

İmmünesupresif tedavi Sonrası İntraoküler Tüberküloz ve Lenfoma

Intraocular Tuberculosis and Lymphoma Following Immunosuppressive Treatment

M. Necati DEMİR¹, Gülten SUNGUR², Gökhan GÜRELİK³, Güner ÖZKAN², Berivan BİTİK⁴, Nurten ÜNLÜ⁴, M Akif ACAR⁵

ÖZ

İmmünesupresif tedavi ciddi enfeksiyon ve malignensi gelişmesi açısından risk taşımaktadır. Bu olgu sunumunda, Romatoid Artrit (RA) nedeniyle metotreksat ve infliximab tedavisi gören 75 yaşında erkek hastada ilerleyen süreçte akciğer, testis ve gözde gelişen sistemik tüberküloz, primer intraoküler ve intrakraniyal lenfoma patolojileri paylaşılmaktadır. Tüberküloz üveiti ve intraoküler lenfoma kitlesi gözde birlikte gelişebilir ve bunlardan biri diğerini maskeleyebilir.

Anahtar Kelimeler: İmmünesupresif tedavi, Romatoid artrit, tüberküloz üveiti, intraoküler lenfoma

ABSTRACT

Immunosuppressive treatment carries the risk of serious infection and malignancy. In this report we aimed to share a seventy-five years old man with rheumatoid arthritis (RA) treated with methotrexate and infliximab that developed systemic tuberculosis (lung, testicular and eye), primary intraocular and intracranial lymphoma. The tuberculous uveitis and mass lesion of intraocular lymphoma may develop together which may mask the other.

Key Words: Immunosuppressive treatment, Rheumatoid arthritis, tuberculous uveitis intraocular lymphoma.

GİRİŞ

İmmünesupresif tedavi ciddi sistemik enfeksiyon ve malignensi gelişimi riski taşımaktadır.¹⁻⁸ Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) önemli bir immün düzenleyicidir ve bu sitokinin nötralize edilmesi immün cevabı baskılar. Anti-tümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF α) günümüzde Romatoid artrit (RA) başta olmak üzere Romatolojik, Gastroenterolojik ve Dermatolojik hastalıklarda sıkça kullanılmaktadır. Anti-TNF α grubu ilaçlar (infliximab, etanercept, adalimumab vb.) enjeksiyon yerinde görülen kızarıklık ve lokal enfeksiyon gibi cilt lezyonlarının yanı sıra ciddi sistemik enfeksiyonlara, demiyelinizan hastalıklara ve malignensilere yol

açabilmektedirler.^{9,10} Siklosporin ve metotreksat gibi diğer immünesupresiflerin beraberinde kullanımı bu riski daha da artırmaktadır.

Bu makalede RA nedeniyle immünesupresif tedavi gören erişkin erkek hastada takip eden yıllar içerisinde farklı organlarda gelişen tüberküloz, frontal zona, intraoküler mantar enfeksiyonları ve intraoküler/intrakraniyal lenfoma ele alınmıştır. Bir gözünde aktif üveitle beraber koroidal kitle, diğer gözde sadece koroidal kitle olarak klinik bulgu veren hastanın tanısında klinik ve laboratuvar olarak intraoküler lenfoma ve tüberkülozun birlikte seyrettiği düşünülmüştür.

1- Doç. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara - TÜRKİYE

2- Uz. Dr., S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

3- Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara - TÜRKİYE

4- Doç. Dr., S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

5- Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 21.05.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 22.08.2016

