

Tuberculose em pacientes transplantados renais: experiência de um único centro em Medellín-Colômbia, 2005-2013

Authors

Lina Maria Serna Higueta^{1,2}

John Fredy Nieto-Ríos^{1,2}

Salomon Daguer-Gonzalez³

Catalina Ocampo-Kohn^{1,2}

Arbey Aristizabal-Alzate^{1,2}

Catalina Velez-Echeverri^{1,2}

Juan Jose Vanegas-Ruiz^{1,2}

Isabel Ramirez-Sanchez^{1,2}

Jhon Jairo Zuleta Tobon^{1,2}

Gustavo Adolfo

Zuluaga-Valencia^{1,2}

¹ Hospital Pablo Tobón Uribe.

² Universidade de Antioquia.

³ Pontifícia Universidade Bolivariana.

Submitted on: 06/05/2014.

Approved on: 08/28/2014.

Correspondence to:

Lina Maria Serna Higueta.
Nefrologia e transplante renal,
Hospital Pablo Tobon Uribe,
Universidade de Antioquia,
Calle 78B # 69-240, Medellín,
Colômbia.

E-mail: lm.serna@hotmail.com/
johnfredynieto@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20140073

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma infecção oportunista comum em pacientes transplantados renais. **Objetivo:** Oferecer uma descrição clínica e laboratorial de pacientes transplantados com diagnóstico de tuberculose e sua resposta ao tratamento durante o período entre 2005 e 2013 no Hospital Pablo Tobón Uribe. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo. **Resultados:** Em 641 transplantes renais, a tuberculose foi confirmada em 12 pacientes. Destes, 25% tinham histórico de rejeição aguda e 50% apresentaram níveis de creatinina superiores a 1,5 mg/dl antes da infecção. A patologia geralmente se apresentava como pulmonar (50%) e disseminada (33,3%). A primeira fase do tratamento consistiu de três meses de HZRE (isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol) em 75% dos casos e HZME (isoniazida, pirazinamida, moxifloxacina e etambutol) em 25% dos pacientes. Durante a segunda fase do tratamento, 75% dos pacientes receberam isoniazida e rifampicina e 25% isoniazida e etambutol. A duração do tratamento variou entre seis e 18 meses. Em 41,7% dos pacientes, hepatotoxicidade foi associada ao início do tratamento da tuberculose. Durante o seguimento de um ano a função renal manteve-se estável e a taxa de mortalidade foi de 16,7%. **Conclusão:** A tuberculose foi responsável por diversos sintomas inespecíficos na população de transplantados renais estudada. Tuberculose pulmonar e disseminada foram as formas mais frequentes de acometimento e necessitaram de tratamento prolongado. Medicamentos contra a tuberculose apresentaram alta toxicidade e mortalidade. Esta infecção deve ser considerada quando o paciente apresenta síndrome febril de origem desconhecida, especialmente durante o primeiro ano após o transplante renal.

Palavras-chave: *mycobacterium tuberculosis*; rejeição de enxerto; transplante de rim.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bactéria geralmente afeta os pulmões, mas pode acometer outros órgãos. A tuberculose é uma infecção frequente na população em geral, com prevalência de 169 por 100,000.¹ Em pacientes transplantados, a tuberculose se torna uma infecção oportunista grave. A tuberculose ocorre, em média, 14 vezes mais frequentemente em pacientes transplantados do que na população geral² e 50 a 100 vezes mais em áreas endêmicas.^{3,4} A prevalência da tuberculose em pacientes com transplante renal varia amplamente em diferentes partes do mundo. A prevalência é inferior a 1% nos países ocidentais, fica em torno de 3% a 4% na América do Sul e no Sudeste Asiático, de 4% a 6% nos países mediterrâneos e na China, e chega a quase 15% na Índia e Paquistão.⁵⁻¹⁰ A via de transmissão na população transplantada origina-se tipicamente na reativação de um foco latente de infecção. No entanto, a tuberculose também pode ser adquirida pelo contato com pessoas infectadas e, mais raramente, transmitida pelo doador.¹¹⁻¹⁴

A elevada prevalência de tuberculose em pacientes transplantados é explicada pelo uso de imunossuppressores.¹⁵ Estes medicamentos alteram a imunidade celular e bloqueiam mecanismos de defesa essenciais ao

combate das infecções por micobactéria.^{12,15,16} O diagnóstico da tuberculose em pacientes transplantados renais é difícil¹⁷ e seu tratamento apresenta um alto risco de interações medicamentosas e toxicidade,^{5,11,12,15,18-21} o que aumenta o risco de disfunção e perda do enxerto.²² O objetivo deste estudo foi obter uma descrição clínica e laboratorial de pacientes transplantados diagnosticados com tuberculose e sua resposta ao tratamento durante o período de 2005 a 2013 no Hospital Pablo Tobón Uribe em Medellín-Colômbia, área endêmica de tuberculose.

