LATENTNA TUBERKULOZA
SMERNICE ZA DIJAGNOSTIKU LATENTNE TUBERKULOZE SA PRIMERIMA IZ KLINIČKE PRAKSE

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić,
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet, Beograd

Dr Maja Stošić,
Koordinator za program tuberkuloze, Odeljenje za HIV infekciju, PPI, virusne hepatitise i TB, Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"

Prof. dr Dušan Popadić,
Institut za imunologiju i virusologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Nemanja Damjanov,
Institut za reumatologiju, Beograd, Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Jelena Vojinović,
Klinika za pedijatriju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Niš

Kl. Ass dr Mihailo Stjepanović,
Klinika za pulmologiju, KliničkiCentar Srbije, Medicinskifakultet, Beograd

Ass. Dr Srđan Marković,
Kliničko Odeljenje za gastroenterologiju, KBC "Zvezdara"

Dr Ivan Jeremić,
Institut za reumatologiju, Beograd

Izdaje:
Klinika za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu
Respiratorno Udruženje Srbije

Beograd, 2019

LATENTNA TUBERKULOZA
SMERNICE ZA DIJAGNOSTIKU LATENTNE TUBERKULOZE SA PRIMERIMA IZ KLINIČKE PRAKSE

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić,
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet, Beograd

Dr Maja Stošić,
Koordinator za program tuberkuloze, Odeljenje za HIV infekciju, PPI, virusne hepatitise i TB, Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"

Prof. dr Dušan Popadić,
Institut za imunologiju I virusologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Nemanja Damjanov,
Institut za reumatologiju, Beograd, Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Jelena Vojinović,
Klinika za pedijatriju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Niš

Kl. Ass dr Mihailo Stjepanović,
Klinika za pulmologiju, KliničkiCentar Srbije, Medicinskifakultet, Beograd

Ass. Dr Srđan Marković,
Kliničko Odeljenje za gastroenterologiju, KBC "Zvezdara"

Dr Ivan Jeremić,
Institut za reumatologiju, Beograd

Izdaje:
Klinika za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu
Respiratorno Udruženje Srbije

Beograd, 2019

UVOD i EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Bolest tuberkuloza (TB) rezultat je infekcije koju izaziva Mycobacterium tuberculosis i koja se širi respiratornim putem. To je pretežno bolest pluća, međutim prouzrokovač se može proširiti i na druge organe kada dovodi do vanplućnih oblika bolesti. Iako se,prema procenama Svetske zdravstvene organizacije (SZO),više od 10 miliona novih slučajeva aktivne TB još uvek prijavljuje na godišnjem nivou i više od milion ljudi umre od ove bolesti, većina inficiranih ne razvija aktivni oblik bolesti. Procenjuje se da je jedna četvrtina svetske populacije inficirana sa M. tuberculosis, da je bez simptoma i da je to populacija koja ima latentnu TB infekciju. Većina osoba inficiranih bacilom tuberkuloze će kontrolisati latentnu infekciju, dok će 5 do 10% razviti aktivnu bolest tokom svog života.

Notifikaciona stopa tuberkuloze u Republici Srbiji poslednjih godina beleži kontinuiran pad, sa 37 na 100.000 u 2003. godini, na 11 na 100.000 u 2017. godini, zahvaljujući programskoj zdravstvenoj zaštiti zasnovanoj na Strategijama Svetske zdravstvene organizacije ("STOP TB" i "END TB").Velike razlike u učestalosti su uočene među okruzima: najniže stope zabeležene su na severu, dok su najviše zabeležene u jugozapadnim delovima zemlje.

Prema legislativi Republike Srbije u oblasti zaraznih bolesti, prijavljivanje latentne infekcije bacilom tuberkuloze nije obavezno, obavezno je prijavljivanje aktivne bolesti u skladu sa definicijom slučaja. Procenjuje se da je u 13,5% populacije naše zemlje inficirano bacilom tuberkuloze, što iznosi nešto manje od milion stanovnika.Prema kalendaru imunizacije, BCG (Bacille Calmette Guerin) vakcina je obavezna i daje se novorođenčadi u jednoj dozi. Obuhvat vakcinacijom je visok, i unazad 10 godina se kreće od 97-98% od ukupnog broja živorođene dece.

Nastavak napretka u kontroli ove bolesti na globalnom nivou i sveobuhvatan zadatak eliminacije tuberkuloze kao javno zdravstvenog problema u grupi zemalja sa niskom stopom tuberkuloze, kojoj Republika Srbija pripada, podrazumeva dalje širenje obima i dometa dijagnostičko terapijskih intervencija koje uključuju i dijagnostiku latentne TB infekcije i prevenciju aktivne tuberkuloze.

IMUNSKI ODGOVOR NA INFEKCIJU PLUĆA *M. TUBERCULOSIS*

Veliki broj osoba u opštoj populaciji je inficiran bakterijom *M. tuberculosis*, ali na sreću relativno mali broj razvija aktivan oblik infekcije. Kod većine inficiranih, imunski sistem uspešno kontroliše replikaciju *M. tuberculosis* tako da infekcija nije klinički manifestna. Generalni stav je da učestalost i dužina ekspozicije virulentnim sojevima *M. tuberculosis* povećava rizik od oboljevanja. Ipak pojedine osobe se ne razboljevaju, čak kod njih ni klinički, ni radiološki, ni laboratorijski ne može da se dokaže infekcija, jer se mehanizmima urođene i adaptivne imunosti uspešno odupiru nastanku bolesti. Kontrolu infekcije sprovode sprovode ćelije urođene i adaptivne imunosti, a među njima su najvažniji makrofagi i $CD4^+$ pomoćnički T-limfociti.

Uloga faktora urođene imunosti

Prvu barijeru prodoru *M. tuberculosis* predstavljaju mukus i pokreti trepljastog epitela koji se suprotstavljaju prodoru aerosola koji sadrži bakterije u donje partije respiratornog trakta. Ukoliko *M. tuberculosis* prodre u alveole, alveolarni makrofagi mogu da ih fagocituju, a nakon prepoznavanja molekulskih obrazaca patogena, i pravovremene aktivacije i ubiju. Ubijanje se odigrava u kiseloj sredini fagolizozoma, organele čiji nastanak zavisi od fuzije fagozoma u kome se nalazi bakterija, i lizozoma, pomoću reaktivnih kiseoničnih oblika, azotnih oksida i antimikrobnih peptida. *M. tuberculosis* aktivno ometa sazrevanje fagozoma, što bakteriji može da omogući preživljavanje, ali i da pokrene proces nastanka autofagozoma. Bakterija može da ometa spajanje fagozoma ili autofagozoma i lizozoma sekretujući peptid koji se naziva ESAT-6, koji takođe omogućava bakteriji

izlazak iz fagozoma u citoplazmu. Ulazak bakterija u citoplazmu aktiviše nastanak inflamazoma, što aktiviše kaspaze i može da indukuje apoptozu ćelije i prevođenje proIL-1 i proIL-18 u njihove aktivne oblike i njihovu sekreciju. Aktivisani makrofag pored toga sekretuje i druge citokine koji izazivaju zapaljenje, što ima korisne efekte u smislu privlačenja ćelija koje mogu da pomognu u eliminaciji *M. tuberculosis*, ali i da ošteti tkivo pluća. Pomoć makrofagima mogu da pruže neutrofili koji izbacivanjem jedarnog i drugog intracelularnog sadržaja čine mreže ili zamke u koje se upliću bakterije. Iz tih zamki makrofagi mogu da preuzimaju molekule koje potom koriste za ubijanje fagocitovanih bakterija. Sa druge strane, sadržaj koji izbacuju neutrofili može da izazove i oštećenje tkiva, a sami zaraženi neutrofili mogu da doprinesu rasejavanju infekcije. Efektorske ćelije (makrofagi i neutrofili) koje su fagocitovale *M. tuberculosis*, umiru nekrozom ili apoptozom. Nekroza omogućava bakterijama da zaraze druge ćelije. U slučaju apoptoze, ćeliju koja je fagocitovala *M. tuberculosis* može da fagocituje drugi makrofag procesom koji se naziva eferocitoza. Takođe i dendritske ćelije mogu da fagocituju *M. tuberculosis*, ali i apoptotične ćelije koje sadrže te bakterije, i da zatim limfnim sudovima odnesu u drenirajuće limfne čvorove. Tamo, dendritske ćelije prikazuju peptide nastale razgradnjom proteina *M. tuberculosis* naivnim $CD4^+$ i $CD8^+$ T-limfocitima, komponentama adaptivne imunosti što ih čini važnom sponom između urođene i adaptivne imunosti.

Uloga faktora adaptivne imunosti

Adaptivna imunost u infekcijama se manifestuje kada urođena imunost ne može dovoljno brzo, ili ne može uopšte da eliminiše patogene. Ključnu ulogu u imunskom odgovoru na infekciju *M. tuberculosis* imaju $CD4^+$ T-limfociti ali se od nedavno velika pažnja poklanja ulogama $CD8^+$ T-limfocita, drugih subpopulacija T-limfocita, pa čak i B-limfocita. Nakon prepoznavanja antigena *M. tuberculosis* $CD4^+$ T-limfociti se diferentuju u Th1 ćelije i sekretuju IFN-γ. Taj citokin je ključan za kontrolu infekcije jer pojačava sposobnost makrofaga da fagocituju, ubijaju i prikazuju peptide *M. tuberculosis* T-limfocitima na mestima infekcije. Uloga IFN-γ u odbrani od infekcije ipak nije sasvim jasna. Čini se da je važan za održavanje latencije i da njegov nedostatak olakšava progresiju bolesti. Međutim nije jasno da li je IFN-γ koga mogu da produkuju i ćelije urođene imunosti, npr. NK ćelije neophodan u ranom odgovoru na infekciju. T-limfociti osoba koje su otporne na infekciju uprkos dokazanim ponovljenim ekspozicijama *M. tuberculosis* (rezisteri) ne proizvode IFN-γ nakon *in vitro* stimulacije antigenima te bakterije. Čak, suprotno očekivanjima, postoje podaci koji ukazuju da IL-10, citokin koji poništava većinu efekata IFN-γ, na neki način pomaže ranom uklanjanju *M. tuberculosis* nakon prodora u respiratorni trakt. Pokazano je da je među rezisterima više osoba sa genotipovima *IL10* koji su udruženi sa najvišom produkcijom tog citokina, nego kod osoba sa latentnom ili aktivnom tuberkulozom.

Uloga $CD8^+$ T-limfocita je manje jasna. Definitivno je pokazano da nakon infekcije kod ljudi nastaju $CD8^+$ T-limfociti specifični za antigene *M. tuberculosis*. Te ćelije sekretuju IFN-γ koji povećava sposobnost makrofaga da ubijaju fagocitovane bakterije, ali mogu i da indukuju apoptozu tih ćelija mehanizmima kao što su angažovanje receptora smrti (Fas, TNFR) ili probijanjem membrane makrofaga perforinom. Pored toga, sekrecijom granulolizina mogu da direktno ubiju fagocitovane bakterije.

Pored peptida, T-limfociti mogu da prepoznaju i lipidne antigene *M. tuberculosis* pomoću šarolike populacije ćelija u koju spadaju γδ T-limfociti i mukozni T-limfociti sa invarijatnim receptorom. Te ćelije sekretuju protektivne citokine i ubijaju zaražene ćelije, a njihovo postojanje je nezavisno od postojanja klasičnih T-limfocita specifičnih za antigene *M. tuberculosis*.

Uloga B-limfocita i humoralnog imunskog odgovora u zaštiti od *M. tuberculosis* još je manje jasna. Antitela specifična za antigene *M. tuberculosis* koje sekretuju B-limfociti i plazmociti mogu da usmere fagocite na te bakterije, fagocitoza opsonizovanih bakterija može da pojača sekreciju proinflamatornih citokina i ubrza apoptozu inficiranih fagocita ili ih učini metama za druge ćelije

urođene imunosti npr. NK ćelije. Pored toga B-limfociti sekrecijom citokina npr. IL-10 mogu da utiču na neto dejstva IFN-γ i proinflamatornih citokina.

Nastanak granuloma

Svaka od pomenutih ćelija ima određenu ulogu u eliminaciji *M. tuberculosis* koje su prodrle u organizam. Međutim njihova dejstva nisu individualna i izolovana već su precizno prostorno i vremenski koordinisana kako bi se uspešno ograničilo širenje bakterija i omogućila njihova eliminacija. U odgovoru na infekciju nastaje formacija koja se naziva granulom, organizovana struktura koja se sastoji od više tipova ćelija. U centru granuloma se nalaze makrofagi koji su fagocitovali bakterije koji se često stapaju u džinovske multijedarne ćelije ili od njih nastaju epiteloidne ćelije. Oko njih se nalaze druge ćelije adaptivne i urođene imunosti, kao što su malobrojni $CD4^+$ i $CD8^+$ T-limfociti, neklasični T-limfociti, plazma ćelije i B-limfociti ali i NK ćelije, neutrofili i dendritske ćelije. Cela struktura okružena je fibroblastima koji učestvuju u stvaranju fibrozne čaure oko mesta infekcije, što sprečava širenje bakterija. U zavisnosti od uspešnosti odgovora domaćina granulom može da bude kompaktan i izražene celularnosti sa malim brojem dormantnih bakterija, i nekrotičan, ponekad kazeozan, u kome se nalazi veliki broj bakterija koje se aktivno replikuju. Čaura takvog granuloma može da popusti i to omogućava diseminaciju infekcije. Deponovanjem kalcijuma u acelularnu nekrotičnu masu granulom može da kalcifikuje, što se ponekada dešava kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom.