Ret-Vit 2017;26:169-174

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

M. Necati DEMİR

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD
Ankara - TÜRKİYE

Phone: +90 312 595 3000

E-mail: demirnehati@hotmail.com

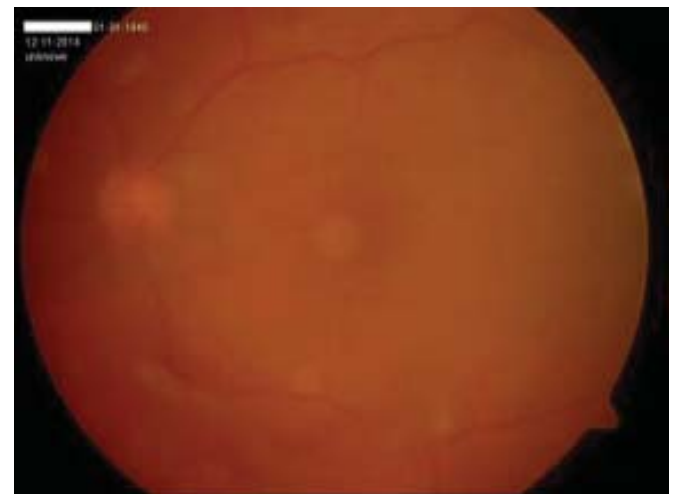
OLGU SUNUMU

Yetmiş-beş yaşında erkek hasta 2014 yılı sonunda kliniğimize sağ gözde görmede azalma şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinde 2010 yılında RA nedeniyle farklı zamanlarda nonsteroid antienflamatuvar, metotreksat, hidrok-siklorokin gibi ilaçlar kullandığı şikayetlerinin geçmemesi üzerine 2011 yılında infliximab tedavisine başlandığı, iki doz uygulama sonrası sebebi belirlenemeyen yüksek ateş nedeniyle hastaneye yatırıldığı öğrenilmiştir. Bu dönemde hastaya yapılan tetkiklerde kraniyal ve abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) patolojik bulgu saptanmamışken, toraks MRG' de retrokaval, prekarinal ve subhiler lenfadenopati, çok sayıda nodül ve fibrozis tespit edilmiş quantiferon testi pozitif olarak belirlenmiş, kültürde etken üretilmemiş ve hastaya bu bulgularla akciğer tüberkülozu tanısı konarak antitüberküloz tedavi başlandığı tespit edilmiştir. Daha sonra 2011 yılında hastanın frontal zona geçirdiği aynı yılın sonunda sağ plevral efüzyon nedeniyle tekrar hastaneye yatırıldığı ve tedavi gördüğü, 2012 yılı içerisinde skrotumunda sıvı birikimi nedeniyle hidrosel ameliyatı olduğu öğrenilmiştir. İlerleyen dönemlerde görme azalması nedeniyle çeşitli merkezlerde muayene olan hastanın iki taraflı katarakt operasyonu olduğu, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve son olarak bize gelmeden önce de sağ gözde subretinal hematom, sol gözde üveit nedeniyle takip edildiği hastadan öğrenilen diğer bilgiler arasındadır. Hastanın başvuru muayenesinde sağ gözde görme keskinliği (GK) 0.3 sol gözde 0.7 seviyesinde, her iki göz içi basınç (GİB) değerleri normal sınırlarda (12mmHg-14mmHg) ölçüldü. Ön segment muayenesinde sağda psödo-faki, solda korneada yaygın granülo-matöz keratik presipitat (Resim 1), ön kamarada beşin altında ve vitreusda orta derecede hücre tespit edildi. Arka segment muayenesinde iki taraflı makula bölgesinde sarı druzenoid lezyonlar pigment değişiklikleri ve sağda temporalde yaklaşık 10 disk büyüklüğünde üzeri pigmente kabarıklık subretinal kitle ile uyumlu lezyon tespit edildi. Hastanın ön

