

ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ SHORT COMMUNICATIONS

Κεγχροειδής διασπορά φυματίωσης σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από θεραπεία με αντι-TNF-α

Α.Ι. Παπαϊωάννου,¹ Κ. Κωστίκας,¹
Ε. Γερογιάννη,¹ Μ. Ιωάννου,²
Κ.Ι. Γουργουλιάνης¹

¹Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Λάρισας

²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Miliary tuberculosis in a patient with rheumatoid
arthritis following treatment with anti-TNF-α

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αντι-TNF-α, Infliximab, Ρευματοειδής
αρθρίτιδα, Φυματίωση

Οι αντι-TNF-α παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση πολλών αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι η χρήση αυτών των παραγόντων σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων, ιδιαίτερα φυματίωσης, στους ασθενείς στους οποίους χορηγούνται. Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά σε μια ασθενή 78 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία εμφάνισε εικόνα κεγχροειδούς διασποράς φυματίωσης μετά από λήψη infliximab. Παρατίθεται μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής γυναίκα 78 ετών, μη καπνίστρια, προσήλθε με αναφερόμενο εμπύρετο από διμήνου έως 38,5 °C, συνοδευόμενο από

αίσθημα αδυναμίας, ανορεξία και απώλεια βάρους περίπου 6 kg τους τελευταίους 4 μήνες. Η ασθενής ανέφερε ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας τα τελευταία 4 χρόνια, για την οποία ελάμβανε μεθοτρεξάτη και υδροεχλωροκίνη, ενώ τους τελευταίους 6 μήνες στην αγωγή της προστέθηκε infliximab.

Η ασθενής κατά την προσέλευσή της είχε όψη πάσχουσας και παρουσίαζε έντονη απίσχνανση. Η θερμοκρασία της ήταν 37,6 °C, η αρτηριακή πίεση 130/80 mmHg, οι σφύξεις 75/min και οι αναπνοές 16/min. Κατά την κλινική εξέταση του θώρακα δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα, ενώ κατά την ψηλάφηση του τραχήλου διαπιστώθηκε ένας διογκωμένος λεμφαδένας στη δεξιά υπερκλειδία χώρα. Οι άκρες χείρες παρουσίαζαν ωλένια απόκλιση των δακτύλων. Η υπόλοιπη κλινική εξέταση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

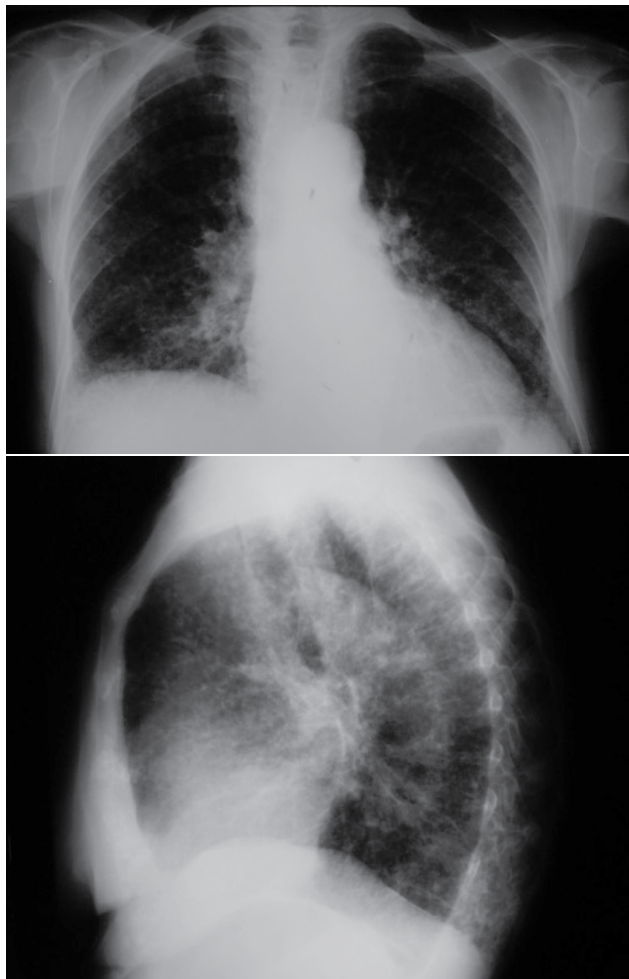
Στη γενική εξέταση αίματος διαπιστώθηκαν τα εξής: αιματοκρίτης: 43%, αιμοσφαιρίνη: 14,3 g/dL, λευκά: 5.700/μL (59% ουδετερόφιλα), αιμοπετάλια: 126.000/μL. Η ΤΚΕ ήταν 66 mm/ώρα και η CRP 1,6 mg/dL. Ο βιοχημικός έλεγχος αποκάλυψε χαμηλή τιμή λευκωματίνης (3 g/dL), αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών (αλανινική αμινοτρανσφεράση: 58 IU/L, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση: 85 IU/L), LDH: 547 IU/L και γGT: 50 IU/L. Το Na ήταν 133 mmol/L, ενώ ο υπόλοιπος έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Από τον προσδιορισμό των αερίων αίματος προέκυψαν: PO₂: 74 mmHg, PCO₂: 28,4 mmHg, pH: 7,527, HCO₃⁻: 23,8 mmol/L (στον ατμοσφαιρικό αέρα).