MÉTODOS

Este trabalho é um estudo retrospectivo realizado no Hospital Pablo Tobón Uribe em Medellín-Colômbia, centro de referência terciário que atende uma população de quatro milhões de habitantes. Pacientes submetidos a transplante renal durante o período de 2005 a 2013 diagnosticados com tuberculose foram incluídos neste estudo. A infecção por tuberculose foi confirmada por histologia, testes moleculares ou cultura positiva para micobactéria. Todos os dados foram obtidos a partir dos prontuários e registrados em um banco de dados em *Excel*. Foram coletados dados demográficos como idade, sexo e etiologia da doença renal. Foram documentados fatores de risco associados à tuberculose tais como histórico de rejeição anterior diagnosticada por biópsia renal, terapia de indução utilizada no momento do transplante e medicação imunossupressora. Tratamento farmacológico, complicações associadas e tempo de tratamento para tuberculose foram registrados. Vários desfechos também foram avaliados, incluindo mortalidade e sobrevida do enxerto.

O *software* SPSS (versão 18) foi utilizado na análise estatística. A análise descritiva dos dados foi realizada por meio do cálculo das frequências e porcentagens das variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram descritas como médias ou medianas e seu respectivo desvio padrão ou como quartis em função da

distribuição dos dados identificada pelo teste de Shapiro Wills.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Pablo Tobón Uribe. Foram também respeitados os padrões éticos para pesquisas com seres humanos previstos na Resolução 008430 de 1993 do Departamento de Proteção Social da República da Colômbia. Os pesquisadores se comprometeram a respeitar o sigilo e a privacidade das informações registradas nos prontuários. Este trabalho não incluiu intervenções tais como exame físico, exames laboratoriais ou a aplicação de tratamentos na população estudada e, portanto, não representou qualquer risco para os participantes.

RESULTADOS

Foram realizados 641 transplantes renais entre 2005 e 2013. PPD foi realizado em 570 pacientes (88,9%), dos quais 163 tiveram resultado positivo (≥ 5 mm). Isoniazida foi prescrita para 234 pacientes (163 com PPD positivo e 71 para os quais não foi realizado o teste). Durante o período do estudo foram diagnosticados 12 casos de tuberculose. As características basais desses pacientes são apresentadas na Tabela 1. Todos os pacientes receberam transplante renal de doador falecido. Sete pacientes eram do sexo masculino e cinco do feminino. Dez pacientes (83,3%) receberam alemtuzumab (30 mg), seguido de três injeções de bolus de metilprednisolona endovenosa (500 mg no dia 1, 250 mg no dia 2 e 125 mg no dia 3). Os outros dois pacientes receberam timoglobulina e daclizumab como terapia de indução durante o transplante. Três pacientes (25%) apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda antes da infecção. Esses pacientes foram tratados com metilprednisolona (500 mg por dia por via endovenosa durante três dias). A medicação imunossupressora foi ajustada em dois pacientes e o terceiro paciente foi submetido a plasmaferese. Seis pacientes

(50%) apresentaram disfunção do enxerto antes do diagnóstico da tuberculose e níveis de creatinina superiores a 1,5 mg/dl.

A idade no momento da infecção por tuberculose variou de 17 a 73 anos de idade, com mediana de 52,5 anos de idade (p25-75 = 35-66,8). O tempo médio entre transplante e diagnóstico variou de dois a 69 meses (mediana de nove meses, p25-75 = 2,3-32,8). O tempo entre início dos sintomas e diagnóstico foi de 10 a 102 dias (mediana de 25 dias, p25-75 = 17,3-30). Oito pacientes desenvolveram tuberculose no primeiro ano após o transplante.