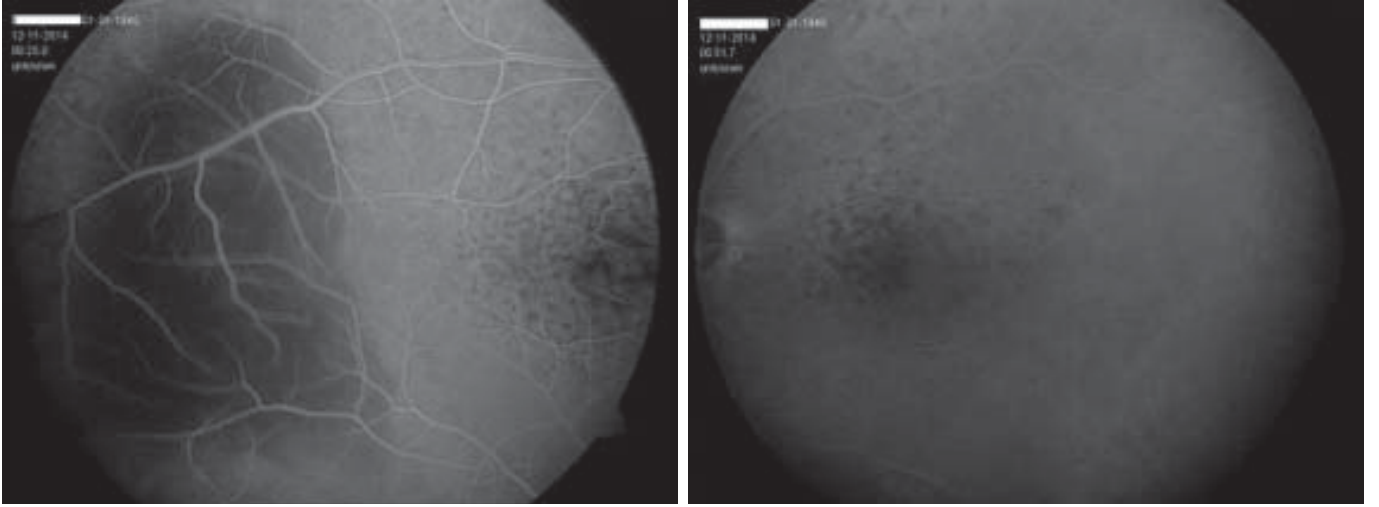


Resim 1: Sol göz ön segment görüntüsü; korneada yaygın granülo-matöz keratik presipitatlar.

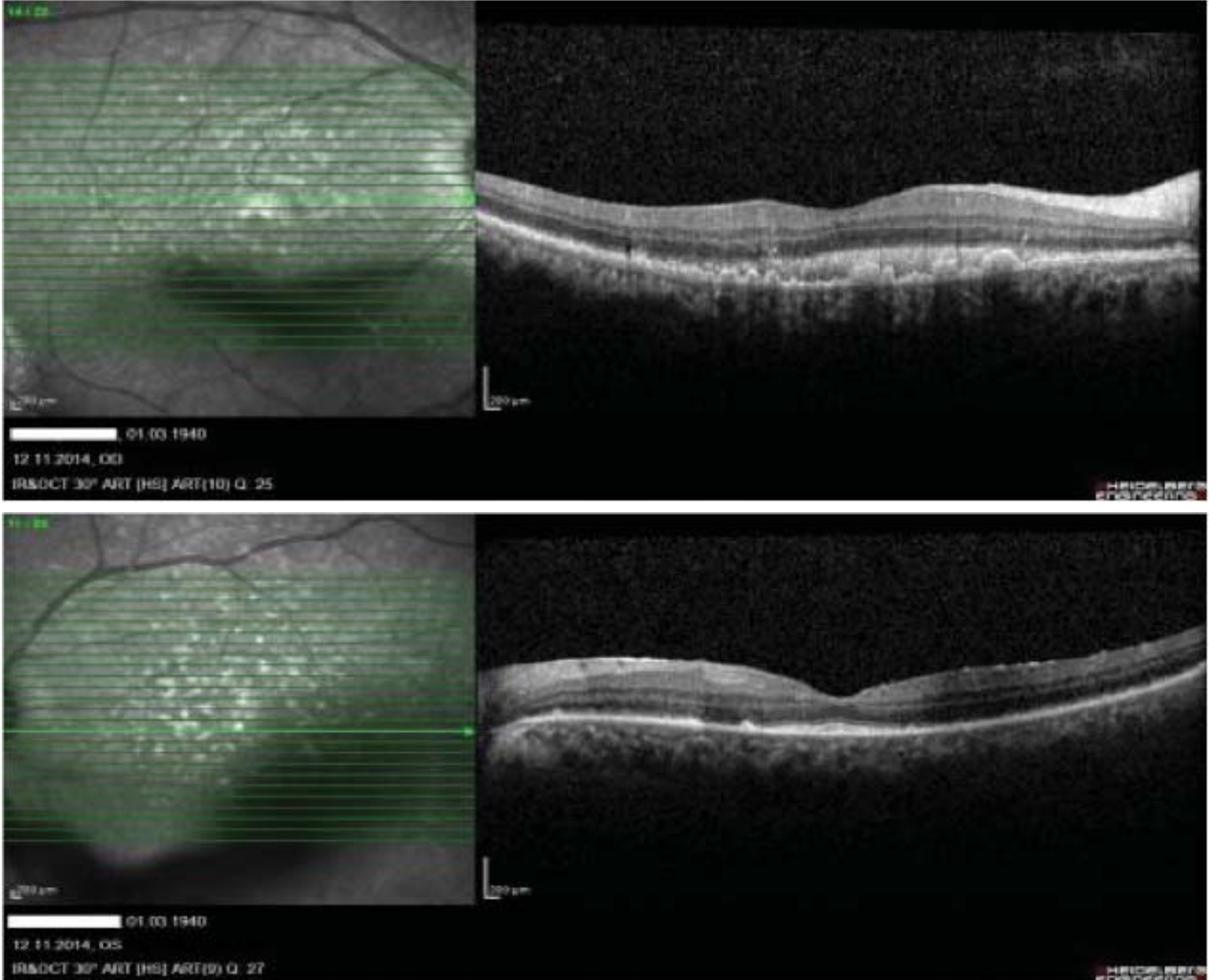
segment, renkli fundus resimleri (Resim 2,3) çekilerek fundus floresein anjiyografisi (FFA), fundus otofloresans (FOF) ve optik kohorens tomografi (OKT) tetkikleri yapıldı. Kraniyal MRG incelemesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmazken, orbital MRG tetkikinde sağ gözde temporaldeki lezyonla uyumlu lokalizasyon ve boyutta hematom ile uyumlu subretinal kabarıklık rapor edildi. FFA görüntülerinde: Her iki arka kutupta noktasal pencere defektleri, yuvarlak hipofloresan lezyonlar ve sağ göz temporalde belirlenen büyük koroidal kitle ile uyumlu geniş hipofloresan alan (Resim 4,5); OKT görüntülerinde: Sağ gözde retina pigment epiteli (RPE) düzeyinde artmış hipernodularite, iç retinada hiperreflektif lezyonlar (Resim 6,7); FOF incelemesinde: Bilateral arka kutupta granüler paternde hipo ve hiperotofloresan halkalar tespit edildi. (Resim 8) Hastanın kanında yapılan laboratuvar incelemelerinde Romatoid faktör (RF), C reaktif protein (CRP), siklik sitrillenmiş peptid (CCP) ve proteinaz 3 spesifik ANCA hariç tüm değerler normal bulundu. (Tablo 1) Geçmişe dönük olarak hastanın hidrosel ope-