Στην ακτινογραφία θώρακα διαπιστώθηκαν πολλαπλές μικροοζώδεις σκιάσεις άμφω (εικ. 1). Η αξονική τομογραφία θώρακα ανέδειξε πολλαπλές μικροοζώδεις σκιάσεις άμφω, χωρίς ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθώρακιο (εικ. 2). Η δερματική αντίδραση στη φυματίνη (Mantoux) ήταν 20 mm. Η άμεση χρώση για οξεάντοχα βακτήρια (Ziehl-Nielsen) σε τρία δείγματα πτυέλων, στα ούρα και στο γαστρικό υγρό ήταν αρνητική. Η εξέταση του αμφιβληστροειδούς καθώς και το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Στην ιστολογική εξέταση μετά από βιοψία του δεξιού υπερκλειδίου λεμφαδένα διαπιστώθηκε η παρουσία νεκρωτικών (τυροειδοποιούμενων) κοκκιωμάτων (εικ. 3). Αρκετές ημέρες αργότερα, στην καλλιέργεια των πτυέλων αναπτύχθηκε *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Χορηγήθηκε αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη, την οποία η ασθενής ανέχθηκε καλώς και παρουσίασε ταχεία ύφεση του εμπύρετου και βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Στην εικόνα 4 φαίνεται η αξονική τομογραφία της ασθενούς μετά την πάροδο 2 μηνών από την έναρξη αντιφυματικής αγωγής.

ΣΧΟΛΙΟ

Οι παράγοντες που αναστέλλουν τον TNF-α έχουν

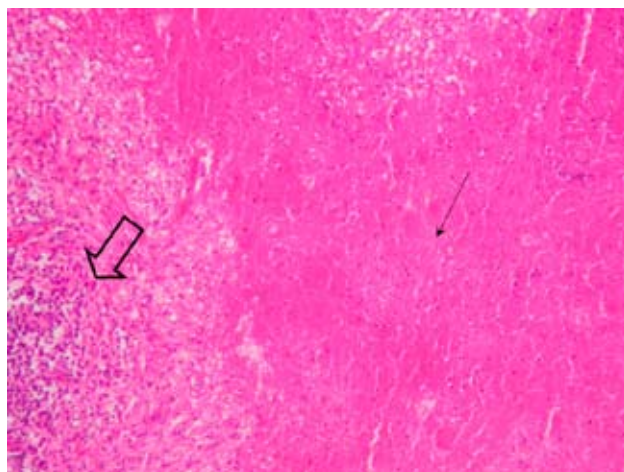


Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα κατά την προσέλευση της ασθενούς. Παρατηρούνται πολλαπλές μικροζώδεις σκιάσεις άμφω.

χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι επιφέρουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας.¹ Ο TNF-α είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία μπορεί να ανευρεθεί είτε ως διαμεμβρανική (μοριακό βάρος: 26 kDa) είτε ως διαλυτή πρωτεΐνη (μοριακό βάρος: 17 kDa).² Τα μόρια της διαλυτής μορφής του TNF-α σχηματίζουν ομοτριμερή υψηλής δραστηριότητας, τα οποία επιδρούν σε δύο διαφορετικά είδη ειδικών υποδοχέων (TNF-αR1 και TNF-αR2) που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη.² Ο TNF-α απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, μακροφάγα και Τ-λεμφοκύτταρα και προάγει φλεγμονώδεις διεργασίες που συμβάλλουν στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.³ Ο TNF-α ανευρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα⁴ και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή που παρατηρείται στις αρθρώσεις των ασθενών αυτών, η οποία τελικά οδηγεί σε καταστροφή



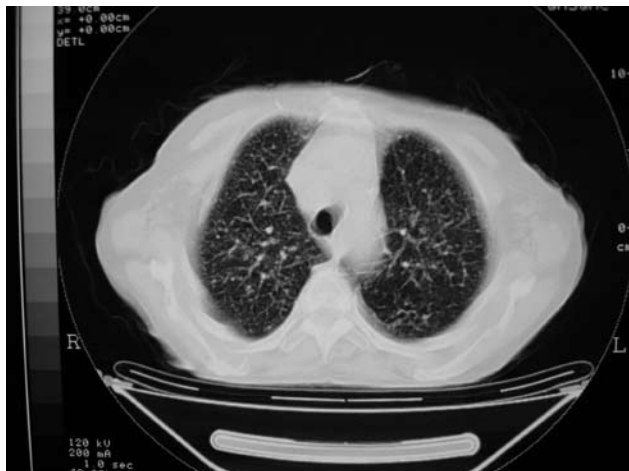
Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακα, η οποία πραγματοποιήθηκε κατά την προσέλευση της ασθενούς. Παρατηρούνται πολλαπλές μικροζώδεις σκιάσεις άμφω, χωρίς ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο.



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα από τη βιοψία του υπερκλειδίου λεμφαδένα της ασθενούς, όπου διαπιστώνεται ένα κοκκίωμα με κεντρική τυροειδή νέκρωση (βέλος), γύρω από την οποία παρατηρούνται επιθηλιοειδή ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα (κενό βέλος) (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης).

της άρθρωσης.¹

Ο ακριβής ρόλος του TNF-α στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Πιστεύεται, ωστόσο, ότι ο TNF-α συμμετέχει τόσο στην προστασία έναντι της λοίμωξης από μυκοβακτηρίδια όσο και στην ίδια την παθογένεια της νόσου και έχει ενοχοποιηθεί για την καχεξία, την απώλεια βάρους και τις εφιδρώσεις που χαρακτηρίζουν την ενεργό φυματίωση.² Έτσι, ο TNF-α που απελευθερώνεται



Εικόνα 4. Αξονική τομογραφία θώρακα δύο μήνες μετά από την έναρξη αντιφυματικής αγωγής.