Tuberculose pulmonar e disseminada foram as manifestações clínicas mais comuns da patologia (Tabela 2). Os órgãos e sistemas acometidos foram: pulmões, 75% (9); gânglios linfáticos, 16,6% (2); meninges, 16,6% (2); e tecido ósseo, 8,3% (1). Os achados da análise por imagens estão descritos na Tabela 3. Os sintomas mais comumente encontrados nos pacientes foram tosse (83,3%), febre prolongada (75%), cefaleia (33,3%), linfadenopatia (16,6%), diarreia (8,3%) e dor pleural (8,3%). Dez pacientes necessitaram de hospitalização por períodos de 14 a 72 dias.

A primeira fase do tratamento consistiu de três meses de HZRE em 75% dos pacientes e HZME em 25% dos casos. Dez pacientes foram tratados por nove a 10 meses, um paciente

recebeu seis meses de tratamento e outro paciente foi tratado por 18 meses (mediana de 10 meses p25-75 = 9-10). A segunda fase do tratamento foi realizada em 75% dos casos com isoniazida e rifampicina e em 25% dos pacientes com isoniazida e etambutol. Cinco pacientes (41,7%) apresentaram hepatotoxicidade associada ao uso de isoniazida e rifampicina.

Foram observadas infecção sistêmica concomitante por citomegalovírus e coinfeções de sífilis, candidíase e infecções invasivas por *E. coli*. Dois pacientes foram a óbito, o primeiro em decorrência de sepse após sete dias de tratamento e o segundo por conta de uma grave fístula broncopleural seis meses após o início do tratamento da tuberculose.

A função renal manteve-se estável durante o seguimento. Os níveis de creatinina medianos foram de 1,4 mg/dl (p25-p75 = 1,03-1,87) antes do diagnóstico, 1,25 mg/dl (p25-p75 = 0,9-1,57) após seis meses e 1,35 mg/dl (p25-p75 = 0,96-1,7) após um ano de seguimento (Tabela 4). Durante o ano de seguimento, a mortalidade foi de 16,7%. Dos sobreviventes, um paciente sofreu rejeição aguda com perda do enxerto e retornou à terapia renal substitutiva. Dez pacientes (83,3%) completaram o tratamento da tuberculose com sucesso e não recidivaram até o momento da publicação do presente artigo.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

	Sexo	PPD*	Idade	Etiologia da DRC	Tipo de indução**	Tratamento de manutenção	Tempo entre transplante e tuberculose (meses)
1	Masculino	0	17	Má formação	Alemtuzumab	Aza-Tac-Pred	11
2	Feminino	1	34	Glomerulopatia	Alemtuzumab	CyA-Pred	12
3	Feminino	13	38	Má formação	Timoglobulina	MMF-CyA-Pred	3
4	Masculino	0	33	Glomerulopatia	Alemtuzumab	Aza-CyA-Pred	2
5	Masculino	0	73	Desconhecida	Alemtuzumab	Aza-CyA-Pred	5
6	Feminino	0	68	Glomerulopatia	Alemtuzumab	Aza-CyA-Pred	59
7	Feminino	4	57	Cistos renais	Alemtuzumab	Syr-Pred	69
8	Masculino	6	38	Diabetes	Alemtuzumab	MMF-Syr-Pred	38
9	Masculino	3	48	Glomerulopatia	Alemtuzumab	Aza-Tac-Pred	7
10	Masculino	7	63	Cistos renais	Alemtuzumab	CyA-Pred	2
11	Feminino	Sem dados	58	Glomerulopatia	Daclizumab	MMF-CyA-Pred	17
12	Masculino	5	73	Glomerulopatia	Alemtuzumab	Tac-Pred	2

* Todos os pacientes receberam injeções de bolus de metilprednisolona durante a indução. ** PPD: Teste tuberculínico antes do transplante renal. DRC: Doença renal crônica; Aza: Azatioprina; Tac: Tacrolimus; Pred: Prednisolona; CyA: Ciclosporina; Syr: Sirolimus. Tipo de indução: tratamento de indução realizado durante o transplante renal. Tratamento de manutenção: medicamento imunossupressor utilizado após transplante renal.