Imunski odgobor na infekciju *M. tuberculosis* je veoma složen i zavisi od genetskih karakteristika same bakterije, genetskih karakteristika pacijenta, uslova u kojima se takav susret događa, i naročito od učestalosti i dužine izloženosti. Komunikacija između ćelija koje sprečavaju nastanak aktivne tuberkuloze je precizna i fino podešena, ali se menja pod uticajem ishrane, životnog stila, komorbiditeta i primene lekova, među kojima najveći značaj imaju lekovi protiv tuberkuloze i lekovi koji se koriste za supresiju imunskog odgovora.

ZNAČAJ PROBLEMA

Latentna tuberkuloza (LTBI) se definiše kao stanje perzistentnog imunog odgovora na stimulaciju antigenima *Mycobacteriuma tuberculosis* ali bez znaka klinički manifestne tuberkuloze.

Kako ne postoji tzv. "zlatni standard" za dijagnostiku LTBI to globalna težina problema i nije sasvim decidirano definisana, međutim smatra se da je jedna četvrtina svetske populacije inficirana *Mycobacteriumom tuberculosis* kao i da velika većina nema znake i simptome aktivne bolesti, niti je zarazna za druge, mada njihov rizik od oboljevanja od aktivne tuberkuloze postoji.

Studije su potvrdile da će se oko 5-10% inficiranih *M.tuberculosis* razboleti nekada tokog svoga života od aktivne TB, najčešće tokom prvih 5 godina posle inicijalne infekcije. Rizik od razvoja aktivne bolesti zavisi od mnogo faktora a najpre od imunološkog statusa osobe.

Prevencija aktivne TB kroz detekciju LTBI i hemioprofilaksu je osnovna komponenta Strategije SZO za eliminaciju TB kao javnozdravstvenog problema - End TB Strategy.

Efikasnost trenutno postojećih terapijskih režima kreće se od 60%-90%. Potencijalni benefit potrebno je pažljivo proceniti obzirom na rizik od neželjenih efekata terapije.

Nemoguće je sprovoditi masovna populaciona ispitivanja na LTBI iz ekonomskih I tehničkih razloga.

Za osobe koje pripadaju rizičnim grupama za razvoj aktivne bolesti uz predhodno prisutnu latentnu infekciju benefit od testiranja na LTBI je neprocenjiv.

Kontrola LTBI podrazumeva čitav paket složenih mera od otkrivanja I testiranja osoba sa rizikom od oboljevanja,preko terapije LTBI, praćenja potencijalnih neželjenih efekata i evaluacije čitavog ovog procesa, čime se rizik od oboljevanja od aktivne TB definitivno smanjuje.

OTKRIVANJE OSOBA SA POVIŠENIM RIZIKOM ZA OBOLJEVANJE OD TUBERKULOZE

Generalno gledano, osobe sa povišenim rizikom za oboljevanje od tuberkuloze spadaju u dve kategorije:

1 Oni koji imaju povišenu ekspoziciju bacilu tuberkuloze.
2 Oni koji imaju klinička stanja ili druge faktore koji olakšavaju prelaz latentnog u aktivan oblik tuberkuloze.

1. U osobe koje su imaju povišenu ekspoziciju tuberkulozi spadaju:

- Osobe koje znaju da su imale kontakt sa osobom koja je u infektivnoj fazi bolesti
- Osobe koje su imigrirale iz zemlje u kojoj je tuberkuloza endemska bolest
- Osobe koje rade na radnim mestima ili žive u sredinama gde je veća verovatnoća od oboljevanja od tuberkuloze kao što su bolnice gde se bolesnici sa tuberkulozom, prihvatilišta za beskućnike, popravni domovi, zatvori, staračke domovi ili ustanove za osobe obolele od HIV/ AIDS-a.

2. Pod rizikom su i osobe sa posebnim zdravstvenim stanjima ili drugim faktorima koji olakšavaju prelazak latentnog u aktivan oblik bolesti:

- HIV infekcija
- Intravenska upotreba narkotika
- Radiografski nalaz prethodno zalečenog tuberkuloznog procesa
- Smanjena telesna masa (10% ispod prosečne za uzrast i pol)
- Druga medicinska stanja:
  - silikoza
  - dijabetes melitus
  - hronična bubrežna slabost ili osobe na hemodijalizi
  - gastrektomija
  - jejunoilealni bajpas
  - transplantacija
  - maligniteti glave ili vrata
  - stanja koja zahtevaju dugotrajnu upotrebu kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih lekova kao što je TNFα antagonisti.
- Skorašnji pozitivni nalaz tuberkulinskog kožnog testa (osoba koja ima kožnu reakciju jednaku ili veću od 10mm u periodu od 2 godine).
- Deca mlađa od 5 godina sa pozitivnim testom na tuberkulozu

Centar za kontrolu i prevenciju zaraznih bolesti (CDC) preporučuje testiranje populacija koji imaju povišen rizik od tuberkulozne infekcije.

IDENTIFIKACIJA OSOBA U POSEBNIM RIZIČNIM POPULACIJAMA NA LTBI I TERAPIJA

A. Odrasli, adolescent I deca HIV (+)pozitivni

Odrasli, adolescenti i deca HIV+ sa pozitivnim PPD testom ili nepoznatom PPD reakcijom a koja nemaju simptome aktivne TB potrebno je da prime preventivnu terapiju za TB kao deo mera u sklopu kontrole HIV infekcije.

Ove osobe bi trebalo lečiti bez obzira na stepen imunosupresije kao i na antiretroviralnu terapiju (ART); takođe terapiju treba dati u slučaju da je osoba predhodno, pre HIV infekcije, lečena od TB kao I trudnicama.
Deca< 12 meseci HIV+ koja su u kontaktu sa TB I koja se ispituju na TB infekciju potrebno je da prime 6 mesečni preventivni tretman izonijazidom (INH) – izonijasid preventive treatment IPT.

Deca≥ 12 meseci HIV+ koja nemaju aktivnu TB, što je utvrđeno posle skrininga odnosno proverom simptoma, i koja nisu bila u kontaktu sa osobom obolelom od aktivne TB, preporučuje se da prime 6 mesečni IPTu sklopu mera za kontrolu i prevenciju HIV infekcije ukoliko žive u okruženju sa visokom prevalencom TB.

Sva deca sa HIV infekcijom koja su uspešno završila lečenje aktivne TB potrebno je nastave sa dodatnom terapijom INH sledećih 6 meseci.

B. HIV (-) negativni kontakti u domaćinstvu

HIV-negativne osobe – deca< 5 godina koja su u domaćinstvu u kontaktu sa osobama sa bakteriološki potvrđenom plućnom TB a isključena je aktivna TB, potrebno je da prime preventivnu terapiju za TB.

U zemljama sa *niskom incidencijom TB* odrasle, adolescente i decu koja žive u domaćinstvu sa osobama sa bakteriološki potvrđenom plućnom TB a isključena je aktivna TB, potrebno je sistematski testirati na LTBI I lečiti kada je test pozitivan.

U zemljama sa *visokom incidencom TB* deca preko ≥ 5 godina, adolescenti I odrasli koji žive u domaćinstvu sa bakteriološki potvrđenom plućnom TB a isključena je aktivna TB posle detaljnog kliničkog ispitivanja na LTBI mogu dobiti preventivnu terapiju.

C. **Ostale osobe HIV (-) negativne**

Bolesnici koji započinju anti-TNF terapiju, bolesnici na dijalizi ili bolesnici koji se pripremaju za transplantaciju organa ili kostne srži, kao i bolesnici sa silikozom trebalo bi da budu testirani na LTBI.

U zemljama sa *niskom incidencom* TB, ispitivanje na LTBI treba razmotriti u populaciji zatvorenika, zdravstvenih radnika, imigranata iz zemalja sa visokom incidencom TB, beskućnika i narkomana.
Sistematsko testiranje na LTBI ne preporučuje se kod osoba sa dijabetesom, alkoholičara, pušača i podhranjenih izuzev ako ne spadaju u jednu od već navedenih kategorija.

DIFERENCIJACIJA IZMEĐU LATENTNE I AKTIVNE TUBERKULOZE

Pre svega neophodno je otkriti da li se radi o osobi koja ima aktivnu bolest ili osobi koja je samo inficirana M. tuberculosis ali nije bolesna. Osnovne razlike između ove dve grupe osoba prikazane su u ***Tabeli 1***.
Odrasli i adolescenti sa HIV infekcijom treba da prođu skrining za TB prema kliničkom algoritmu.Oni bez simptoma kašlja, temperature, gubitka na težini ili noćnog znojenja verovatno da nemaju aktivnu TB ali im je potrebna prventivna terapija u zavisnosti od njihovog ART statusa.
Radiografija grudnog koša potrebna je osobama sa HIV infekcijom na ART a preventivnu terapiju je potrebno sprovesti kod osoba sa patološkim nalazom na radiografiji grudnog koša.

Odrasli i adolescenti sa HIV infekcijom koji su sproveli skrining na aktivnu TB prema kliničkom algoritmu i koji imaju simptome kao što su kašalj, temperature, gubitak na težini I noćno znojenje mogućno je da imaju aktivnu TB. Kod njih bi se ispitivanje moralo usmeriti u smislu dijagnostike aktivne TB ili bilo koje druge bolesti sa sličnim simptomima.

Odojčad i deca sa HIV infekcijom koja ne napreduju adekvatno, nemaju očekivani dobitak na telesnoj težini, ili imaju temperature, groznicu, kašalj ili podatak o kontaktu sa osobom obolelom od TB potrebno je ispitati u smislu aktivne bolesti. Ukoliko je ovo ispitivanje negativno, potrebno je razmotriti preventivnu terapiju u zavisnosti od njihovog uzrasta.

Odsustvo bilo kog simptoma kao I odsustvo patološkog nalaza na radiografiji grudnog koša može biti dokaz odsustva aktivne TB među HIV negativnim kontaktima uzrasta ≥ 5 godina kao i u drugim rizičnim grupama pre sprovođenja preventivne terapije.

Tabela 1: Diferencijacija između latentne i aktivne tuberkuloze

Latentna tuberkuloza	**Aktivna bolest**
Bez simptoma ili fizikalnog nalaza koji upućuje na tuberkulozu	Prisutan je jedan ili više od sledećih simptoma: povišena telesna temperatura, kašalj, bol u grudima, gubitak na težini, noćno znojenje, hemoptizije, malaksalost, smanjen apetit
Tuberkulinski ili IGRA test:najčešće pozitivan	Tuberkulinski ili IGRA test: najčešće pozitivan
Rendgen snimak grudnog koša je obično normalan	Rendgen simak grudnog koša je obično patološki. Ipak, nalaz može biti i normalan kod osoba sa prisutnom imunosupresijom ili ekstrapulmonalnim oblicima bolesti.
Direktna mikroskopija i kulture su negativne	Direktna mikroskopija ili kulture su obično pozitivne. Ipak, u ekstrapulmonalnim ili početnim pulmonalnim stadijumima bolesti ovi nalazi mogu biti negativni.
Ne može inficirati druge	Mogu inficirati druge
Treba razmotriti lečenje kako bi se prevenirala aktivna forma	Obavezno lečenje

ALGORITMI ZA ISKLJUČIVANJE AKTIVNE TUBERKULOZE U POSEBNIM POPULACIJAMA

Prikazaćemo preporučene algoritme za isključivanje aktivne tuberkuloze a potom i predloge za preventivnu terapiju.

Svi algoritmi – prilozi su preuzeti i adaptirani iz "Vodiča SZO za latentnu tuberkulozu iz 2018. (World Health Organization (2018). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization).

A. Odrasli i adolescenti sa HIV infekcijom

Odrasli i adolescenti oboleli od HIV-a bi trebalo da budu ispitani za tuberkulozu poštujući klinički algoritam.

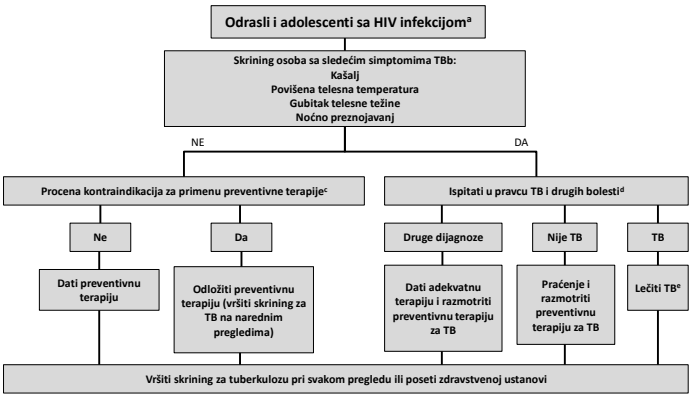
Osobe koje ne pokazuju simptome kao što su kašalj, povišena telesna temperatura, gubitak telesne težine ili noćno preznojavanje imaju malu verovatnoću da imaju aktivnu tuberkulozi, te im treba predložiti preventivni tretman, bez obzira na primenu antiretroviralne terapije (ART).