από τα κυψελιδικά μακροφάγα ως απάντηση σε λοίμωξη από *M. tuberculosis* δρα αυτοκρινώς, προάγοντας τη φαγοκυττάρωση και την καταστροφή των μυκοβακτηριδίων.² Επιπρόσθετα, ο TNF-α διεγείρει την απελευθέρωση κυτταροκινών από τα μακροφάγα, οι οποίες με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά στα CD4 και CD8 T-λεμφοκύτταρα και διεγείρουν την ενεργοποίησή τους.² Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα απελευθερώνουν ιντερφερόνη-γ, η οποία ενεργοποιεί περαιτέρω τα μακροφάγα και οδηγεί σε ενδοκυττάρια καταστροφή των μυκοβακτηριδίων, ενώ συγχρόνως προάγει την απόπτωση των μακροφάγων και το σχηματισμό κοκκιωμάτων.²

Η σημασία του TNF-α στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έναντι του *M. tuberculosis* έχει δειχθεί σε αρκετές μελέτες. Έτσι, για παράδειγμα, σε πειραματόζωα με ένδεια TNF-α, τα οποία μολύνθηκαν από *M. tuberculosis*, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα αδυνατούσαν να σχηματίσουν κοκκιώματα και να περιορίσουν την εξάπλωση της νόσου.⁵ Σε μια άλλη μελέτη, και πάλι σε πειραματόζωα με εμμένουσα φυματίωση, η χρήση αναστολέων του TNF-α κατέληξε σε θανατηφόρα επανενεργοποίηση της νόσου συνοδευόμενη από μεγάλο μυκοβακτηριακό φορτίο.⁶ Επιπλέον, η προσβολή πειραματοζώων τα οποία είτε εμφάνιζαν ένδεια του TNF-R1 είτε ελάμβαναν κάποιο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α από *M. tuberculosis* είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μη φυσιολογικών κοκκιωμάτων.⁷ Τέλος, ο TNF-α συμμετέχει στον περιορισμό της ανάπτυξης των μυκοβακτηριδίων και προκαλεί απόπτωση των προσβεβλημένων μακροφάγων, προστατεύοντας τον οργανισμό από την ύπαρξη ενδοκυττάρια παθογόνων.^{8,9}

Τρεις είναι οι κύριοι χρησιμοποιούμενοι αναστολείς του TNF-α, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της

ρευματοειδούς αρθρίτιδας: το infliximab (Remicade, Centocor), το etanercept (Enbrel, Amgen) και το adalimumab (Humira, Abbott Labs).

Το infliximab (Remicade, Centocor) είναι το πρώτο αντίσωμα που χρησιμοποιήθηκε έναντι του TNF-α. Πρόκειται για ένα χιμαϊρικό IgG1 αντι-TNF-α μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται σταθερά τόσο με τις διαλυτές (μονομερή και τριμερή) όσο και με τη διαμεμβρανική μορφή του TNF-α.² Η σύνδεσή του με την ελεύθερη μορφή του TNF-α εμποδίζει τη σύνδεση του μορίου με τον υποδοχέα του, ενώ με τη διαμεμβρανική μορφή του μορίου οδηγεί σε λύση των μακροφάγων και των μονοκυττάρων μέσω εξαρτώμενης από το αντίσωμα και το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας.¹ Το σκεύασμα χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 3–10 mg/kg τις ημέρες 0, 14, 42 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 10 ημέρες. Η συνήθης τακτική είναι η χορήγηση του φαρμάκου σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.¹

Το etanercept είναι μια διμερής πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου TNF-αR2 συνδεδεμένο με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1.² Σε αντίθεση με το infliximab, το etanercept σχηματίζει λιγότερο σταθερά συμπλέγματα με τα διαμεμβρανικά μόρια καθώς και με τη μονομερή μορφή του TNF-α, ενώ συνδέει σταθερά την τριμερή μορφή του μορίου. Το φάρμακο χορηγείται υποδοριώς σε δόση των 25 mg δύο φορές την εβδομάδα και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 4 ημέρες.¹

