوانی و تنگی نفس شکایت داشت. درمان ۴ داروی ضد سل شروع شد و با توجه به علائم شدید مفصلی، ۳ پالس متیل پردنیزولون ۲۵۰ میلی گرم در روز برای بیمار تجویز گردید. به دنبال دریافت پالس استروئید بیمار، علائم مفصلی بهبود قابل ملاحظه ای پیدا کرد و بیمار قادر به راه رفتن بود. برای کنترل بیماری آرتریت روماتوئید پردنیزولون، هیدروکسی کلروکین و لفلونامید توصیه گردید. متوترکسات با توجه به عدم پاسخ قبلی ادامه نیافت. یک ماه بعد و در بررسی مجدد بیمار، مایع پلورال کاهش یافت (تصویر شماره ۳) و علائم تنفسی بیمار کم شد.



تصویر شماره ۲: CT scan ریه، تغییرات آتلکتازی خطی و فیروز باقیمانده همراه با افیوژن پلورال سمت راست و مایع در فیشر مایل سمت راست و پنومونی لوب تحتانی دیده می شود.



تصویر شماره ۳: Ct scan ریه، افیوژن مختصر سمت راست، کدورت خفیف ground glass در لوب تحتانی راست و آتلکتازی و فیروز خطی باقیمانده دیده می شود.

معرفی مورد، دو بیمار مبتلا به کرون و کولیت اولسراتیو تحت درمان با اینفلکسیماب که مبتلا به سل گردیده بودند مورد بحث قرار گرفتند. در هر دو بیمار تست‌های غربالگری اولیه (تست پوستی و گرافی قفسه صدری) منفی بود. بیمار اول مرد ۳۸ ساله مبتلا به کرون بود که بعد از ۲ ماه از درمان دچار سل شد. بررسی‌های اولیه شامل بالا بودن واکنش گره‌های فاز حاد بالا و نمای CT اسکن سل ارزنی بود. نتایج کشت نمونه‌های اولیه ترشحات برونشیا منفی بود ولی با توجه به علائم بیمار درمان چهار دارویی شروع شد. در بررسی‌های بعدی، تست IGRA و کشت ترشحات برونشیا مثبت شد. بیمار دوم مرد ۴۸ ساله با سابقه اسپوندیلوآرتروپاتی و کولیت اولسرو، ۳ سال پس از دریافت اینفلکسیماب دچار علائم خستگی، تب و سرفه شد و در گرافی قفسه صدری، ارتشاح سوپراهیلا ریه چپ پیدا کرد (۱۶). در یک بررسی در ۷۷۱ بیمار که بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۲ تحت درمان با این دسته دارویی بودند، ۲ مورد عفونت اولیه سل (۰/۲ درصد) گزارش گردید (۱۰). در یک مطالعه در کره در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده تحت درمان با داروهای مهارکننده TNF- α بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۳ که به منظور مقایسه وقوع سل در بیماران تحت درمان با این داروها و بدون این داروها انجام گردید، وقوع سل در این بیماران ۳/۱ درصد در مقایسه با ۰/۳ درصد بود که نشان داد خطر سل اولیه بیش‌تر از فعال شدن سل نهفته است (۱۷).

در مطالعه دیگری در ترکیه در تست‌های غربالگری اولیه (تست پوست، IGRA، گرافی قفسه سینه) ۵۹ درصد بیماران، سل نهفته تشخیص داده شد و تحت درمان پروفیلاکسی با ایزونیازید قرار گرفتند. سل فعال در ۴/۷ درصد بیماران که کاندید دریافت ایزونیازید نبودند، اتفاق افتاد (۱۸). در یک مطالعه در فرانسه از ۱۲ بیمار مبتلا به پسوریازیس که به دنبال درمان با مهارکننده‌های TNF- α دچار بیماری سل شده بودند، ۱۰ بیمار سل خارج ریوی داشتند و همگی بیماران قبل از شروع این

داروها تحت غربالگری قرار گرفته بودند. ۲ بیمار هم به علت سل منتشر فوت کردند. میانگین مدت مصرف دارو و علائم سل ۶ ماه بود. این مطالعه نشان داد در بیماران تحت درمان علی‌رغم رعایت گایدلاین‌های مرتبط با جلوگیری از سل، هم‌چنان خطر سل وجود دارد و درمان سریع و موثر ضد سل در بیمارانی که علائم پیشنهاد دهنده سل را دارند، ضروری است (۱۴). در یک متآنالیز خطر نسبی وقوع سل در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با مهارکننده‌های TNF- α معادل ۴/۰۳ برآورد گردید. در این بین آدالیموماب و اینفلکسیماب بیش‌تر از انواع دیگر این دسته دارویی با افزایش بروز بیماری ارتباط داشتند. اقدامات پیشگیری و درمانی سل نهفته باعث کاهش خطر ابتلا به سل به میزان ۶۵ درصد می‌شود (۱۹). فاصله شروع علائم سل از شروع داروهای مهارکننده TNF- α می‌تواند کاملاً متفاوت و از ۳ ماه تا ۱۰۷ ماه متغیر باشد (۱۰، ۱). در بیمار مطالعه حاضر، این فاصله زمانی ۲۲ ماه بود. هم‌چنین نشان داده شده است که علی‌رغم منفی بودن رنگ‌آمیزی و PCR ترشحات لاواژ برونکیال از نظر سل، IGRA و کشت می‌تواند مثبت باشند (۹). در یک مطالعه در مراقبین سلامت در ایران، میزان مطابقت تست پوستی سل و IGRA پایین بود (ضریب کاپا= ۰/۱۹) (۲۰). مطابقت متوسطی بین تست پوستی و IGRA وجود دارد (ضریب کاپا= ۰/۴۴) (۱۷). در بیمار مورد نظر علاوه بر تظاهرات CT scan، تست‌های IGRA و ADA مثبت بود. اندازه‌گیری آدنوزین دآمیناز می‌تواند ابزار مفیدی در تشخیص افتراقی بدخیمی از توبرکلوزیس در پلورال افیوژن اگزوداتیو لنفوسیتیکی باشد که بررسی سیتولوژی اولیه و اسمیر و کشت منفی است و سطح آن در پلورال افیوژن ناشی از توبرکلوز بالای ۳۵ تا ۵۰ U/L می‌باشد. اختصاصیت این تست زمانی بیش‌تر است که نسبت لنفوسیت‌ها به نوتروفیل‌ها بیش از ۰/۷۵ و میزان ADA بیش‌تر از ۵۰ باشد (۲۱). با قطع اینفلکسیماب و شروع درمان ضد سل ممکن