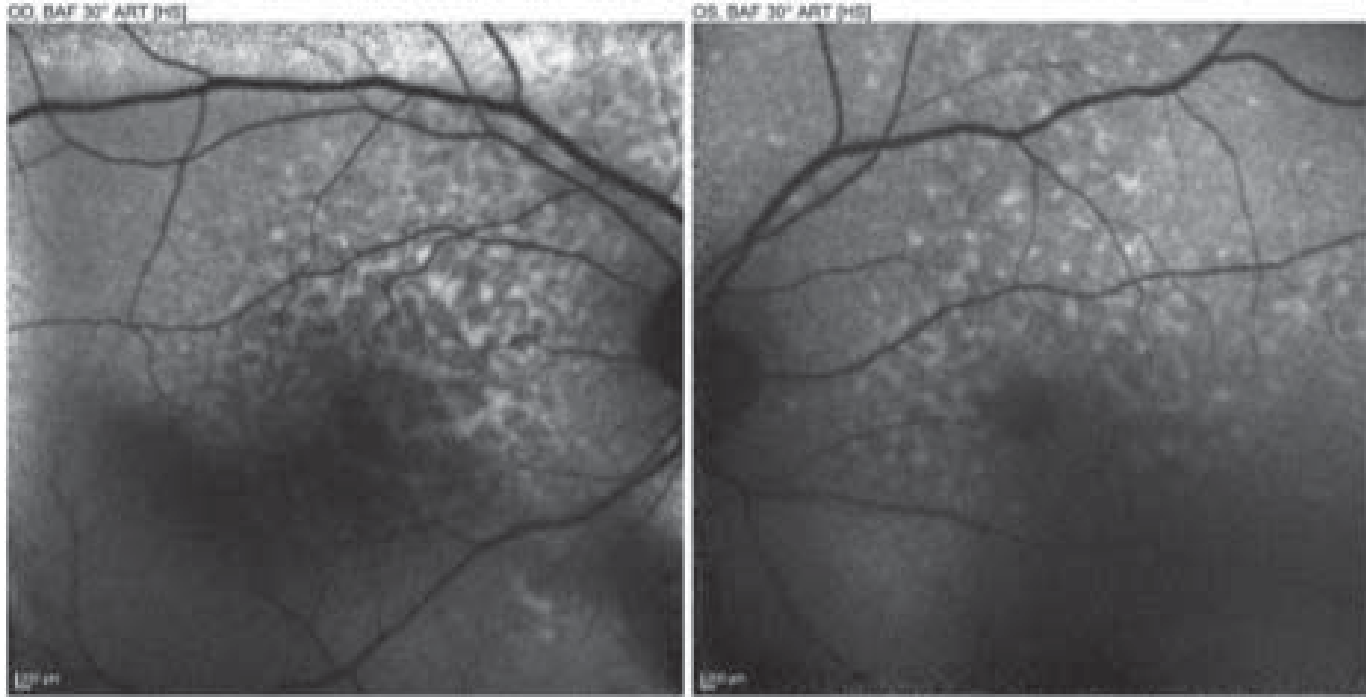
Resim 2,3: Sağ ve sol göz renkli fundus görüntüleri; bilateral arka segmentte sarı druzenoid lezyonlar; pigment değişiklikleri ve sağda temporalde yaklaşık 10 disk büyüklüğünde üzeri pigmente kabarıklık subretinal kitle ile uyumlu lezyon.