Το adalimumab είναι ένα ανασυνδυασμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται με τον ανθρώπινο TNF-α με μεγάλη συγγένεια εμποδίζοντας τη σύνδεση του μορίου στον υποδοχέα του και συγχρόνως προκαλεί λύση των κυττάρων, τα οποία εκφράζουν το μόριο αυτό στην επιφάνειά τους. Χορηγείται υποδοριώς σε δόση των 40 mg ανά δύο εβδομάδες.¹

Πολύ γρήγορα μετά από την ένταξη των αντι-TNF-α στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν τους παράγοντες αυτούς ήταν επιρρεπείς στην εμφάνιση λοιμώξεων από διάφορα παθογόνα.¹⁰ Ωστόσο, ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στην περίπτωση της φυματίωσης εξαιτίας της αύξησης των περιστατικών αναζωπύρωσης παλαιάς φυματίωσης στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τους παράγοντες αυτούς.¹¹ Γενικά, έχει υπολογιστεί ότι η πιθανότητα νόσησης από φυματίωση σε έναν ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 6,2 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς, ενώ στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί λάβουν θεραπεία με infliximab η πιθανότητα αυτή ανέρχεται σε 24,4 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς.¹ Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της αγωγής με αντι-TNF-α μέχρι την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων φυματίωσης

είναι 12 εβδομάδες. Στο 78% των περιπτώσεων η νόσος εκδηλώνεται ανάμεσα στις 3 πρώτες δόσεις και στο 98% στις πρώτες 6 δόσεις. Στην περίπτωση του etanercept έχουν ανακοινωθεί λιγότερες περιπτώσεις επανενεργοποίησης φυματίωσης.^{11,12} Τέλος, η χρήση του adalimumab φαίνεται να σχετίζεται με περιστατικά επανενεργοποίησης της νόσου, με μια πιθανότητα η οποία αυξάνεται όσο αυξάνεται η δόση του φαρμάκου.¹¹ Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι με τη χρήση των αντι-TNF-α η κλινική εικόνα της φυματίωσης συχνά είναι άτυπη,² γεγονός που καθιστά τη διάγνωση δύσκολη, ακόμα και ιστολογικά, λόγω της συχνής απουσίας των χαρακτηριστικών κοκκιωμάτων.¹⁰

Επειδή η χορήγηση των αντι-TNF-α σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ενεργού φυματίωσης, σε κάθε ασθενή υποψήφιο για τη χορήγηση αντι-TNF-α θα πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη ενεργού ή παλαιάς νόσου.¹³ Οι κατευθυντήριες οδηγίες για το σκοπό αυτό συνιστούν την προσεκτική λήψη ιστορικού (στο οποίο να αναζητούνται συμπτώματα ενεργού ή παλαιάς φυματίωσης, καθώς και πιθανή επαφή με πάσχοντες από φυματίωση), την πραγματοποίηση προσεκτικής κλινικής εξέτασης, ακτινογραφίας θώρακα, καθώς και τον έλεγχο με δερμοαντίδραση φυματίνης (Mantoux).¹³ Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι στους ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα η δερμοαντίδραση φυματίνης συχνά είναι ψευδώς αρνητική.² Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ενεργός φυματίωση, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει πλήρη αντιφυματική αγωγή και η χορήγηση του αντι-TNF-α θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον έως ότου ο ασθενής λάβει αντιφυματική αγωγή για τουλάχιστον 2 μήνες. Αντίστοιχη θα πρέπει να είναι και η αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό παλαιάς φυματίωσης ή με βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα συμβατές με παλαιά φυματίωση, οι οποίοι δεν έχουν λάβει αντιφυματική αγωγή. Και στην περίπτωση αυτή ο αντι-TNF-α δεν θα πρέπει να χορηγείται αν ο ασθενής δεν λάβει χημειοπροφύλαξη τουλάχιστον για 2 μήνες. Τέλος, στην περίπτωση ασθενών με ιστορικό παλαιάς φυματίωσης, οι οποίοι έχουν λάβει αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν, ο αντι-TNF-α μπορεί να χορηγηθεί υπό στενή παρακολούθηση του ασθενούς από πνευμονολόγο.¹³