Radiografija grudnog koša može biti urađena osobama sa HIV-om na antiretroviralnoj terapijii, ukoliko je nalaz normalan, može im se dati preventivan tretman.

Odrasli i adolescenti oboleli od HIV-a koji su podvrgnuti skriningu za tuberkulozu, a prijavljuju simptome kao što su kašalj, povišena telesna temperatura, gubitak telesne težine ili noćno preznojavanje, mogu imati aktivan oblik tuberkuloze i treba ih ispitati u pravcu tuberkuloze ili drugih bolesti koje daju sličnu simptomatologiju.

Napomena: Radiografija grudnog koša ne bi trebalo da budepreduslov za otpočinjanje preventivne terapije.

Prilog 1. Algoritam za skrining tuberkuloze kod odraslih i adolescenata sa HIV infekcijom



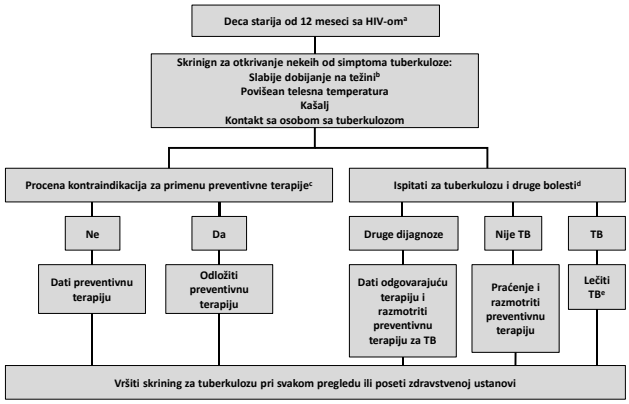
a. Primenu antiretroviralne terapije treba uzeti u razmatranje kod svih odlaslih i adolescenata sa HIV infekcijom. Mere za kontrolu infekcija treba da buduprioritet, smanjujući tako rizik za transmisiju *M.tuberculosis* u svim okruženjima gde se obavlja zdravstvena delatnost.
b. Radiografija grudnog koša se može uraditi, ukoliko je dostupna, posebno kod osoba sa HIV infekcijom na antiretroviralnoj terapiji, ali nije potrebno za kvalifikaciju na TBC i ne-TBC grupe. U okruženju sa visokom prevalencijom HIV-a i visokom prevalencijom tuberkuloze kod obolelih od HIV-a (npr. preko 10%), prednost treba dati drugim senzitivnijim metodama.
c. Kontraindikacije su: aktivni hepatitis (akutni ili hronični), konzumiranje alkohola i simptomi periferne neuropatije. Trudnoća i pozitivna lična anamneza na tuberkulozu se ne smatraju kontraindikacijom za primenu preventivne terapije. Testiranje na latentnu tuberkulozu nije neophodno za otpočinjanje preventivne terapije, ali se savetuje da se ipak izvede u sklopu skrininga za tuberkulozu.
d. Xpert MTB/RIF test se treba koristiti za inicijalnu dijagnozu tuberkuloze. Detaljniji algoritmi za dijagnostiku tuberkuloze kod obolelih od HIV-a su dostupni u smernicama Svetske zdravstvene organizacije (WHO) za primenu antiretroviralnih lekova u lečenju i prevenciji HIV infekcije (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf).
e. Nakon završetka lečenja aktivne bolesti, nastaviti dotadašnji skrining za tuberkulozu

B. Deca sa HIV infekcijom

Bebe i decu sa HIV infekcijom koja imaju smanjen dobitak na telesnoj težini, povišenu telesnu temperaturu ili kašalj ili koja su bila u kontaktu sa obolelima od tuberkuloze trebalo bitispitati u pravcu tuberkuloze ili drugih bolesti koje mogu imati sličnu simptomatologiju. Ukoliko se ne dokaže tuberkuloza, ovoj deci bi trebalo dati preventivnu terapiju, nezavisno od uzrasta.

Deci mlađoj od godinu dana bi trebalo dati preventivnu terapiju jedino ukoliko su bila u kontaktu sa obolelima od tuberkuloze, a aktivna tuberkuloza je isključena tokom dijagnostike.

Prilog 2. Algoritam za skrining za tuberkulozu kod dece starije od godinu dana sa HIV-om

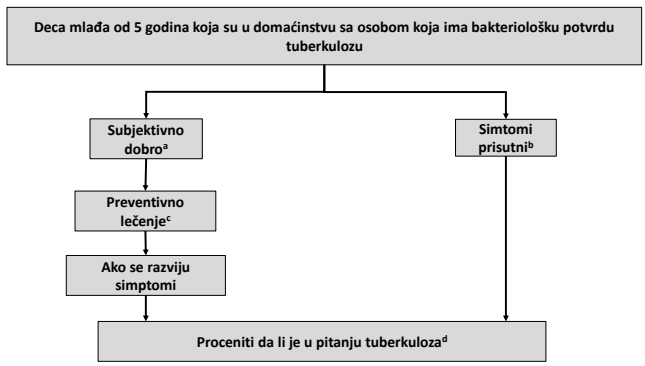


a. Kod dece mlađe od godinu dana, koja su imala kontakt sa obolelima od tuberkuloze, treba dati preventivnu terapiju.
b. Pod slabijim dobijanjem na telesnoj težini se smatra gubitak na težini, izuzetno smanjena telesna masa u odnosu na uzrast (ispod 3 SD u odnosu na uzrast), ili potrhranjenost (ispod 2 SD u odnosu na uzrast), dokazan gubitak telesne težine (više od 5%) u odnosu na prethodnu kontrolu ili zaravnjenje krive rasta.
c. Kontraindikacije podrazumevaju aktivni hepatitis (akutni ili hronični) i simptome periferne neuropatije. Pozitivna lična anamneza na tuberkulozu se ne smatra kontraindikacijom za otpočinjanje preventivne terapije. Testiranje na latentnu tuberkulozu nije neophodno za otpočinjanje preventivne terapije, ali se savetuje da se ipak izvede u sklopu skrininga za tuberkulozu.
d. Xpert MTB/RIF test se treba koristiti za inicijalnu dijagnozu tuberkuloze. Detaljniji algoritmi za dijagnostiku tuberkuloze kod obolelih od HIV-a su dostupni u smernicama Svetske zdravstvene organizacije (WHO) za primenu antiretroviralnih lekova u lečenju i prevenciji HIV infekcije (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)
e. Nakon završetka lečenja aktivne bolesti, nastaviti dotadašnji skrining za tuberkulozu.

C. HIV-negativna odojčad, deca i odrasli u domaćinstvu sa osobom obolelom od plućne TB

HIV-negativa odojčad I deca < 5 godina

Prilog 3. Algoritam za skrining HIV negativne dece mlađe od 5 godina koje u domaćinstvu imaju kontakt sa osobama obolelim od tuberkuloze

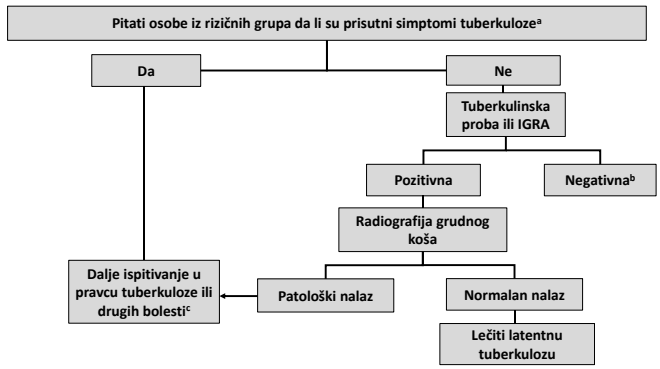


a. Deca moraju biti bez simptomada bi se smatrala subjektivno dobro.
b. Najčešći simptomi vezani za tuberkulozu su: kašalj, povišena telesna temperatura, gubitak apetita/anoreksija, gubitak telesne težine/sporije napredovanje, zamor, smanjena dnevna aktivnost. Svetska zdravstvena organizacija (www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/).

c. Izoniazid 10mg/kg (7-15mg/kg) dnevno narednih 6 meseci. Tromesečni nedeljni režim rifapentina i izoniazidaili tromesečni dnevni režim.
d. Ukoliko se postavi dijagnoza tuberkuloze, otpočeti lečenje po nacionalnim preporukama za lečenje tuberkuloze. Ukoliko je isključena dijagnoza tuberkuloze, treba razmotriti primenu preventivne terapije kod deteta.

D. Ciljana dijagnostika i lečenje latentne TB i isključivanje aktivne TB kod HIV negativnih osoba starijih od 5 godina sa kontaktom u domaćinstvu sa obolelima od TB i druge populacije u riziku

Prilog 4. Algoritam za ciljanu dijagnostiku i lečenje latentne TB i isključivanje aktivne TB kod HIV negativnih osoba starijih od 5 godina sa kontaktom u domaćinstvu sa obolelima od TB i druge populacije u riziku



a. .Bilo koji simptom aktivne tuberkuloze: hemoptizije, povišena telesna temperatura, noćno preznojavanje, gubitak na telesnoj težini, bol u grudima, nedostatak daha, zamaranje. Test na HIV se može predložiti, u zavisnosti od nacionalnih ili lokalnih preporuka ili kliničke odluke lekara. Isto tako, u ovom stadijumu se može učiniti i radiografija grudnog koša.
b. Osobe kojima nije indikovana terapija za latentnu tuberkulozu trebaju biti informisani o tuberkulozi, uključujući i značaj hitnog javljanja ukoliko primete neke od simptoma tuberkuloze.
c. Za otkrivanje tuberkuloze treba pratiti nacionalne smernice. Osobe kod kojih je isključena tuberkuloza nakon dijagnostike (uključujući i one sa radiološkim lezijama) trebaju biti uzeti u razmatranje za davanje terapije za latentnu tuberkulozu

METODE ZA DIJAGNOSTIKU LTBI

Danas korišćeni testovi nažalost nisu u stanju da u potpunosti razdvoje postojanje LTBI od aktivne TB kada govorimo o pojedinačnoj primeni testova, međutim kompletan skrining bolesnika na anti TNF terapiji u smislu aktivne TB a još pre u smislu LTBI podrazumeva mnogo više od primene pojedinačnog testa, tako da ćemo postupke za skrining ove populacije bolesnika izneti detaljno.

Od testova za dijagnostiku TB infekcije najčešće i rutinski korišćeni su:

- PPD
- IGRA testovi (Interferon-γ Release Assay):
  - QuantiFERON®-TB Gold
  - QuantiFERON®-TB Gold-IT (In-Tube)
  - T-SPOT®.TB

1. Tuberkulinski kožni test (PPD)

PPD se koristi u proceni da li je osoba inficirana *M.tuberculosis.* Ako je osoba inficirana, reakcija kasne preosetljivosti se može otkriti 2 do 8 nedelja pose infekcije. Test se izvodi tako što se intradermalno Manitoux tehnikom ubrizgava 0.1ml rastvora 5 pročićenih proteinskih derivata tuberkuloze (PPD). Čitanje i interpretacija rezultata se izvodi 72 sata od aplikacije rastvora.

- Potrebno je osposobljavanje medicinskog osoblja za pravilnoizvođenje i tumačenje testa.
- PPD ne bi trebalo izvoditi kod osoba koje imaju medicinsku dokumentaciju ili prethodno pozitivan test ili su lečeni od tuberkuloze.
- Oboleli ili njihova porodica ne treba da očitavaju rezultate; očitanje treba da rade osposobljeno osoblje.
- Interpretacija rezultata testa je ista kao i kod BCG vakcine, pošto većina BCG interreacije vremenom slabi.
- PPD koji nije izmeren i čija induracija nije izmerena u milimetrima se mora ponoviti.

Testiranje na LTBI

- Nova preporuka za testiranje na LTBI jeste korišćenje bilo tuberkulinskog kožnog testa (PPD) ili interferon-gamma release assay (IGRA)
- LTBI testovi PPD ili IGRA nisu neophodni pred započinjanje preventivnog tretmana kod osoba sa HIV infekcijom ili kod dece koja žive u domaćinstvu sa bolesnikom od aktivne TB < 5 godina. Ovde preventivnu terapiju treba početi odmah.

- **Klasifikacija reakcija tuberkulinskog kožnog testa**

Interpretacija testa se bazira na dijametru kožne reakcije u milimetrima, riziku od oboljevanja ili riziku od progresije bolesti, ukoliko su već inficirani.