Resim 4,5: Sağ ve sol göz FFA görüntüleri; her iki arka kutupta noktasal pencere defektleri, yuvarlak hipofloresan lezyonlar ve sağ göz temporalde belirlenen büyük koroidal kitle ile uyumlu geniş hipofloresan alan.



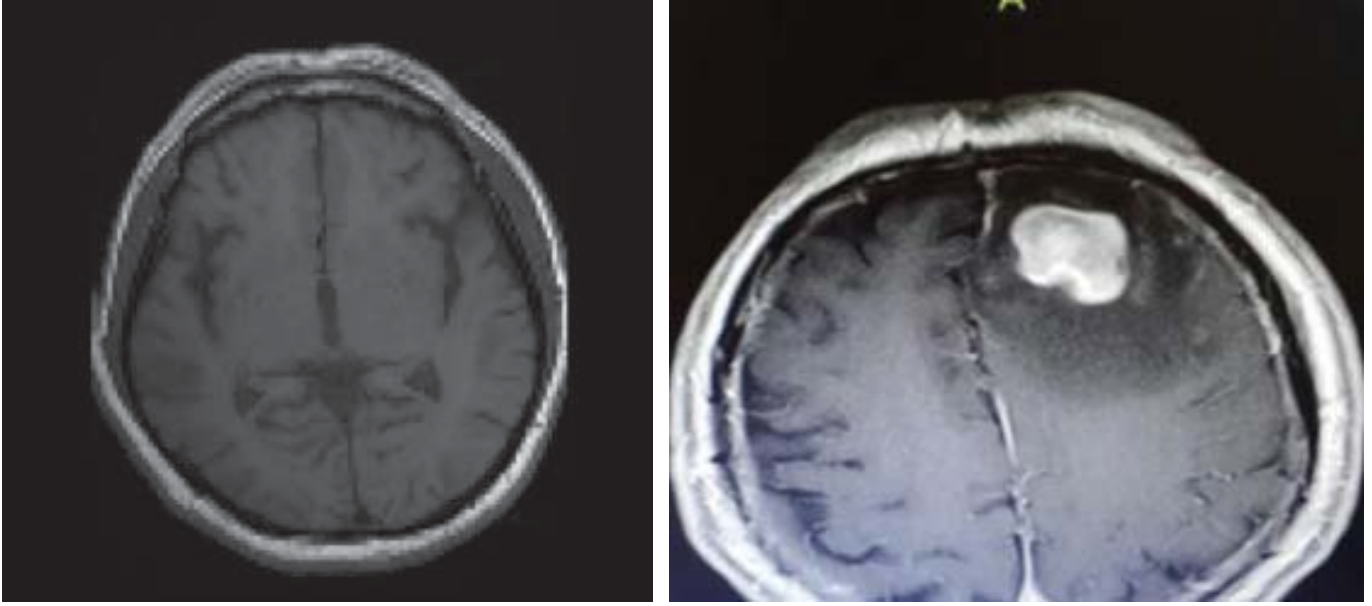
Resim 6,7: Sağ ve sol göz OKT görüntüleri; sağ gözde RPE düzeyinde artmış hiper nodülarite, iç retinada hiperrekleftif lezyonlar.



Resim 8: Sağ ve sol göz FOF görüntüsü; bilateral arka kutupta granüler paternde hipo ve hiperotofloresan halkalar.