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM TUBERCULOSE

ID	Tipo de tuberculose	Método diagnóstico	Sensibilidade a HZRE	Tratamento Fase 1	Tratamento Fase 2
1	Pulmonar	LB	Todos	HZRE	HR
2	Disseminada	LB	Todos	HZEM	HE
3	Pulmonar	LB	Todos	HZRE	HR
4	Linfinodal	Bx Linfonodo	Todos	HZEM	HE
5	Sistema nervoso central	LCR	Todos	HZRE	HR
6	Pulmonar	Bx Pleural	Todos	HZEM	HR
7	Pulmonar	LB	Todos	HZRE	HR
8	Disseminada	Bx Articulação	Todos	HZRE	HR
9	Disseminada	LCR	Todos	HZRE	HR
10	Pulmonar	LB	Todos	HZRE	HR
11	Pulmonar	LB	Sem dados	HZRE	HR
12	Disseminada	LB	Sem dados	HZRE	Óbito

LB: Lavado broncoalveolar; LCR: Cultura de líquido cefalorraqueno; Bx: Biópsia; HZRE: Isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol; HZEM: Isoniazida, pirazinamida, etambutol e moxifloxacina; HR: Isoniazida, rifampicina; HE: Isoniazida, etambutol.

TABELA 3 ACHADOS RADIOLÓGICOS

1	Radiografia de tórax: pequena imagem radiopaca peri-hilar lobulada à esquerda. TCAR: imagem de massa de linfadenopatia à esquerda na região peri-hilar comprimindo o principal brônquio esquerdo. Densidade aumentada do parênquima pulmonar na língua sem broncograma. Opacidade em vidro fosco adjacente e pequeno nódulo com nódulo satélite menor.
2	Radiografia de tórax: imagem radiopaca do segmento apical do lobo direito inferior. TC simples de tórax: área de partes moles localizada no lobo direito inferior medindo aproximadamente 58 x 42 mm, com pequena atelectasia satélite, opacidade em vidro fosco e espessamento septal periférico. Proeminência hilar direita causada por linfadenopatia.
3	Radiografia de tórax: opacidade triangular se projetando por sobre o coração para atelectasia segmentar no lobo médio. TCAR: imagem compatível com massa <i>versus</i> aglomerado linfonodal na região peri-hilar direita e regiões paratraqueal e pericarinal. Atelectasia do lobo médio. Calcificação do gânglio peri-hilar esquerdo.
4	Radiografia de tórax: normal.
5	Radiografia de tórax: normal.
6	TCAR: imagem consolidada de lobo direito superior com broncograma aéreo e pequena cavitação <i>versus</i> bronquiectasia. Vários nódulos subcentimétricos podem ser observados próximos à opacidade.
7	TC de torax: infiltrados em vidro fosco em ambos os pulmões com imagens nodulares bilaterais.
8	TCAR: imagem consolidada dos dois ápices pulmonares com presença de nódulos calcificados. Bronquiectasia no lobo direito superior.
9	TCAR: imagem de nódulo de 1,6 cm no segmento superior do lobo direito inferior com contato pleural (granuloma). Linfadenopatia direita peri-hilar e presença de massa no mediastino à direita.
10	Radiografia de tórax: infiltrados intersticiais peri-hilares e pericárdicos reticulonodulares e micronodulares mais proeminentes do lado esquerdo.
11	Radiografia de tórax: imagem peri-hilar esquerda sugestiva de consolidação com componentes atelectásicos.
12	Radiografia de tórax: opacidades alveolares bilaterais sugestivas de insuficiência cardíaca descompensada. TC com contraste: área em vidro fosco com nódulos acinares centrais e padrão de árvore em brotamento.

TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução.

TABELA 4 EVOLUÇÃO DOS PACIENTES APÓS SEIS MESES E UM ANO DE TRATAMENTO

Paciente	Nível de creatinina no momento do diagnóstico (mg/dl)	Nível de creatinina após seis meses (mg/dl)	Nível de creatinina após um ano (mg/dl)	Necessidade de terapia renal substitutiva após um ano
1	0,9	0,9	0,8	Não
2	1,28	1,57	1,48	Não
3	1,89	1,25	1,73	Não
4	2,09	1,9	1,91	Não
5	1,17	0,94	1,06	Não
6	0,99	0,68	1	Não
7	0,9	1,01	0,96	Não
8	1,8	4,4	10	Sim
9	1,5	1,44	1,65	Não
10	1,31	0,9	1,35	Não
11	1,9	1,56	NA	Óbito
12	1,76	NA	NA	Óbito

NA: Não se aplica.