Tabela 2. Interpretacija tuberkulinskog kožnog testa

Reakcija od **≥5mm** se smatra pozitivnom kod · HIV inficiranih osoba · Osobe koja je imala skorašnji kontakt sa osobom obolelom od aktivne tuberkuloze · Osobe sa fibroznim promenama na rendgenu grudnog koša koje odgovaraju prethodnoj tuberkulozi · Osobe sa transplantacijom i druge imunosuprimirane osobe (uključujući i osobe koje uzimaju ≥15mg/ dnevno pronizona u trajanju od najmanje mesec dana ili osobe koje koriste TNF-α antagoniste)
Reakcija od **≥10mm** se smatra pozitivnom kod · Osoba koje su doputovale u SAD (u zadnjih 5 godina) iz rizičnih oblasti · Intravenskih korisnika narkotika · Stanovnika ili zaposlenih u sredinama sa povišenim rizikom (zatvori, popravni domovi, bolnice i drugi zdravstveni objekti, stambeni objekti za obolele od HIV/AIDS, prihvatilišta za beskućnike) · Zaposlenih u mikrobakteriološkim laboratorijama · Osoba sa kliničkim stanjima koje povećavaju rizik od tuberkuloze · Dece mlađe od 5 godina · Dece i adolescenata koji su bili izloženi odraslim osobama iz gorepomenutih sredina sa povišenim rizikom
Reakcija od **≥15mm** se smatra pozitivnom kod · Osoba bez poznatih faktora rizika za tuberkulozu *** Iako se ovo testiranje treba sprovoditi samo među populacijama u riziku, pojedinci mogu biti testirani u sklopu sistematskih pregleda. CDC i ATS ne preporučuju testiranje bez sagledavanja kliničke slike i faktora rizika.

2. Interferon gama releasing assay (IGRA)

IGRA testovi se koristi za proveru da li je osoba inficirana *M.tuberculosis* mereći imuni odgovor na tuberkulozne proteine u krvi. Uzorak krvi se meša sa peptidima koji simuliraju antigene tuberkuloze. Ukoliko je osoba inficirana tuberkulozom, bela krvna zrnca će prepoznati antigene i osloboditi interferon gama (INFγ); rezultat se očitava određivanjem titra interferona

- **Prednosti IGRA testa su sledeće:**
  - Dovoljna je jedna poseta pacijenta za izvođenje testa.
  - Ne izaziva buster fenomene.
  - Na rezultat ne utiče procena stručnog lica.
  - Rezultati su dostupni u roku od 24 sata.
  - Na rezultat ne utiče BCG i većina mikobakterija iz okoline.
- **Ograničenja IGRA su sledeća:**
  - Uzorak krvi mora biti obrađen između 8 i 30 sati.
  - Postoji malo podataka o validnosti testa kada se primeni u određenim grupama; deca mlađa od 5 godina, osobe koje su imale skorašnji kontakt sa tuberkulozom, imunokompromitovanim osobama i onima kod kojih se planira više uzastopnih primena testa.

Odabir testa za detekciju tuberkuloze

- IGRA se koriste kod:
  - Osobe kod kojih se očekuje niža komplijansa za primenu PPD (npr. beskućnici).
  - Osobe koje su primile BCG.
- PPD se koristi kod:
  - Dece mlađe od 5 godina.
- I IGRA i PPD se može koristiti kod svih ostalih grupa prilikom testiranja na latentnu tuberkulozu.

Rutinsko testiranje PPD i IGRA se ne preporučuje

Napomena: *Dostupnost i ekonomska pristupačnost odlučuje koji će test lekar da primeni. Ni PPD ni IGRA se ne mogu koristiti za otkrivanje akutne bolesti, niti se mogu koristiti kod odraslih za otkrivanje aktivne tuberkuloze.*

Osobe sa HIV infekcijom koji imaju pozitivan test za latentnu tuberkulozu imaju značajno veći benefit u odnosu na one koji imaju negativan test; testiranje za latentnu tuberkulozu može poslužiti za otkrivanje tih pojedinaca. Testiranje za latentnu tuberkulozu koristeći PPD ili IGRA nije neophodno za inicijalno preventivno lečenje ljudi koji imaju HIV ili dece mlađe od 5 godina koja su bila u kontaktu sa obolelima od tuberkuloze.

SITUACIJE KADA ISTOVREMENA PRIMENA PPD I IGRA MOŽE BITI OD KORISTI

Rutinska primena oba testa se ne preporučuje. Ipak, istovremena primena oba testa može biti korisna u sledećim situacijama:

- Ukoliko je inicijalni test negativan i:
  - Rizik za infekciju, progresiju bolesti i/ili lošu prognozu je visok (npr. HIV inficirani ili deca mlađa od 5 godina koji su bili u kontaktu sa osobom obolelom od aktivne tuberkuloze).
  - Postoji klinička sumnja za tuberkulozu (simptomi, znaci i/ili radiografski nalaz koji ukazuje na tuberkulozu) i potvrda tuberkulozne infekcije je potrebna.
  - Pozitivan nalaz drugog testa se uzima kao zaključak, jer se time povećava senzitivnost.

- Ukoliko je inicijalni test pozitivan i:
  - Dodatni dokazi infekcije su potrebni kako bi se pospešila saradnja pacijenata (npr. pacijent veruje da je PPD pozitivan zbog BCG vakcine).
  - Osoba ima nisku verovatnoću od oboljevanja i progresije bolesti. Ovim se isključuje mogućnost lažno pozitivnog rezultata prvog testa

Više negativnih rezultata ne može isključiti infekciju *M.tuberculosis*. Potrebno je smanjiti nepotrebno testiranje osoba koje imaju nizak rizik od infekcije. Odabir adekvatnog testa treba da obuhvati kontekst testiranja, dostupnost testa i cenu.

Primena I isplativost IGRA I PPD testova u zavisnosti je od njihove preciznosti.

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vakcina ima značajnu ulogu u redukciji specifičnosti PPD testa te na ovaj način nedvosmislenofavorizuje IGRA testove.
GDG Guideline Development Group (GDG) je stava da uticaj BCG vakcinacije na specifičnost PPD testa zavisi od tipa vakcine koja je korišećna, uzrasta u kome je vakcina učinjena kao i od broja primenjenih doza.
Kada je BCG dat na rođenju, kao što je slučaj u većini zemalja, ovo ima veoma ograničen uticaj na PPD specifičnost. To je razlog zašto GDG grupa zaključuje da zapravo podatak o BCG vakcinaciji ima ograničeni efekat na interpretaciju PPD testa kasnije tokom života.

Zato je neophodno naglasiti da BCG vakcinacija ne bi trebalo da određuje izbor testa za LTBI. IGRA testovi su značajno skuplji I tehnički kompleksniji u odnosu na PPD test.
Sama procedura je nešto kompleksnija.

IGRA testovi zahtevaju: venepunkciju (što nekada može biti i nešto teže, posebno kod male dece), opremljenost laboratorije, tehničku raspoloživost i skuplju opremu.
Nasuprot tome, činjenica je da zahtevaju samo jednu posetu lekaru (laboratoriji), mada za bolesnike može biti potrebna i druga poseta kako bi saznali rezultat.

PPD (kožni test) je značajno jeftiniji, može se izvesti bez posebne laboratorije i tehničke opremljenosti ali zahteva stručnost u plasiranju intradermalne injekcije, hladno mesto gde će se tuberkulin čuvati kao i neminovnu ponovnu posetu lekaru kako bi se rezultat pročitao.

POSEBNA STANJA VAŽNA PRILIKOM TESTIRANJA ZA TUBERKULOZU

BCG vakcina

U delovima sveta gde je tuberkuloza česta, BCG vakcina se koristi kako bi se sačuvala deca od ozbiljnih, po život opasnih, oblika bolesti, konkretno milijarne tuberkuloze i tuberkuloznog meningitisa. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) preporučuje primenu BCG vakcine u najranijem uzrastu u endemski ugroženim regionima. BCG se ne preporučuje u Sjedinjenim Američkim Državama.

Uticaj BCG na očitanje PPD kozni test često izaziva zabunu. PPD reakcija izazvana BCG u principu slabi sa vremenom, ali periodična kožna testiranja mogu produžiti reakciju kod vakcinisanih.
Osoba koja je vakcinisana može biti testirana i lečena od latentne tuberkuloze ukoliko ima pozitivnu reakciju na PPD. PPD reakcija se treba tumačiti u skladu sa datim preporukama, nezavisno od statusa vakcinacije.
IGRA testovi koriste specifične antigene tuberkuloze koji ne stupaju u interreakciju sa BCG, pa ne daju lažno pozitivne rezultate.

HIV infekcija

Rizik od prelaska latentne tuberkuloze u aktivnu bolest kod obolelih od HIV je 7 do 10% za svaku godinu koju osoba ima netretiranu latentnu tuberkulozu i HIV infekciju. Osobe koje imaju imaju latentnu tuberkulozu bez HIV infekcije imaju rizik od 10% za čitav život. Ovo znači da osobe sa netretiranom HIV infekcijom imaju deset puta veću šansu da im latentna tuberkuloza pređe u aktivan oblik u odnosu na one bez HIV infekcije. Ovaj rizik se može smanjiti primenom antiretroviralne terapije, ali nikad neće dostići nivo rizika kod osobe bez HIV infekcije.

Osobe sa HIV infekcijom bi trebalo da budu testirane na latentnu tuberkulozu čim saznaju da su HIV pozitivne. Negativni PPD ili IGRA test ne isključuju latentnu tuberkulozu, jer ove osobe mogu imati kompromitovanu sposobnost reakcije. HIV pozitivne osobe sa inicijalno negativnim PPD ili IGRA testom bi trebalo testirati na godišnjem nivou za tuberkulozu, kao i posle kontakta sa osobom obolelom od tuberkuloze. Prednosti testiranja odsustva imunog odgovora kod HIV pozitivnih osoba nisu pokazana, te se i ne savetuju.

Savetuje se ponavljanje PPD ili IGRA testa kod HIV pozitivnih osoba koje su na antiretroviralnoj terapiji, a koje su imale negativne rezultate ovih testova pre otpočinjanja terapije. Razlog leži u činjenici što primenom antiretroviralne terapije može doći do ponovnog uspostavljanja imunog odgovora.

Kontakt

- Ukoliko je postojao kontak sa osobom obolelom od aktivne tuberkuloze, ukoliko je PPD ili IGRA rezultat negativan, ponovno testiranje se treba sprovesti 8 do 10 nedelja nakon ekspozicije. Drugo testiranje treba da pokaže da li je došlo do infekcije, u slučaju da je inicijalno tesiranje učinjeno previše rano.
- Deca ispod 5 godina starosti i imunosuprimirane osobe sa negativnim PPD ili IGRA bi trebalo da urade rendgengrafiju grudnog koša. Ukoliko je nalaz normalan, treba otpočeti tretman za latentnu tuberkulozu i ponoviti PPD ili IGRA 8 do 10 nedelja po prestanku kontakta.
- Ukoliko je ponovljenji PPD ili IGRA test pozitivan, lečenje se nastavlja. Ukoliko je nalaz negativan, lečenje se u glavnom može obustaviti.

Napomena : *Ukoliko se ponavlja testiranje, trebalo bi svaki put ponoviti isti test.*

RAZVOJ TB INFEKCIJE KOD BOLESNIKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI

Primena imunosupresivne terapije, a verovatno i samo prisustvo sistemskih ili oboljenja imunog sistema uzrokovanih inflamacijom(immune-mediated inflamatory diseases-IMID) povećali su rizik od razvoja tuberkuloze (TB) kod ovih bolesnika. Posebno je terapija inhibitorima tumor necrosis faktora (TNF) značajno povećala oboljevanje od TB među bolesnicima koji se ovom metodom leče.

Prethodnih godina objavljen je veliki broj publikacija sa podacima iz randomizovanih kontrolisanih studija i nacionalnih registara koji su pratili dugoročnu efikasnost i bezbednost primene bioloških lekova u različitih IMID. Većina publikovanih studija ukazuje na povećanu učestalost TB infekcije u populaciji bolesnika na anti TNF terapiji u poređenju sa osnovnom populacijom. Najveći broj podataka postoji za primenu anti-TNF lekova obzirom da su najduže u kliničkoj upotrebi.

Važno je istaći da među anti TNF lekovima razlikujemo dve podgrupe:

a) monoklonska antitela koja se vezuju za TNF i nazivaju se–mabovima (infliximab, adalimumab) i
b) fuzione proteine (spoj između solubilnog receptora za TNF i konstantnog kraja IgG 1 antitela) koji se nazivaju - ceptovima (etanercept).

Uočeno je da postoji značajana razlika u riziku za razvoj TB infekcije u zavisnosti od vrste anti-TNF leka koji se primenjuje. Naime, primena etanercepta značajno je ređe udružena sa pojavom TB u odnosu na primenu mabova na prim. adalimumaba i infliximaba.

U priolog ovoj tvrdnji idu publikacije na osnovu podataka iz nekoliko najznačajnijih evropskih registara. Tako godišnji podaci britanskog registra saopštavaju učestalost TB od 144/100 000 pacijent -godina zaadalimumab, 136 /100 000 pacijent-godina za infliximab i svega svega 39 /100 000 pacijent-godina za etanercept.

Posebno visok rizik oboljevanja vezan je za upotrebu infliximaba, kod koga je stopa oboljevanja različita u zavisnosti od registra, odnosno zemlje ili populacije u kojoj su zabeleženi podaci. Najveći broj obolelih od TB infekcije među bolesnicima na anti TNF terapiji saopštava Korea, zatim Španija i Portugalija za infliximab. Ovako visoke stope oboljevanja bolesnika na anti TNF terapiji u navedenim krajevima sveta najverovatnije su posledica uopšteno visoke stope oboljevanja, odnosno postojanja latentne TB infekcije (LTBI) u ovim zemljama. Daleko niže stope oboljevanja saopštavaju SAD i Švedska takođeza infliximab, mada se mora napomenuti činjenica dasu obe zemlje sa niskom incidencom TB globalno.