Tablo 1. Hastanın başvuru sırasında yapılan kan testi sonuçları. (* ile işaretli değerler normal sınırların üstünde.)	
Tetkik	Sonuç
Sedimentasyon	19mm/saat
CRP	1.26mg/dl*
RF	54.8IU/ml*
Ig (G,A,M,C3,C4)	Normal
Ig E	178IU/ml*
ANA	Negatif
Antikardiyolipin Ig G	Negatif
RPR	Negatif
SS-A, Ro 52 kd, SS-B, scl 70, CENP B, Jo-1, Rib.P-protein	Negatif
Antifosfolipid Ig M,G	Negatif
Anti ds DNA, MPO ANCA	Negatif
PR3ANCA	86.77 U/ml*
CCP	81.15U/ml*
Herpes Simplex tip 1,2 IgM	Negatif
Herpes Simplex tip 1 Ig G	Pozitif
Herpes Simplex tip 2 Ig G	Negatif
Anti Toxoplazma Ig M, G	Negatif
Anti CMV Ig M	Negatif
VDRL	Negatif
TPHA	Negatif
Brucella (coombs ve tüp agl)	Negatif

rasyonuna ait patoloji kesitlerinde PCR ile yapılan incelemesi tüberküloz ile uyumlu geldi. Hastaya mevcut bulguları ile göğüs hastalıkları ve romatoloji klinikleri ile de konsulte edilerek anti tüberküloz tedavi ve ilerleyen haftalarda düşük doz sistemik steroid tedavisi başlandı. Hastaya haftalık kontrol muayeneleri yapıldı. İlk haftalar içerisinde hastanın görme şikayetlerinde ve sol gözdeki enflamasyon bulgularında kısmi düzelme ve GK' de artış izlenirken ilerleyen haftalarda hastanın sol gözünde giderek artan enflamasyon bulguları ile birlikte GK 0.1 seviyesine kadar düştü. Sekiz haftalık anti-tüberküloz tedavi ile sağ gözde subretinal kitle boyutları ve GK' ği sabit kalırken, sol gözde üveit bulguları artarak devam etti ve bu gözde de sağ gözdekine benzer lokalizasyonda giderek büyüyen yaklaşık 10-12 disk çapında subretinal kitle gelişti. Bu aşamada hastaya tanı amaçlı pars plana vitrektomi (PPV) operasyonu önerildi. Hastada depresyon gelişti ve iki ay kadar süren bir depresyon tedavisi gören hasta daha sonra sol gözünden PPV operasyonu geçirdi. Patolojik inceleme: "İncelenen kesitlerde mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve kazeifikasyon nekrozu, bula-nık sıvı incelemesinde nekrobiyotik hücreler" olarak sonuçlandı. Ayrıca operasyon sırasında yapılan kültür sonucunda Penicillium spp üredi. Hastaya bu aşamada anti-tüberküloz tedaviye devam kararı verilerek ek olarak üç hafta süreyle Amfoterisin B tedavisi verildi. Operasyondan üç ay sonra hastanın genel durumunda bozulma olması nedeniyle yapılan kontrol kraniyal MRG tetkikinde ilk muayene sonrası yapılan MRG tetkikinde (Resim 9) olmayan frontal lobda yaklaşık 3cm.'lik düzgün sınırlı bir kitle (Resim 10) tespit edilmesi üzerine beyin cerrahisi kliniğince operasyon



Resim 9,10: İlk ve son muayene kraniyal MRG; ilk MRG normal iken, son tetkikte frontal lobda yaklaşık 3cm.' lik düzgün sınırlı kitle.

yapılarak kitle eksizyonu yapıldı. Operasyon sonrası patoloji incelemesinde hastaya Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı konularak sistemik kemoterapi tedavisi başlandı. Üç doz sistemik kemoterapi sonrası hastanın kontrol MRG tetkikinde sağ gözdeki retina altı kitle boyutunda küçülme tespit edildi. Hastanın kemoterapisi devam etmekte olup halen yatağa bağımlı olduğu için son göz muayene bulguları verilememektedir. Evinde ziyaret edilen hasta sol gözünün görmediğini sağ gözündeki görme düzeyinin değişmediğini ifade etmiştir.

TARTIŞMA

Sunulan olgunun üzerinde tartışılması gereken iki önemli nokta bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi RA nedeniyle metotreksat, nonsteroid antienflamatuvar, steroid ve son olarak iki doz infliximab tedavisi gören hastada sonraki beş yıl içerisinde farklı organlarda gelişen tüberküloz enfeksiyonu, frontal zona enfeksiyonu, intraoküler ve intrakraniyal lenfoma gelişmesi, diğeri ise her iki gözde farklı klinik seyir gösteren hastada eldeki klinik ve labarotuvuar bulgulara göre intraoküler tüberküloz ve lenfomanın birlikte seyretmesidir.