توجه به درد شدید و ناتوانی بیمار و نیز به منظور جلوگیری از سندرم بازسازی ایمنی گرفته شد. یک ماه پس از شروع درمان ضد سل، بیمار شکایتی از تب و تعریق شبانه و تنگی نفس نداشت، دردهای مفصلی به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود و گرافی قفسه صدری شواهدی از افیوژن پلورال و یا درگیری پارانشیم نشان نمی داد. اگرچه وقوع سل در طی درمان در بیماران تحت درمان با مهارکننده های $TNF-\alpha$ ناشایع است ولی متخصصان بالینی باید از خطر ایجاد آن در هر زمانی از درمان و حتی با وجود غربالگری اولیه منفی مطلع باشند.

است سندرم بازسازی ایمنی اتفاق بیفتد که به صورت تظاهرات متنوعی شامل سل منتشر، لنفادنوپاتی مدیاستینال، سل ارزنی، ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه و یا درگیری مغز بروز کند. این سندرم عود یک پروسه التهابی چندین هفته پس از شروع درمان ضد سل است که در بیماران مبتلا به HIV و یا در بیماران بدون HIV که دچار نقایص ایمنی مثلا مصرف مهارکننده های $TNF-\alpha$ هستند، رخ می دهد و درمان آن استروئید است (۷-۹). در این مطالعه جهت بیمار علاوه بر قطع اینفلکسیماب و شروع درمان ضد سل، دوز استروئید نیز افزایش یافت. این تصمیم با

References

1. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1098-1104.
2. Bielewicz-Zielinska A, Brzezicki J, Rymko M, Jeka S. Unusual location of tuberculosis in the course of tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy. *Reumatologia* 2015; 53(3): 161-164.
3. Bonse-Geuking U, Kraus M. Primary tuberculous peritonitis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6(6): 720-723.
4. Bouchentouf R, Yasser Z, Aitbenasser MA. Disseminated tuberculosis following infliximab therapy for Crohn disease: a case report. *Rev Pneumol Clin* 2014; 70(6): 366-369.
5. Garcia-Lopez A, Burgueno-Montanes C. Importance of tuberculosis screening before inhibiting tumour necrosis factor-alpha therapy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88(1): 36-39.
6. Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol* 2016; 43(3): 524-529.
7. Lee B, Moosavy F. Pulmonary Embolism following Cessation of Infliximab for Treatment of Miliary Tuberculosis. *Case Rep Pulmonol* 2014; 479025.
8. Manea E, Munteanu D, Jipa R, Moroti R, Arama V, Diaconu IA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in central nervous system tuberculosis. *Pneumologia* 2015; 64(4): 32-36.
9. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45(11): 1470-1475.
10. Bernal JA, Andres M, Jovani V, Garcia Sevilla R, Begazo A, Vela P. Primary tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor-alpha antagonists and a negative initial screening. *Reumatol Clin* 2016; 12(2): 81-84.

11. Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, Mathieu A, Olivieri I, Salvarani C, et al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(8): 799-805.
12. Jung SM, Ju JH, Park MS, Kwok SK, Park KS, Kim HY, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Rheum Dis* 2015; 18(3): 323-330.
13. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, de Castro L, Barreiro-de Acosta M, Mendoza JL, et al. Tuberculosis in Anti-Tumour Necrosis Factor-treated Inflammatory Bowel Disease Patients After the Implementation of Preventive Measures: Compliance With Recommendations and Safety of Retreatment. *J Crohns Colitis* 2016; 10(10): 1186-1193.
14. Guinard E, Bulai Livideanu C, Barthelemy H, Viguier M, Reguiat Z, Richard MA, et al. Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(8): 1336-1341.
15. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 625-639.
16. Debeuckelaere C, De Munter P, Van Bleyenbergh P, De Wever W, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *J Crohns Colitis* 2014; 8(6): 550-557.
17. Byun JM, Lee CK, Rhee SY, Kim HJ, Kim JW, Shim JJ, et al. The risk of tuberculosis in Korean patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *J Korean Med Sci* 2015; 30(2): 173-179.
18. Cekic C, Aslan F, Vatansever S, Topal F, Yuksel ES, Alper E, et al. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Gastroenterol* 2015; 28(2): 241-246.
19. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol* 2015; 42(12): 2229-2237.
20. Mostafavi E, Nasehi M, Hashemi-Shahraki A, Esmaeili S, Ghaderi E, Sharafi S, et al. Comparison of tuberculin skin and QuantiFERON-TB Gold tests in detection of latent tuberculosis among health care workers in Iran. *Epidemiol Health* 2016; 38: e2016032.
21. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109(2): 414-419.