TB infekcija nastaje vrlo brzo po početku terapije anti-TNF lekovima. Ovaj podatak jasno ukazuje da se verovatno radi o reaktivaciju latentne TB infekcije (LTBI). Za razliku od infliximaba, TB infekcija udružena sa entanerceptom može nastati i kasnije tokom njegove primene, a svega je 10% vezano za nastanak u okviru prvih 90 dana od početka terapije.

TB infekcija kod primene anti TNF terapije može biti pulmonalna i ekstrapulmonalna (diseminovana) TB infekcija već pri samoj svojoj prvoj pojavi. Velika većina ovih bolesnika ima podatke o već predhodno lečenoj TB infekciji što ponovo ukazuje na reaktivaciju LTBI. Ovo je upravo razlog da se detaljno sprovedu skrining metode za detekciju latentne TB infekcije kako bi se izbegla pojava klinički manifestnih oblika TB infekcije kod bolesnika kod kojih je indikovana primena bioloških lekova, a posebno anti TNF lekova.

Detaljni skrining kao i terapija LTBI pre započinjanja terapije biološkim anti TNF lekovima pokazala se kao veoma uspešan metod u smanjenju incidencije TB kod ovih bolesnika. Na žalost u nekim regionima sveta gde ovo nije u potpunosti prihvaćeno, incidencija i prevalencija TB među ovim bolesnicima je i dalje vrlo visoka. Odstupanje od metoda skrininga radi otkrivanja LTBI i prevencije TB dovelo je do 7 puta učestalije TB kod populacije bolesnika na anti TNF terapiji. Iz ovog se može zaključiti da bolesnici koji zbog prirode svoje osnovne imunološke bolesti moraju biti lečeni TNF inhibitorima imaju povećan rizik od razvoja tuberkuloze i to uglavnom mehanizmom reaktivacije latentne TB infekcije (LTBI).

POSEBNI ASPEKTI DIJAGNOSTIKE LTBI KOD BOLESNIKA NA IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI

PPD I IGRA testovi

Antigeni koje koristi PPD test uključuju i antigene prisutne u sojevima BCG vakcine. Upravo je ovo razlog za nedovoljnu pouzdanost kod besežiranih – vakcinisanih osoba. Poznato je da je u Srbiji BCG vakcinacija zakonski obavezna za svu novorođenu decu i daje se u prvim danima života novorođenčadi koja su rođena u terminu i imaju zadovoljavajuće vitalne znake.

Antigeni koje koriste IGRA testovi, nisu prisutni u sojevima koji se koriste u sojevima za BCG vakcinaciju tako da ova vrsta imunizacije (BCG vakcija) ne utiče na krajnji ishod IGRA testova, što je veoma važno naglasiti u populaciji kao što je naša.

Studije koje su analizirale IGRA testove u imunokompromitovanih bolesnika zaključuju daT-SPOT test pokazuje visoku senzitivnost u otkrivanju TB infekcije.

Sa druge strane upotreba imunosupresivne terapije kod bolesnika sa IBD rezultirala je u visokom procentu lažno negativnih kožnih testova (PPD) kao rezultat anergije.

Na IGRA testove znatno manje utiče prethodna imunosupresivna terapija.
Obzirom na visok rizik TB infekcije kod imunokompromitovanih većina studija se slaže da je povećanje senzitivnosti testova (PPD i IGRA) mnogo značajnije u odnosu na nešto nižu specifićnost u detektovanju TB infekcije. Upravo iz tih razloga korišćenje samo TB testa za detekciju TB infekcije, nije dovoljno kod bolesnika koji se pripremaju za početak anti-TNF terapije.
Primena samo IGRA ili IGRA u kombinaciji sa PPD testom smatra se dovoljno pouzdanom.PPD test ne treba koristiti kao samostalni test u dijagnostici LTBI.
Korišćenje PPD / IGRA zajedno može se smatrati značajno pouzdanijim metodom za detektovanje LTBI u bolesnika koji su imunosuprimirani.

PPD I IGRA mogu se primeniti istovremeno ili jedan posle drugog da s tim što ukoliko prvi test pokaže pozitivan nalaz drugi nema potrebe primenjivati. Britanske studije utvrdile su da je pouzdanost detekcije LTBI značajno povećana korišćenjem kombinacije tri metoda :

- klinički faktori
- PPD i
- IGRA

Značajan nedostatak IGRA testova jeste visoka učestalost "neodređenih nalaza " kod bolesnika koji su imunokompromitovani u odnosu na osobe koje su bez imunosupresivne terapije.
U slučaju kada je rezultat prvog IGRA testa "neodređen" a radi se o imunokompromitovanom bolesniku, IGRA test nema svrhe ponavljati. U tom slučaju LTBI moguće je otkriti samo PPD testom I / ili na osnovu kliničkog nalaza.

Napomena : *IGRA testovi mogu biti lažno pozitivni u slučaju da se učine 3 dana posle PPD testa obzirom na purifikovani proteinski derivate samog bacila Koha koji se prilikom PPD probeubrizgava, tako da IGRA test treba učiniti 48-72h posle PPD-a ukoliko se PPD radi pre IGRA testa.*

SKRINING U U PRAVCU AKTIVNE TB I LTBI PRE POČETKA ANTI-TNF TERAPIJE

Kako bi se utvrdila aktivna TB ili LTBI pre početka terapije TNF antagonistima neophodno je utvrditi eventualne kliničke manifestacije,(akcenat na anamnezu u smislu predhodno lečenih oboljenja pre svega TB, zatim eventualne simptome kao i fizikalni pregled).

Radiografija grudnog koša je neophodna, kao I testovi u smislu TB infekcije.

U okviru anamnestičkih podataka neophodno je utvrditi:

- Predhodno lečenje aktivne TB
- Predhodno lečenje LTBI
- Postojanje simptoma suspektnih na aktivnu TB
- Status BCG vakcinacije (Bacillus Calmette-Guérin -BCG)

Fizikalni pregled :

Fizikalni pregled mora biti usmeren na traženje simptoma aktivne TB, obzirom da je LTBI asimptomatska. Međutim i sama aktivna TB ponekada može biti sa veoma diskretnim simptoma, tako da se radiografija grudnog koša (PA) preporučuje za sve bolesnike.
Testiranje u smislu aktivne TB potrebno je sprovesti kod bolesnika kod koje postoji klinička sumnja na aktivnu bolest uz suspektan nalaz na radiografiji grudnog koša.
U ovim slučajevima ne treba započinjati terapiju u smisli LTBI, već prema rezultatima eventualno lečiti aktivnu TB ukoliko se ona dokaže.

Kod bolesnika sa anamnestičkim podacima od prethodno adekvatno lečenoj TB terapija u smislu LTBI nije indikovana izuzev ukoliko bolesnici nemaju podatke o mogućoj reinfekciji (npr. svež kontakt sa obolelim od aktivne TB).

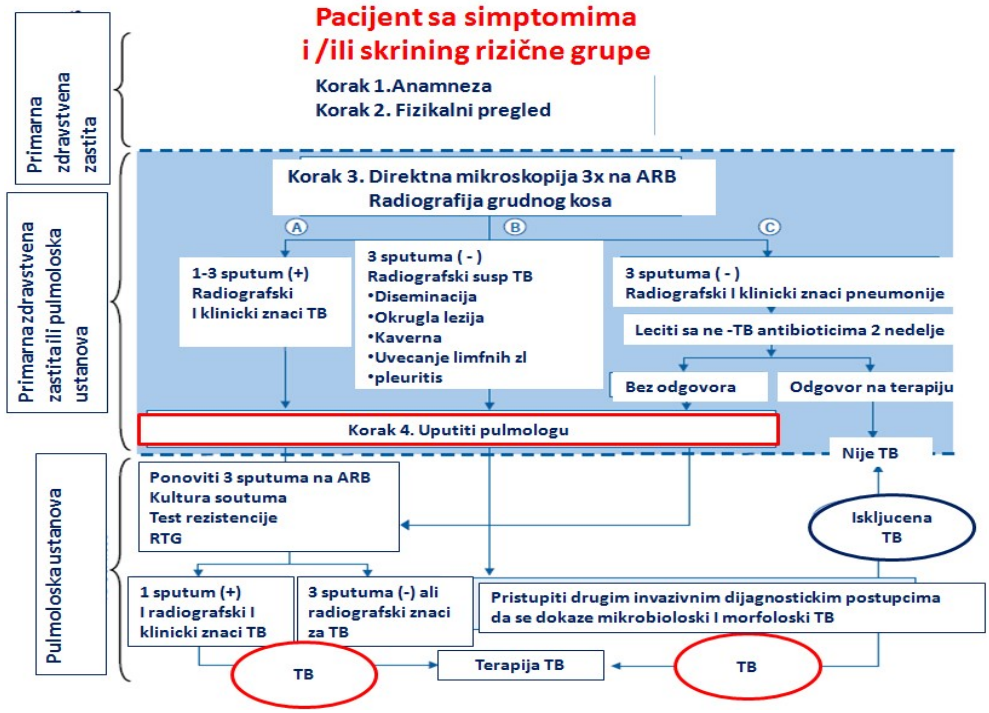
Kod bolesnika sa **adekvatno lečenom prethodnom aktivnom TB infekcijom**, odluku o eventualnom lečenju LTBI treba doneti na osnovu podataka o „svežem kontaktu" odnosno kontaktu sa osobom obolelom od aktivne TB, kao i na osnovu njihovog imunološkog statusa.

Ukoliko postoje nepouzdani podaci o prethodno adekvatno lečenoj TB, odluku o eventualnoj terapiji LTBI odluku mora doneti pulmolog (pneumoftiziolog).

Kod bolesnika sa prethodne **neadekvatno lečenom aktivnom TB** mogućnost postojanja aktivne TB mora se definitivno isključiti pre započinjanja terapije sa LTBI.

Terapiju LTBI infekcije indikovano je primeniti (u zavisnosti od testova u smislu aktivne TB) u slučaju postojanja fibroznih promena na radiografiji grudnog koša, ove lezije mogu ukazivati na spontano izlečenje aktivne TB i prisutne su najčešće pri vrhovima na PA radiografiji grudnog koša. Prisustvo malih kalcifikovanih plućnih lezija ne zahteva terapiju LTBI obzirom da ovakve lerzije vrlo retko sadrže žive mikobakteriije što je dokazano i na autopsičnom materijalu.
Kod bolesnika kod koje je lečenje aktivne TB aktivno sprovedeno, čak i poder postojanja ovako opisanih lezije nije indikovana terapija LTBI.
Detaljniji prikaz postupaka dat je na shemi 1.

Shema 1.



PRAĆENJE BOLESNIKA NA ANTI TNF TERAPIJI

Početak anti TNF terapije može uslediti posle 3-4 nedelje terapije LTBI.
U studiji Slima i sar. TB infekcija se nije razvila ni kod jednog od 60 bolesnika koj su započeli anti TNF terapiju pre isteka 3-4 nedelje lečenja LTBI.

Kontakt

U populaciji sa visokom incidencijom TB infekcije uvek postoji rizik od kontakta bolesnika na anti TNF terapiji sa bolesnikom od aktivne TB, dakle infektivnim.
Iz ovih razloga dijagnostičke testove u smislu aktivne TB a obavezno radiografije grudnog koša treba sprovoditi redovno kod bolesnika na anti TNF terapiji čak i kod onih koji pri skriningu imaju negativne rezultate u smislu LTBI.
Edukacija bolesnika na anti TNF terapiji igra veoma značajnu ulogu. Ovi bolesnici se moraju edukovati (predavanja, flajeri, brošure) i detaljno informisati o prvim potencijalnim simptomima TB infekcije, kako bi blagovremeno znali da kontaktiraju svoga lekara.
Preporuka je da ove bolesnike treba kontrolisati na 3 meseca.

Neke slučajeve aktivne TB moguće je otkriti pomoću PA radiografije grudnog koša tokom redovnih kontrola osoba bez simptoma, što je međutim ograničeno na dosta mali broj slučajeva. U najvećem broju pojava simptoma kao što su groznica, temperatura, dovode ove bolesnike na pregled najčešće posle inicijalne faze anti TNF terapije.
Iz ovih razloga preporučuju se češće regularne kontrole bolesnika na anti TNF terapiji naročito u onom kritičnom periodu tokom prvih nekoliko meseci od početka anti TNF terapije u toku kojih se TB infekcija najčešće i javlja – **naša preporuka (3 meseca od početka ove terapije).**

Rizik od TB infekcije posebno je visok u slučajevima kontakta sa osobom obolelom od TB. Postojanje aktivne TB potrebno je proveriti PA radiografijom grudnog koša.Ukoliko postoji pozitivan nalaz u smislu aktivne TB re testiranje (ponovno testiranje) nema svrhe a odluku o terapiji LTBI treba doneti na osnovu kliničke slike.

U slučaju *ne sasvim bliskog kontakta* bolesnika na anti TNF terapiji sa osobom obolelom od aktivne TB, možemo se odlučiti i za praćenje ovih bolesnika a ne odmah za uvođenje terapije LTBI.