DISCUSSÃO

A prevalência da tuberculose em um grupo de pacientes transplantados renais em um único centro foi de 1,87%. Este nível é mais baixo do que os relatados em outros estudos realizados na América do Sul por Marquez (2,8%), Biz (2,4%) e Matuck (4,5%).^{9,21} A baixa prevalência da tuberculose pode se dever à integração do teste tuberculínico ao nosso protocolo pré-transplante e ao fato de os pacientes com PPD maior ou igual a cinco milímetros receberem tratamento profilático com isoniazida. Além disso, os pacientes para os quais não foi possível realizar o PPD também receberam o tratamento preventivo por conta da elevada prevalência de tuberculose em nosso país. Este protocolo já foi aplicado com sucesso em outros estudos para diminuir a incidência da tuberculose após transplante renal.¹⁰ Por exemplo, uma meta-análise revelou que a profilaxia com isoniazida em pacientes com tuberculose latente, diagnosticados por PPD ou teste com interferon gama, melhora significativamente os níveis de prevenção da tuberculose em pacientes transplantados renais.²² Atualmente, a British Thoracic Society sugere que todos os pacientes em lista de espera para transplante devem ser triados para tuberculose latente. Pacientes com resultado positivo devem ser tratados com 300 mg de isoniazida profilática por seis meses.¹⁹ Alemtuzumab, utilizado como terapia de indução em 83,3% dos pacientes,

também pode ter contribuído para a baixa incidência de tuberculose na população estudada. O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que leva a uma diminuição rápida e sustentada dos linfócitos T.⁶ Estudos anteriores demonstraram uma baixa incidência de infecção por micobactéria em pacientes induzidos com alemtuzumab.⁶

Na população estudada, a tuberculose ocorreu principalmente durante o primeiro ano após o transplante (66,6%), o que pode ser explicado por uma possível reativação de uma tuberculose latente não detectada. O tempo mediano até o aparecimento dos sintomas foi de nove meses, semelhantemente aos dados relatados em outros estudos realizados por Marques *et al.*⁹ (mediana de 6,53 meses), Lattes *et al.*²³ (13 meses) e Lopez de Castilla *et al.*⁷ (11,2 meses). Por esta razão, a tuberculose deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos pacientes com febre de origem desconhecida, especialmente durante o primeiro ano após o transplante renal.

No presente estudo, o tempo mediano entre início dos sintomas e diagnóstico foi 25 dias, observação semelhante aos dados publicados por Marques *et al.*⁹ e aos resultados encontrados na população geral.²⁴ O diagnóstico tardio se deve às diferenças entre as manifestações clínicas da tuberculose observadas nos pacientes transplantados renais e na população em geral. A tuberculose em pacientes transplantados

renais é caracterizada por sintomas inespecíficos e frequentes manifestações extrapulmonares,³ além de sintomas que não permitem sua diferenciação em relação a outras infecções.²⁰ Em nosso estudo, a forma mais frequente de manifestação foi a tuberculose pulmonar (50%), seguido da disseminada (33,3%) e da extrapulmonar (16,6%). Radiografias de tórax ou TCAR sugeriram a presença de infecções oportunistas como tuberculose em todos os pacientes com complicações respiratórias. Este fato indica que os dois métodos diagnósticos citados são complementares e não excludentes.

Quatro medicamentos foram incluídos nos três meses da primeira fase do tratamento da tuberculose (HZRE na maioria dos pacientes). Dois medicamentos foram utilizados na segunda fase, que durou de seis a nove meses. Este tratamento é recomendado por diretrizes de práticas clínicas e já foi documentado em outros estudos.^{3,9} O uso de medicamento para tuberculose em pacientes transplantados renais por menos de nove meses foi associado a elevação da mortalidade.⁹ Um dos principais achados do presente estudo é que a hepatotoxicidade associada ao uso de isoniazida e rifampicina foi observada num percentual maior de pacientes do que em outros estudos.^{3,9,16} Portanto, o uso de fluoroquinolonas pode ser uma opção terapêutica para esses pacientes.