Η συνήθης χημειοπροφύλαξη, η οποία χορηγείται στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με αντι-TNF-α, περιλαμβάνει τη χορήγηση είτε ισονιαζίδης για 6 μήνες είτε το συνδυασμό ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης για 3 μήνες. Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και πυραζιναμίδης δεν συνιστάται, εξαιτίας της υψηλής ηπατοτοξικότητας που παρουσιάζει.¹³

Συμπερασματικά, με την αύξηση της χρήσης των αντι-TNF-α παραγόντων και την αντιμετώπιση αρκετών αυτοάνοσων καταστάσεων, αυξάνεται συγχρόνως και ο κίνδυνος

εμφάνισης λοιμώξεων στους ασθενείς που λαμβάνουν τους παράγοντες αυτούς. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνει υπόψη του την πιθανότητα ύπαρξης ενεργού ή παλαιάς φυματίωσης στους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για τη χορήγηση αντι-TNF-α παραγόντων και να γνωρίζει ότι σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η φυματίωση συχνά δεν εμφανίζεται με την τυπική της μορφή. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη για επαγρύπνηση και διεξοδικό έλεγχο πριν από τη χορήγηση των παραγόντων αυτών, καθώς και στενή παρακολούθηση των ασθενών, προκειμένου να εξασφαλιστεί η έγκαιρη διάγνωση μιας πιθανής αναζωπύρωσης.

ABSTRACT

Miliary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis following treatment with anti-TNF-α

A.I. PAPAIOANNOU,¹ K. KOSTIKAS,¹ E. GEROGIANNI,¹ M. IOANNOU,² K.I. GOURGOULIANNIS¹

¹Department of Respiratory Medicine, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, ²Department of Pathology, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(2):209–213

Anti-TNF-α agents have been used for the treatment of several autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. Recently observations indicate that treatment with anti-TNF-α agents is associated with increased risk of infectious diseases and especially tuberculosis. A case of a 78-year-old female with rheumatoid arthritis is described who developed miliary tuberculosis after treatment with infliximab. A brief review of the literature is presented.

Key words: Anti-TNF-α, Infliximab, Rheumatoid arthritis, Tuberculosis

Βιβλιογραφία

1. OLSEN NJ, STEIN CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004, 350:2167–2179
2. GARDAM MA, KEYSTONE EC, MENZIES R, MANNERS S, SKAMENE E, LONG R ET AL. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:148–155
3. CHOY EH, PANAYI GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001, 344:907–916
4. FELDMANN M, BRENNAN FM, FOXWELL BM, TAYLOR PC, WILLIAMS RO, MAINI RN. Anti-TNF therapy: Where have we got to in 2005? *J Autoimmun* 2005, 25(Suppl):26–28
5. ROACH DR, BEAN AG, DEMANGEL C, FRANCE MP, BRISCOE H, BRITTON WJ. TNF regulates chemokine induction essential

- for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002, 168:4620–4627
6. 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, 69:1847–1855
 7. 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, 2:561–572
 8. KEANE J, BALCEWICZ-SABLINSKA MK, REMOLD HG, CHUPP GL, MEEK BB, FENTON MJ ET AL. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. *Infect Immun* 1997, 65:298–304
 9. BALCEWICZ-SABLINSKA MK, KEANE J, KORNFELD H, REMOLD HG. Pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. *J Immunol* 1998, 161:2636–2641
 10. ELLERIN T, RUBIN RH, WEINBLATT ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3013–3022
 11. KEANE J. TNF-blocking agents and tuberculosis: New drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44:714–720
 12. 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, 345:1098–1104
 13. ANONYMOUS. 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

Corresponding author:

A. Papaioannou, Department of Respiratory Medicine, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, GR-411 10 Mezourlo Larissa, Greece
e-mail: andriana78@panafonet.gr