Terapija LTBI mora se u slučajevima *bliskog kontakta* (domaćinstvo, radon mesto) započeti odmah obzirom da je za pozitivnu konverziju potrebno 2-10 nedelja (tzv. " prazan period ")posle infekcije TB bakterijom. Testove u smislu TB treba ponoviti 8-10 nedelja posle kontakta sa aktivnom TB. LTBI terapiju treba nastaviti u slučaju pozitivnog ponovljenog testa ili obustaviti u slučaju negativnog testa.

RAZVOJ TB INFEKCIJE TOKOM ANTI TNF TERAPIJE

Razvoj TB infekcije tokom anti TNF terapije ne može se u potpunosti sprečiti čaki pored terapije LTBI. Upravo iz tih razloga mora se uvek pomišljati na mogućnost razvoja TB.
Kada se dijagnostikuje aktivna TB tokom anti TNF terapije neophodno je odmah započeti njeno lečenje a terapiju anti TNF lekovima treba momentalno obustaviti. Potrebno je sprovesti brze testove rezistencije kako bi se otkrilo da li postoji rezistencija na antituberkulotike (56).
Terapija TB je uobičajena kao i za sve novootkrivene slučajeve, međutim moramo napomenuti da se ovde najčešće radi o teškim oblicima malijarne TB infekcije, te se samim tim i praćenje ovih bolesnika tokom i posle terapije mora sprovoditi duže vreme.
Klinički je zapaženo da se često kod ovih bolesnika viđa "paradoksna reakcija", da se postigne bakteriološka negativizacija ali se klinički uočava skok temperature uz pogoršanje nalaza na radiografiji grudnog koša; ovo se dešava zbog prenaglašenog imunog odgovora po obustavi imunosupresivne terapije.

PONOVNI POČETAK ANTI TNF TERAPIJE POSLE RAZVOJA TB

Terapija anti TNF antagonistima mora se nastaviti u jednom trenutku kod bolesnika kod kojih je ona obustavljena zbog postojanja aktivne TB.
Uglavnom je započinjanje anti TNF terapije sasvim bezbedno posle završetka kompletnog lečenja TB.
Ukoliko anti TNF terapiju treba što pre započeti, to se može učiniti i posle prve – inicijalne faze terapije aktivne TB, odnosno posle 2 meseca, s tim što je neophodno utvrditi da postoji pozitivan terapijski odgovor na lečenje aktivne TB i da se ne radi o teškim milijarnim oblicima tuberkulozne infekcije, koji mogu životno ugroziti bolesnika. Kortikosteroidna terapija je neophodna u slučajevima TB infekcije CNS-a kao i perikarditiisa.
Rezultati pojedinih studija pokazali su da terapija kortikosteroidima ili anti TNF terapija ubrzava bakteriološku konverziju kod HIV pozitivnih bolesnika sa TB.

TERAPIJA LTBI

Detaljna primena terapije LTBI prema preporukama navedena je u **Tabeli 3**

Tabela 3: Odabir najefikasnijeg režima lečenja latentne tuberkuloze

Lek	Trajanje	Doza	Učestalost	Max doza
Izonijazid (INH)	6-9 meseci	Odrasli: 5mg/kg Deca: 10/kg (7-15mg)**	Dnevno	Isoniazid, 300mg
Izonijazid (INH) i Rifapentin (RPT)	3-4 meseca	Odrasli i deca starija od 12 godina: INH*: 5mg/kg, Deca: 10/kg (7-15mg)** Rifapentine*: Odrasli, 10 mg/kg Deca, 15 mg/Kg (10–20 mg)/Kg	dnevno	Isoniazid, 300 mg Rifampicin, 600 mg
Rifadin (RIF)	3-4 meseca	Odrasli: 10mg/kg** Deca 15mg /Kg (10-20mg / kg)	Dnevno	Maksimum: 600mg
Rifapentine + isoniazid	3meseca (12 doza)	Osobe iznad 12 godina: Isoniazid: 15 mg/Kg Osobe od 2–11 godina: isoniazid: 25 mg/Kg Rifapentine: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg 25.1–32.0 kg = 600 mg 32.1–50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Nedeljno (12 doza)	Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900mg

*Izonijazid (INH) se proizvodi kao tablete od 100 i 300mg. Rifadin (RIF) se proizodi kao blister tablete od 150mg.
** Američka pedijatrijska akademija preporučuje dozu od 10-15mg/kg INH u dnevnom režimu, i 20-30mg/kg INH u režimu od dva puta nedeljno.

*** U Sjedinjenim Američkim Državama, u terapiji latentne tuberkuloze kod dece se savetuje devetomesečni režim INH. U lečenju dece i adolescenata koji ne tolerišu INH ili su bili u kontaktu sa INH rezistentnim sojem, savetuje se šestomesečno trajanje terapije rifadinom, čija dnevna doza iznosi 10-20mg/kg.

Napomena: *Odrasli, adolescent I deca HIV+ sa pozitivnim PPD testom ili nepoznatom PPD reakcijom a koja nemaju simptome aktivne TB potrebno je da prime preventivnu terapiju za TB kao deo mera u sklopu kontrole HIV infekcije.*
Ove osobe bi trebalo lečiti bez obzira na stepen imunosupresije kao i na antiretroviralnu terapiju (ART); takođe terapiju treba dati u slučaju da je osoba predhodno, pre HIV infekcije, lečena od TB kao i trudnicama.

POSEBNA RAZMATRANJA U LEČENJU LATENTNE TUBERKULOZE

Kontakt

Pod kontaktom se smatra skorašnja ekspozicija osobi koja ima dokazanu ili suspektnu aktivnu tuberkulozu (npr. plućna ili laringealna tuberkuloza sa pozitivnim nalazom direktne mikroskopije). Osobe koje su bile u kontaktu treba odmah testirati na latentnu i aktivnu tuberkulozu. Ukoliko su PPD ili IGRA pozitivni, treba postupiti po navedenim smernicama.
Ukoliko su rezultati negativni, testiranje treba ponoviti 8 do 10 nedelja po prestanku ekspozicije.
Ukoliko je RTG nalaz normalan, tretman latentne tuberkuloze treba otpočeti kod PPD negativne dece mlađe od 5 godina (određeni kontrolni programi tuberkuloze koriste drugi uzrast), kao i PPD ili IGRA test negativnih imunokompromitovanih osoba, nezavisno od uzrasta. Lečenje treba da traje dok ne pristignu rezultati drugog testa i dok se ne sprovedu dodatna medicinska ispitivanja.
U pojedinim visokorizičnim kontaktima, lečenje latentne tuberkuloze treba otpočeti čak i ako su PPD ili IGRA testovi negativni. U tim situacijama, potrebno je konsultovati nadležni protokol za tuberkulozu.

- Ako je osoba bila izložena tuberkulozi bez rezistencije ili ukoliko je rezistencija nepoznata:
  - Pozitivan PPD ili IGRA→ dati INH nezavisno od uzrasta, ili INH i RIF kod starijih od 12 godina
- Ako je osoba bila izložena izonijazid rezistentnom soju:
  - Pozitivan PPD ili IGRA→ dati RIF četiri meseca
- Ako je osoba bila izložena multirezistentnom soju:
  - Pozitivan PPD ili IGRA→ konsultovati eksperta za dalju terapiju.
- PPD ili IGRA pozitivne osobe (daju medicinsku dokumentaciju kao dokaz) ili su imali prethodni tretman latentne tuberkuloze se ne moraju ponovno tretirati. Ponovno davanje terapije može biti indikovano kod osoba sa visokim rizikom od reinfekcije i progresije tuberkuloze (npr. mlada deca i imunosuprimirane osobe)

HIV inficirane osobe

- Osobe sa HIV-om koje su na antiretroviralnoj terapiji bi trebalo lečiti INH u trajanju od 9 meseci.
- RIF je kontraindikovan kod osoba na određenoj antiretroviralnoj terapiji. U tim slučajevima, rifabutin predstavlja adekvatnu alternativu. (konsultovati CDC protokole oko upotrebe rifamicina i antiretroviralnih lekova).
- HIV pozitivne osobe koje su bez ikakvih tegoba i bez antiretroviralne terapije mogu ići i na 12-dozni režim.
- Ukoliko je test na tuberkulozu negativan, razmotriti da li je osoba bila u kontaktu sa tuberkulozom, kao što je ranije napomenjeno.

Trudnice

U trudnoći se može dati terapija LTBI I to na sledeći način : Isoniazid (INH) dnevno ili 2x nedeljno tokom 9 meseci uz pyridoxine (vitamin B6).
U lečenju aktivne infekcije mogu se koristiti INH 300mg,uz Pyrodixine, Rifadin (RF) 600mg, Ethambutol (EMB) 1200 mg dnevno DVA MESECA.
Posle toga INH i RF dnevno ili 2x nedeljno tokom 7 meseci do ukupno 9 meseci terapije.
Terapija koja je kontraindikovana u trudnoći zbog toksičnih efekata na plod jeste : Pyrazinamid, Streptomycin, Kanamycin, Amikacin, Capreomycin, Fluoroquinolone.

MOGUĆI NEŽELJENI EFEKTI PRIMENE INH

- Asimptomatsko povećanje vrednosti jetrinih enzima se javlja u 10-20% ljudi na terapiji INH; po prestanku lečenja vrednosti se obično vraćaju na normalne vrednosti. Stavovi su da se prestane sa terapijom INH ukoliko dođe do trostrukog povećanja vrednosti jetrinih enzima praćeni određenom simptomatologijom, ili petostrukog asimptomatskog povećanja.
- Hepatitis se javlja kod oko 0.1% ljudi na terapiji INH, i češće se javlja ukoliko osoba koristi još neki hepatotoksični lek. Faktori koji doprinose nastanku i težini hepatitisa su svakodnevno konzumiranje alkohola, već postojeća bolest jetre ili rizik za bolest jetre, upotreba lekova koji se metabolišu putem jetre. Simptomatski hepatitis je redak kod osoba mlađih od 20 godina, ali u literaturi postoje fatalni slučajevi. Mlađi pacijenti sa faktorima rizika se trebaju pratiti istim intenzitetom kao i stariji pacijenti.
- Periferna neuropatija se javlja u manje od 0.2% slučajeva. Češće se javlja ukoliko je prisutan i dijabetes melitus, HIV, bubrežna slabost i alkoholizam. Davanje piridoksina se preporučuje u tim slučajevima, kao i kod prevencije neuropatije kod trudnica i doilja.

MOGUĆI NEŽELJENI EFEKTI PRIMENE RIF

- Hepatotoksičnost, koja se otkrije kao asimptomatska hiperbilirubinemija, se može javiti u 0.6% pacijenata na terapiji RIF. Hepatitis je verovatniji u kombinovanju RIF sa INH.
- Kožne tegobe, kao svrab (sa ili bez osipa), se mogu javiti u 6% slučajeva terapije RIF. Ove tegobe su ograničene i, u glavnom, nema potrebe za prekidom terapije.
- Retko, rifamicin se može povezati sa hipersenzitivnom reakcijom, hipotenzijom, nefritisom ili trombocitopenijom i može se manifestovati kao povišena telesna temperatura, glavobolja, vrtoglavica, bolovi u mišićima i kostima, petehijama i svrabom.
- Gastrointestinalne tegobe kao što je mučnina, anoreksija i abdominalni bolovi su retko kad toliko teški da je neophodno prekinuti terapiju.
- Narandžasta prebojenost telesnih tečnosti je očekivana i bezopasna, ali pacijente treba upozoriti. Meka sočiva i zubi mogu biti trajno prebojeni.
- RIF stupa u interakciju sa brojim lekovima. Zna se da smanjuju koncentraciju metadona, varfarina, hormonskih kontraceptiva i fenitoina. Žene koje koriste hormonske kontraceptive bi trebalo da pređu na druge kontraceptivne metode.
- RIF je kontraidnikovan kod HIV pozitivnih osoba na određenoj antiretroviralnoj terapiji. Zamena RIF u četvoromesečnom režimu može biti pogodna kod ovih pacijenata. RIF se ne bi trebalo koristiti kod pacijenata sa antiretroviralnoj terapiji.

REZIME

1. Pre početka terapije TNF antagonistima neophodno je utvrditi da li bolesnik ima aktivnu ili LTBI : anamneza + fizikalni pregled

2. Fizikalni pregled mora biti usmeren na traženje simptoma aktivne TB, obzirom da je LTBI asimptomatska.

3. Radiografija grudnog koša je neophodna, kao i testovi u smislu TB infekcije.

4. U okviru anamnestičkih podataka neophodno je utvrditi:
- Predhodno lečenje aktivne TB
- Predhodno lečenje LTBI
- Postojanje simptoma suspektnih na aktivnu TB
- Status BCG vakcinacije (Bacillus Calmette-Guérin -BCG)

5. Testiranje u smislu aktivne TB potrebno je sprovesti kod bolesnika kod koje postoji klinička sumnja na aktivnu bolest uz suspektan nalaz na radiografiji grudnog koša.

6. U ovim slučajevima ne treba započinjati terapiju u smisli LTBI, već prema rezultatima eventualno lečiti aktivnu TB ukoliko se ona dokaže.

7. Kod bolesnika sa anamnestičkim podacima od prethodno adekvatno lečenoj TB terapija u smislu LTBI nije indikovana izuzev ukoliko bolesnici nemaju podatke o mogućoj reinfekciji (npr. svež kontakt sa obolelim od aktivne TB).