É igualmente importante considerar que as interações entre os medicamentos utilizados no combate à tuberculose e os imunossuppressores, como a rifampicina, podem reduzir os níveis séricos de inibidores da calcineurina^{6,22} e aumentar o risco de rejeição do enxerto renal. Por este motivo, é importante monitorar os níveis séricos desses medicamentos e fazer os ajustes adequados. No presente estudo, a função renal permaneceu estável na maioria dos pacientes, e apenas um paciente sofreu rejeição aguda e, portanto, perdeu o órgão (8,3%). Esta incidência foi menor do que os resultados apresentados em outros estudos por Marquez *et al.*⁹ (44%) e Chen *et al.*³ (19%).

No presente estudo, a mortalidade associada à tuberculose foi de 16,7% - nível mais elevado do que os relatados por Marquez *et al.*⁹ (12%), Lattes *et al.*²³ (9,1%) e Chen *et al.*³ (12,9%).

Em conclusão, verificamos que a tuberculose em pacientes transplantados renais se manifesta com sintomas variados e inespecíficos. A tuberculose pulmonar e disseminada foram os subtipos mais comuns, exigindo tratamentos mais prolongados. Esses tratamentos apresentaram alta toxicidade, alta mortalidade e elevadas taxas de rejeição e perda do enxerto. A tuberculose deve ser considerada quando o paciente apresenta síndrome febril de origem desconhecida, especialmente durante o primeiro ano após o transplante renal. Seu tratamento deve ser rigoroso e acompanhado criteriosamente.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesse neste estudo. Os resultados do presente trabalho não foram publicados anteriormente.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report; 2013 [Accessed Sep. 9, 2014]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
2. Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel EL. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol* 2013;35:206-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130033>
3. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006;8:148-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00147.x>
4. Melchor JL, Gracida C, Ibarra A. Increased frequency of tuberculosis in Mexican renal transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2002;34:78-9. PMID: 11959194 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(01\)02674-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(01)02674-4)
5. Bosch W, Poowanawittayakom N, Chaikriangkrai K, Mendez J, Hellinger WC, Gonwa TA, et al. Tuberculous hepatitis in renal transplant recipients following alemtuzumab induction therapy. *Transpl Infect Dis* 2013;15:E33-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12048>
6. Walsh R, Ortiz J, Foster P, Palma-Vargas J, Rosenblatt S, Wright F. Fungal and mycobacterial infections after Campath (alemtuzumab) induction for renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008;10:236-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2007.00292.x>
7. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12:106-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x>
8. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009;48:1276-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/597590>
9. Marques ID, Azevedo LS, Pierrotti LC, Caires RA, Sato VA, Carmo LP, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant* 2013;27:E169-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12077>

10. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, Noor H, Saeed T, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:634-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp489>
11. Ruangkanhasetr P, Natejumnong C, Kitpanich S, Chaiprasert A, Luesutthiviboon L, Supaporn T. Prevalence and manifestations of tuberculosis in renal transplant recipients: a single-center experience in Thailand. *Transplant Proc* 2008;40:2380-1. PMID: 18790240 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.020>
12. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:97-101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00182.x>
13. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40:990-1013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00000712>
14. Fitzpatrick MA, Caicedo JC, Stosor V, Ison MG. Expanded infectious diseases screening program for Hispanic transplant candidates. *Transpl Infect Dis* 2010;12:336-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00517.x>
15. Canet E, Dantal J, Blanco G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3773-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr156>
16. Chen SY, Wang CX, Chen LZ, Fei JG, Deng SX, Qiu J, et al. Tuberculosis in southern Chinese renal-transplant recipients. *Clin Transplant* 2008;22:780-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00878.x>
17. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, Wang B, Liu C, Tian PX, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc* 2008;40:1382-5. PMID: 18589112 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.01.075>
18. Al-Salmi Z. Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in renal transplant patient with pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Saudi Pharm J* 2012;20:181-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2011.09.003>
19. Field M, Clarke A, Kelleher M, Hamsho A, Mellor S, Ready A, et al. Anti-tuberculosis prophylaxis following renal transplantation: acceptable variations? *Transpl Infect Dis* 2012;14:551-4.
20. Doblas A, Torre-Cisneros J. The current state of tuberculosis in solid organ transplantation: three principles for optimal management. *Am J Transplant* 2011;11:1769-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03626.x>
21. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, Morgado L, Rels MD, da Costa AC, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36:905-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.093>
22. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation* 2010;90:695-704. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ecce8d>
23. Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:98-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3062.1999.010203.x>
24. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis* 2009;9:91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-91>