İmmünesupresif tedavi gören RA' li hastalarda gerek ciddi sistemik enfeksiyon ve gerekse lenfoma gelişme riski bulunmaktadır.^{1-3,8} Farklı hastalıklarda özellikle önemli bir immün düzenleyici olan TNF' ün inhibe edilmesi sonrası gelişen tüberküloz ve lenfoma vakaları literatürde bildirilmiştir.⁴⁻⁷ Hastamızın iki doz infliximab tedavisi sonrası sebebi belirlenemeyen yüksek ateş nedeniyle hastaneye yatırılmış ilerleyen zamanlarda akciğer tüberkülozu teşhisi almış, plevrasında ve testislerinde biriken sıvı nedeniyle opere olmuş ve her iki dokuda da tüberküloz lehine labarotuvuar sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonra hastada gelişen frontal zona enfeksiyonu da bağışıklık sisteminin bozulması zemininde

herpes zoster virüsünün (HZ) reaktivasyonu sonucu gelişen bir diğer fırsatçı enfeksiyon olmuştur.

Murdaca ve arkadaşları anti-TNF α ajanlarına bağlı enfeksiyon riskini ele aldıkları derlemelerinde bu ajana başlamadan önce tüberküloz enfeksiyonu ve diğer fırsatçı enfeksiyonların reaktivasyonu konusunda dikkatli olunması gerektiğini zona zoster reaktivasyonu riskine karşı erişkin dönemde yapılacak aşı tekrarının faydalı olacağını bildirmişlerdir.¹ Nordgaard-Lassen ve arkadaşları yayınladıkları rehberde anti-TNF α tedavisi öncesi gerek latent ve aktif tüberküloz ve gerekse hepatit B, human immunodeficiency virüs (HIV) ve varicella zoster virüs (VZV) enfeksiyonlarının riski açısından tarama yapılması gerektiğinin üzerinde durmuşlardır. Latent tüberküloz şüphesi olan hastalarda İzonyazit, HBsAg'ni pozitif hastalarda ise antiviral tedavinin anti-TNF α tedavisi ile birlikte başlamasını önermişlerdir.²

Anti-TNF α tedavisi gören hastalarda lenfoma gelişmesi riski ise halen tartışmalıdır. Literatürde bildirilen vakalar olmakla birlikte bu hasta grubunda kanser insidansının çok düşük olması epidemiyolojik çalışmalarla bu riskin belirlenmesini mümkün kılmamaktadır. Endojen TNF α T hücrelerinde reseptör aracılı apoptozisi indüklemektedir ve bu durum lenfoma riski için bir zemin oluşturmaktadır.^{10,11} Bongartz ve arkadaşları çok sayıda randomize çalışmayı inceledikleri meta-analizlerinde 3493 RA' li hastayı değerlendirmişler özellikle yüksek doz anti-TNF α tedavisi alan hastalarda 3.3 katlık lenfoma gelişme riski olduğunu bildirmişlerdir.¹² Ancak farklı ajanların tedavide kullanılmış olması, tedavi süresi değişkenliği ve çalışma gruplarının homojen olmaması bu çalışmanın kısıtlarını oluşturmuştur. Harigai ve arkadaşlarının 335 merkezde anti-TNF α tedavisi alan 14440 hastada yaptıkları incelemede malign lenfoma insidansının artmış olduğunu tespit etmişlerdir.¹³