8. Kod bolesnika sa **adekvatno lečenom prethodnom aktivnom TB infekcijom**, odluku o eventualnom lečenju LTBI treba doneti na osnovu podataka o „svežem kontaktu“ odnosno kontaktu sa osobom obolelom od aktivne TB, kao i na osnovu njihovog imunološkog statusa.

9. **Ukoliko postoje nepouzdani podaci o prethodno adekvatno lečenoj TB**, odluku o eventualnoj terapiji LTBI odluku mora doneti pulmolog (pneumoftiziolog).

10. Kod bolesnika sa prethodne **neadekvatno lečenom aktivnom TB** mogućnost postojanja aktivne TB mora se definitivno isključiti pre započinjanja terapije sa LTBI.

11. Terapiju LTBI infekcije indikovano je primeniti (u zavisnosti od testova u smislu aktivne TB) u slučaju postojanja fibroznih promena na radiografiji grudnog koša, ove lezije mogu ukazivati na spontano izlečenje aktivne TB i prisutne su najčešće pri vrhovima na PA radiografiji grudnog koša. Prisustvo malih kalcifikovanih plućnih lezija ne zahteva terapiju LTBI obzirom da ovakve lerzije vrlo retko sadrže žive mikobakteriije što je dokazano i na autopsičnom materijalu

12. Kod bolesnika kod koje je lečenje aktivne TB aktivno sprovedeno, čak i poder postojanja ovako opisanih lezije nije indikovana terapija LTBI.

13. Početak anti TNF terapije može uslediti posle 3-4 nedelje terapije LTBI ako je to neophodno

14. Bolesnike na anti TNF terapiji treba kontrolisati na 3 meseca

15. U slučaju *ne sasvim bliskog kontakta* bolesnika na anti TNF terapiji sa osobom obolelom od aktivne TB, možemo se odlučiti i za praćenje ovih bolesnika a ne odmah za uvođenje terapije LTBI.

16. Terapija LTBI mora se u slučajevima *bliskog kontakta* (domaćinstvo, radon mesto) započeti odmah obzirom da je za pozitivnu konverziju potrebno 2-10 nedelja (tzv. " prazan period ")posle infekcije TB bakterijom

17. Testove u smislu TB treba ponoviti 8-10 nedelja posle kontakta sa aktivnom TB. LTBI terapiju treba nastaviti u slučaju pozitivnog ponovljenog testa ili obustaviti u slučaju negativnog testa.

18. Kada se dijagnostikuje aktivna TB tokom anti TNF terapije neophodno je odmah započeti njeno lečenje a terapiju anti TNF lekovima treba momentalno obustaviti. Potrebno je sprovesti brze testove rezistencije kako bi se otkrilo da li postoji rezistencija na antituberkulotike

19. Terapija TB je uobičajena kao i za sve novootkrivene slučajeve, međutim moramo napomenuti da se ovde najčešće radi o teškim oblicima malijarne TB infekcije, te se samim tim i praćenje ovih bolesnika tokom i posle terapije mora sprovoditi duže vreme.

20. Klinički je zapaženo da se često kod ovih bolesnika viđa "paradoksna reakcija", da se postigne bakteriološka negativizacija ali se klinički uočava skok temperature uz pogoršanje nalaza na radiografiji grudnog koša; ovo se dešava zbog prenaglašenog imunog odgovora po obustavi imunosupresivne terapije

21. Uglavnom je započinjanje anti TNF terapije sasvim bezbedno posle završetka kompletnog lečenja TB

22. Ukoliko anti TNF terapiju treba što pre započeti, to se može učiniti i posle prve – inicijalne faze terapije aktivne TB, odnosno posle 2 meseca, s tim što je neophodno utvrditi da postoji pozitivan terapijski odgovor na lečenje aktivne TB i da se ne radi o teškim milijarnim oblicima tuberkulozne infekcije, koji mogu životno ugroziti bolesnika

KORIŠĆENA LITERATURA

1. European Centre for Disease Prevention and Control (2016) : Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018. Stockholm, Sweden: ECDC 2018.
2. Houben RM, Dodd PJ (2016). The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016 Oct 25;13(10):e1002152.
3. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP (2013). The immune response in tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2013;31:475-527.
4. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti ("Sl. glasnik RS", br. 15/2016).
5. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja („Službeni glasnik RS”, broj 44/17).
6. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“. Godišnji izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji u 2017. godini. Beograd. 2018.
7. World Health Organization (2018). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization.
8. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima ("Sl. glasnik RS", br. 88/2017, 11/2018, 14/2018, 45/2018, 48/2018, 58/2018 i 104/2018).
9. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med. 2015;372(22):2127–35.
10. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden oftuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med. 2003;163(9):1009–21.
11. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2014;2(8):e453–9.
12. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152
13. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO’s new end TB strategy. Lancet. 2015;385(9979):1799–801.
14. Latent TB Infection Testing and Treatment: Summary of U.S. Recommendations. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. May 2018
15. World Health Organization (2018). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization)
16. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol 2007;34:706-11.

17. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. Arthritis Rheum 2009;61:300-4.
18. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME,Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis 2004;38:1261.
19. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. Arthritis Rheum 2003;48: 2085_91.
20. 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 receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884_94.
21. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD 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 2009;69:522_8.
22. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum 2005;52:1986_92.
23. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter activesurveillance report. Arthritis Rheum 2003;48:2122.
24. Watanabe A. Infliximab and tuberculosis. Bunshi Ryumachi [Molecular Rheumatology] 2005;2:272_7.
25. Fonseca JE, Canhao H, Silva C et al. [Tuberculosis in rheumatic patients treated with Tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience]. Acta Reumatol Port 2006;31:247_53.
26. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004; 50:372
27. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis 2003; 3:148-55.
28. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.
29. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum 2007;57:756_61.
30. Ke WM, Chen LS, Parng IM, Chen WW, On AW. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:1590-5.
31. 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;345:1098-104.
32. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. AIDS 2002;16:2285-93.
33. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:309-13.
34. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008;103:2799-806.

35. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadvornova Y, et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. Inflamm Bowel Dis 2011;17:77-83.
36. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. Seoul: Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
38. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:631-5.
39. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. Respir Res 2006;7:56.
40. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test variability of the QuantiFERON-TB gold intube assay in clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:206-11.
41. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. Eur Respir J 2009;33:812-5.
42. Igari H, Watanabe A, Sato T. Booster phenomenon of QuantiFERON-TB Gold after prior intradermal PPD injection. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:788-91.
43. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:49-58.
44. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2010;36:1185-206.
45. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Pt 2):S221-47
46. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor -alpha treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:19- 30.
47. Tae Sun Shim.Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. Tuberc Respir Dis 2014;76:261-268
48. Bermejo F, Algaba A, Chaparro M, Taxonera C, Garrido E, Garcia-Arata I, et al. How frequently do tuberculosis screening tests convert in inflammatory bowel disease patients on anti-tumour necrosis factor-alpha? A pilot study. Dig Liver Dis 2013;45:733-7.
49. Kim KH, Lee SW, Chung WT, Kim BG, Woo KS, Han JY, et al. Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents. Korean J Lab Med 2011;31:271-8.
50. Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballeira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis 2005;40:756-9.

51. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
52. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. AIDS 2004;18:257-64.
53. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD, et al. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. J Infect Dis 2005;191:856-65.
54. Apriani L, McAllister S, Sharples K, *et al*. Latent tuberculosis infection in health care workers in low and middle-income countries: an updated systematic review. *Eur Respir J* 2019; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01789-2018).
55. Hanif Esmail, Robert J. Wilkinson. Minimizing Tuberculosis Risk in Patients Receiving Anti-TNF Therapy. Ann Am Thorac Soc Vol 14, No 5, pp 621–623, May 2017
56. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ Open 2017;
57. Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J, Allez M, Nancey S, Amiot A, et al. GETAID. Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort. J Crohns Colitis. 2016; 10(10):1179-85.
58. J.F. Rahier, F. Magro, C. Abreu, A. Armuzzi, S. Ben-Horin, Y. Chowers, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016; 8, (6): 443–468.
59. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L et al. (2014) Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Med 46 (7), 547–54.
60. 10 Kay J, Fleischmann R, Keystone E et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2015; 74 (3): 538– 46.
61. Dobler CC. Biologic agents and Tuberculosis.MicrobiolSpectr. 2016;4(6).

Primer 1.

Prikaz pacijentkinje sa relapsom ulceroznog koliisa i razvojem akutne TBC infekcije nakon prolongirane upotrebe kortikosteroidne terapije

Pacijentkinja starosti 23 godine je hospitalizovana u avgustu 2018. godine na odeljenju gastroenterologije KBC Zvezdara zbog sumnje na relaps ulceroznog kolitisa sa tegobama u vidu bolova u trbuhu, ucestalim tecnim stolicama i febrilnosti. Aprila 2018. godine je bila hospitalizovana na Klinici za Infektivne bolesti KCS gde je endoskopski i patohistološki postavljena dijagnoza ulceroznog kolitisa i uveden Pronison u terapiju, nakon toga je prolongirano bila na dozi Pronisona od 20 mg dva meseca. Pacijentkinja daje anamnesticki podatak da je tetka preležala TBC pluća prošle godine. Fizikalni nalaz na prijemu uredan. U laboratorijskim nalazima na prijemu pozitivan inflamatorni sindrom sa leukocitozom (CRP 75.6 Leu 13.6), normocitna anemija (Hgb 10.4, MCV 81.0 sFe 3.1, saturacija 0.08, feritin 57), u biohemijskim nalazima bez drugih ispada. Na radiografiji pluća i srca opisana levo hiloapikalno nehomogena konsolidacija kao i stare specificne promene u plucnim vrhovima. Urađen je CT toraksanakome je opisana u apiko posteriornom segment gornjeg levog režnja lobulirana, ekskavirana promena, debelih zidova, dijametra 40 x 45mm sadrenažnim bronhom. Difuzno u gornjem režnju, apikalnom segmentu i anteronazalnom segmentu donjeg levog plućnog režnja milijarne promene koje idu u prilog specifično gprocesa. Konsultovan pneumoftiziolog, na osnovu CT toraksa i prisutne kaverne postavljena je dijagoza aktivne TB pluća, i savetovana je četvorna terapija (Rifamor 300mg 1x2, Ethambutol 400mg 1x3 tbl, Pyrazinamide tbl a 400mg 1x3, Izoniazidtbl a 300 mg 1x1). Nakon toga u daljem toku redovno kontrolisana od strane pulmologa. Obzirom na endoskopske znake blage do umerene aktivnosti ulceroznog kolitisa, nastavljeno je sa per oralnom kortikosteroidnom terapijom po shemi skidanja uz optimizaciju mesalazinske terapije sa dobrim klinickim odgovorom i dalje gastroenterološko praćenje.

Slika 1. Na kojoj se jasno vidi promena u levom gornjem režnju

Primer 2

Prikaz pacijenta sa razvojem ekstrapulmonalneTB tokom bioloske terapije

Pacijent starosti 60 godina sa distalnom formom hronično aktivnog ulceroznog kolitisa cija je dijagnoza postavljena 2008. godine. Dugo godina lečen mesalazinskim preparatima. 2012. Zabeležena hepatotoksičnost na terapiju Imuranom. Zbog kortiko zavisnosti I hronične aktivnosti započeta je biološkaterapija inhibitorima januskinaze (JAK) u junu 2014. Nakon godinu dana bioloske terapije studijskim lekom (inhibitor janus-kinaze) pacijent je hospitalizovan u decembru 2015. Godine zbog oticanja trbuha, bolova u desnoj polovini trbuha, slabosti I subfebrilnih temperatura. Prethodno urađen RTG pluca bez patološkog nalaza. U odnosu na osnovnu bolest kliničkar emisija. Ultrazvučno viđena velika količina ascitesa I manji pleuralni izliv desno. Evakuacionom punkcijom dobijen ascites koji se biohemijskom analizom pokazao kao eksudat sa povećanim brojem leukocita ali zasejane podloge su ostale sterilne. Urađen je PPD3 koji je negativan a potom je urađeni Quantiferon Gold TB test koji pokazuje pozitivan nalaz, zbog čega je konsultovan pulmolog. Potvrđeno je da se radi o vanplućnoj tuberkulozi. Lečen po protokolu za aktivnu TB 8 meseci, sa dobrim terapijskim odgovorom I povlačenjem ascitesa. Obustavljena je bioloskaterapija JAK inhibitorom, nastavljena mesalazinska terapija sa klinickim znacima blage aktivnosti ulceroznogkolitisa.Pacijent se idalje redovno kontrolise u gastroenteroloskoj ambulanti.

Primer 3

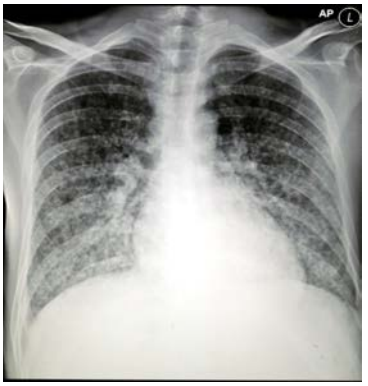
Nekompletno sprovedena profilaksa latentne tuberkuloze kod bolesnice na biološkoj terapiji

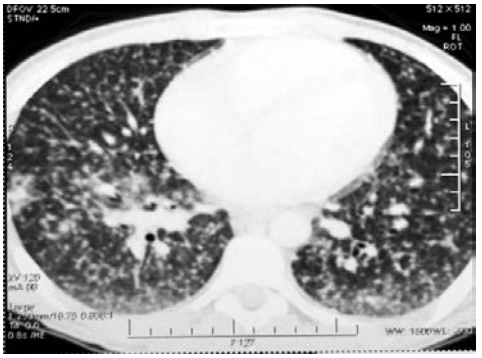
Bolesnica M.S. 67-godišnja penzionerka iz Beograda lečena je biološkom terapijom (infliksimabom kao prvom i tocilizumabom kao drugom linijom lečenja) zbog seropozitivnog reumatoidnog artritisa (RA).

Nakon godinu dana korišćenja tocilizumaba, pri rutinskom ispitivanju, otkrivena je pozitivnost PPD3 testa (induracija 10mm) uz uredan rendgenski snimak (RTG) pluća. Započeto je profilaktičko lečenje latentne tuberkuloze (LT) izonijazidom (INH) u dozi od 300mg dnevno. Posle tri meseca korišćenja INH, ustanovljeno je četvorostruko povišenje transaminaza, te je isti obustavljen. Nastavljeno je sa upotrebom redukovane doze biološkog leka kao monoterapije za RA. Nakon normalizacije vrednosti transaminaza, dva meseca kasnije, ponovo je pokušano uvođenje INH. Registrovano je četvorostruko povišenje transaminaza. Ukupno trajanje profilaktičkog tretmana bolesnice sa INH iznosilo je četiri meseca, umesto planiranih šest meseci. Od strane pneumoftiziologa savetovano je praćenje na šest meseci sa RTG pluća. U jednom navratu je urađen Quantiferon test koji je bio pozitivan, a negativni su bili Levenštajn testovi ispljuvka. Obzirom na perzistentne blage limfopenije (od 1.0 do 1.1x109/L) i trombocitopenije (od 95 do 139x1012/L), a prethodno korišćenje lekova kao što su izonijazid i anti-TNF – infliksimab, posumnjano je na koegzistiranje lekovima izazvanog sistemskog eritemskog lupusa. Kod bolesnice su detektovana antihistonska antitela (77.2 – ref. do 20), bez ostalih anamnestičkih, kliničkih i laboratorijskih elemenata za lekovima izazvanu sistemsku bolest.

Primer 4

24 god bolesnik poslednjih godinu dana pod imunosupresivnom terapijom zbog dijagnoze ulceroznog kolitisa. Tri meseca pre sadašnje bolesti pod imuranom u dozi od 150 mg na dan i 3 serije anti TNF alfa inhibitora, (infliximab). Primljen u krajnje lošem opštem stanju, prostraciji, visoko febrilan, dispnoičan sa znacima teske respiratorne insuficijencije.

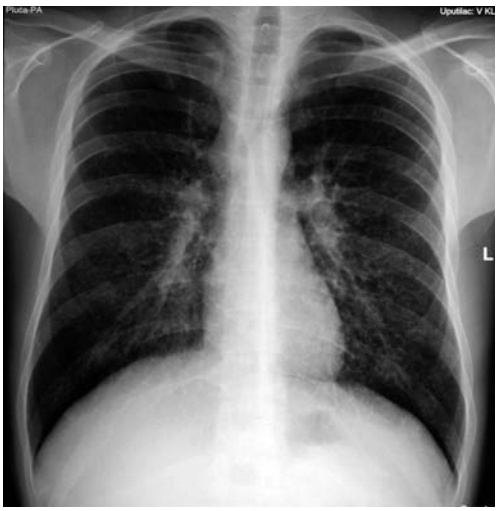




Na CT-u grudnog koša tipičan nalaz u smislu miliarne TB.

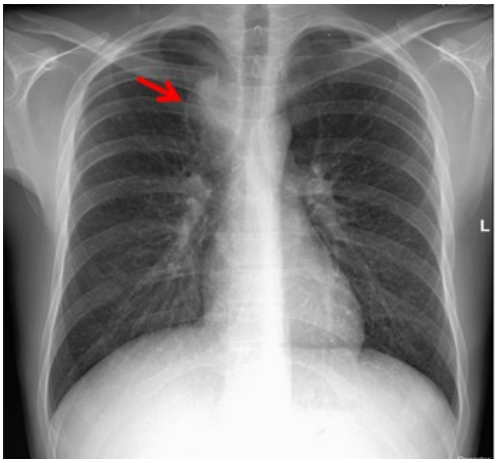
Zahvaćenost slezine.

Pod primenjenom antituberkulotskom terapijom uz Streptomycin iz vitalnih indikacija



Uočava se poboljšanje. Kao na radiografiji.

Septembar 2015 ponovno direktnom mikroskopijom nalaz pozitivan na acido- alkoholo rezistentne bacile. Ponovo upućen u Kliniku za pulmologiju. Istovremeno žlezdana promena na bazi vrata.Hladna, bezbolna,pokretna na palpaciju.



Paratrahealno desno (strelica) uvećanje lgl.

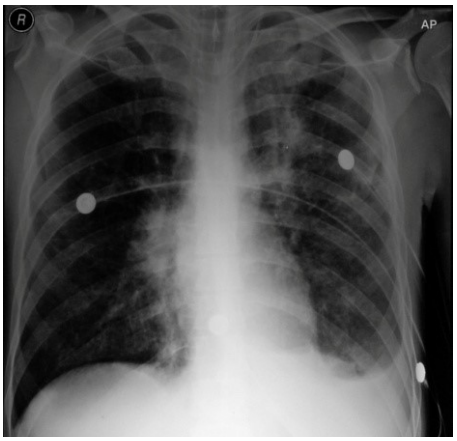
Punkcijom promene na bazi vrata Mycobacterium abscessus. Lečenje sprovedeno po režimu za atipične mikobakterioze.

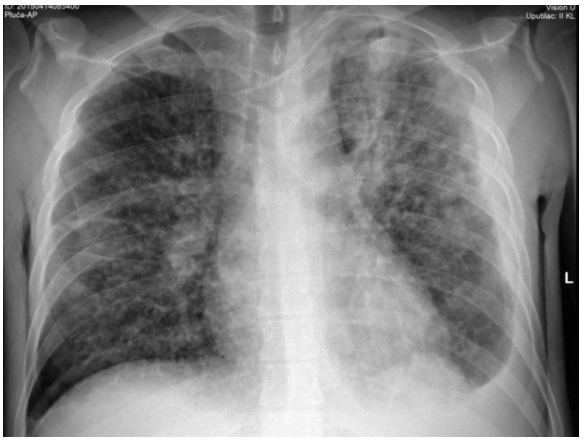
Teška imunosuprimiranost rezultirala je kod bolesnika infekcijom i Mycobacteriumom TB a potom i Netuberkuloznim Mycobacteriozama.

Mycobacterium abscessus

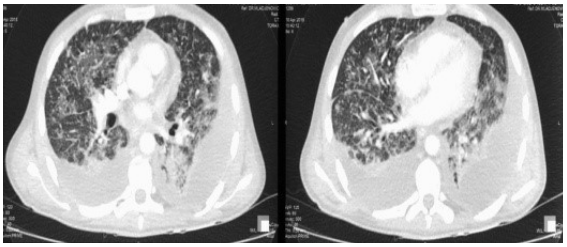
Primer 5

29 godina bolesnik koji je zbog M Crohn pod infliximabom 3 meseca.
Dolazi na Kliniku za pulmologiju u krajnje lošem opštem stanju, prostarcija, ne može da stoji na nogama, praktično nepokretan.

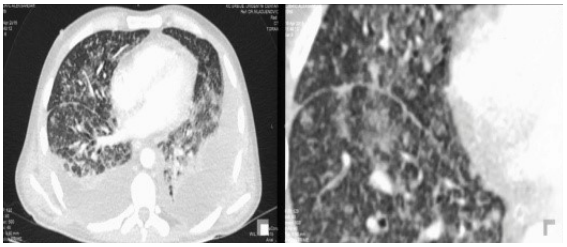




Rapidno pogoršanje plućnih simptoma i progresija nalaza.

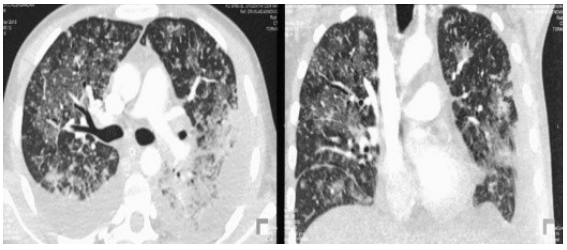


Na CT – u grudnog koša tipičan izgled " snežne mećave"- patognomoničan za milijarnu TB



U naredna dva dana teška respiratorna insuficijencija i pored primenjene antibitske kao i antituberkulotkse terapije. Stavljen na MV. Iz bronhoaspirata PCR BK +

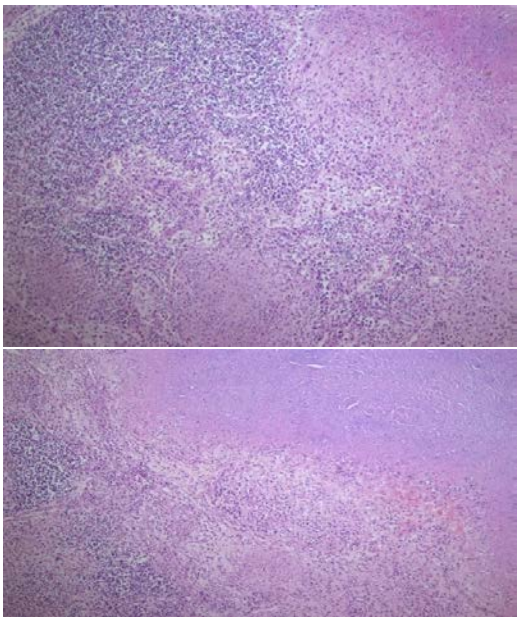
Exitus letalis posle tri dana sa znacima teške respiratorne insuficijencije.
Tražena je klinička obdukcija



Difuzno raspoređene sivkasto-žućkaste, jasno ograničene promene veličine zrna prosa.(milijarne)

Levo plućno krilo: ***kaverna***

Limfni čvor
(hilusni i paraaortalni) mikroskopske promene



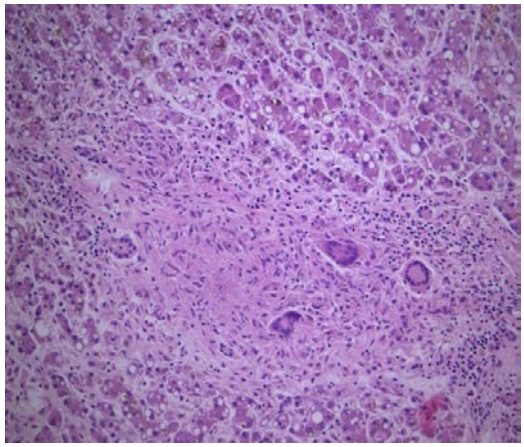
Granulomi tuberkuloznog tipa:

Centar – kazeozna nekroza

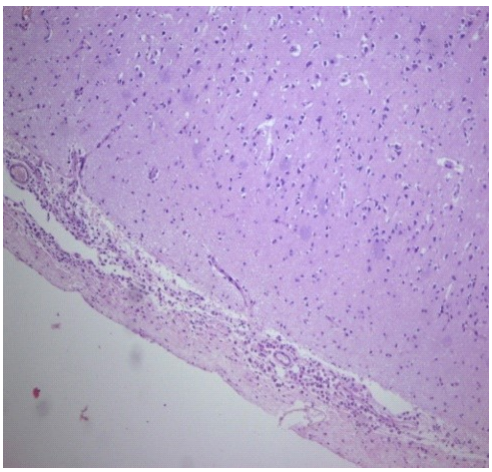
Periferija – limfociti

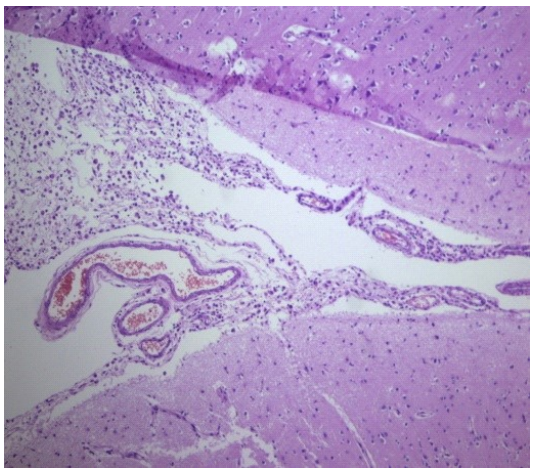
Epiteloidne ćelije i džinovske ćelije

Jetra zahvaćena tuberkulozom



Mozak : Leptomeningitis u sklopu milijarne tuberkuloze





Uzrok smrti : **Tuberkulozna sepsa.**

Zahvaljujemo se
Prof dr Sanji Radojević –Škodrić, direktoru RFZO i profesoru patologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kao i Doc dr Sofiji Glumac na svakodnevnoj pomoći i saradnji i na pomoći i saradnji u rasvetljavanju i prikazu ovog slučaja.