Klinik bulgular, özellikle göz içi sıvılardan yapılan PCR analizi, tedaviye yanıt ve takip muayeneleri intraoküler tüberküloz tanısının konmasına yardımcı olan parametrelerdir.¹⁴ Hastanın klinik bulguları ve sistemik tüberküloz hikayesi nedeniyle başlangıçta hastamıza dörtlü tüberküloz tedavisi başlanmıştır. Takip süresince sağ göz enflamasyon olmadan büyük bir koroidal kitle ile seyrederken; Sol gözde granülamatöz üveitle birlikte ilerleyen süreçte sağ gözdekine benzer lokalizasyon ve boyutta koroidal kitle gelişimi kliniğe eklenmiştir. Gerek koroidal kitlenin görünümü ve gerekse OKT bulguları lenfoma bulguları ile uyumlu olsa da; Daha az gören sol göze yapılan PPV operasyonu sonrası elde edilen patoloji raporu tüberküloz enfeksiyonu ile uyumlu sonuçlanmış ve anti-tüberküloz tedaviye devam edilmiştir. Bu aşamada hastaya lenfoma teşhisi konulamamıştır. Ayrıca yine bu aşamada göz sıvısında mantar enfeksiyonu üremesi nedeniyle hasta üç hafta süreyle Amfoterisin B tedavisi almıştır. Mantar enfeksiyonu bir kontaminasyon olabileceği gibi immün yetmezlik zemininde kliniğe eklenmiş bir tablo da olabilir. Hastamızın tüm takibi süresince kraniyal MRG tetkiki normal iken ameliyattan altı ay sonra frontal lobda bir kitle gelişmesi ve yapılan ameliyat sonrası patoloji incelemesinde Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanısı alması ve sistemik kemoterapi sonrası sağ gözdeki koroidal kitlenin küçülmesi her iki gözde gelişen koroidal kitlenin de lenfomaya bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Burada ortada kalan tek soru eş zamanlı olarak granülamatöz üveitle klinik veren sol gözde aynı zamanda bir tüberküloz enfeksiyonunun da mevcudiyetinin olduğu konusudur ki laboratuvar inceleme bu yönde sonuç vermiştir. Literatürde eş zamanlı olarak intraabdominal lenfoma ve tüberküloz enfeksiyonu gelişen bir vaka bildirilmiştir.¹⁵ Diğer taraftan Simonsen ve arkadaşları inceledikleri 15024 tüberküloz vakasında 1747 kanser vakası bildirmişler muhtemelen kronik enflamasyon, immünespresyon ve sigaraya bağlı olarak tüberküloz vakalarında kanser riskinin arttığına altını çizmişlerdir.¹⁶ Kullanılan immün baskılayıcıların yanı sıra tüberküloz olgumuzda gelişen lenfoma için ikinci bir alt yapı oluşturmuş olabilir.

Sunulan olgunun mevcut klinik ve laboratuvar bulgular ışığında immün yetmezlik ve sistemik tüberküloz zeminde eş zamanlı gelişen bir lenfoma olgusu olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan hastanın daha önce plevra ve testisinde gelişen lezyonlar sadece tüberküloza mı aittir? Yoksa bu lezyonlar tüberküloz beraberinde veya izole gelişen ve visceral yaprakları tutan bir efüzyonlu lenfoma zemininde mi gelişmiştir? sorularını cevaplamak da mümkün olmamıştır.

Bu olgu ile immünespresif tedavi sonrası ciddi enfeksiyon ve lenfoma gelişen RA'li bir hastanın tanı ve takip süreci paylaşılmıştır. Sol gözde granülamatöz üveitle klinik bulgu veren ve farklı organlarda aktif sistemik tüberküloz enfeksiyonu geçiren erişkin hastada öncelikle malignansinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Diğer taraftan bu iki klinik tablonun bir diğerini maskeleyebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Murdaca G, Spano F, Contatore M et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(4): 571-82
2. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF alpha treatment. *Dan Med J.* 2012; 59(7): C4480
3. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ et al. Incidence of Serious Infections and Tuberculosis among Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. 2014; 55(2): 442-448
4. Wang MH, Liu X, Shen B. Disseminated Tuberculosis in a Patient Taking Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease. *ACG Case Reports Journal.* 2015; 3(1): 45-48.
5. Nosotti L, Baiocchi A, Bonifati C et al. Unusual case of B cell lymphoma after immunosuppressive treatment for psoriasis. *World Journal of Hepatology.* 2015; 7(5): 814-818.
6. Sonoda KH, Fukuhara T, Yoshikawa H et al. A case report of malignant lymphoma receiving infliximab therapy with Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2014; 118(5):440-445.
7. Queux G, Renaut JJ, Peuvrel L et al. Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis: role of immunosuppressants. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 616-620.
8. Mariette X, Tubach F, Bagheri H et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 400-408.
9. Lin PL, Myers A, Smith L et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent Mycobacterium tuberculosis infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 340-350.
10. Şenel S, Kılıçkap S. Anti-tümör nekrozis faktör tedavisi ve kanser. *Cumhuriyet Tıp Dergisi.* 2010; 32: 132-136
11. Toussiot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(13):2089-2107.
12. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of serious infections and malignancies: systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.
13. Harigai M, Nanki T, Koike R et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population- a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016; 12: 1-37.
14. Önal S, Tuğal-Tutkun İ. Oküler Tüberküloz II : Tanı ve Tedavi. *TJO.* 2011;41(3):182-190.
15. Negi BS, Thakur P, Negi MK, Revannasiddaiah S. Coincident intra-abdominal presentation of lymphoma and tuberculosis after long-term iatrogenic immunosuppression. *BMJ Case Reports.* 2012; doi:10.1136/bcr.12.2011.5395
16. Simonsen DF, Farkas DK, Sogaard M, et al. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(10):1211-1219.