

Tuberculosis peritoneal simulando cáncer de ovario

Peritoneal tuberculosis simulating ovarian cancer

JESÚS SOLIER INSUASTY, ADRIÁN BOLÍVAR, LAUREN SOFÍA CALVO, SANDRA LILIANA ROBERTO • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

Resumen

La tuberculosis (TB) peritoneal es una forma de TB abdominal y/o pélvica. Esta entidad en ocasiones puede simular clínicamente un carcinoma ovárico, lo cual sumado a un aumento sérico del CA 125, puede hacer del diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades, un reto difícil para el clínico. Se presenta el caso de una mujer de 49 años de edad con síntomas, signos, hallazgos imagenológicos y de laboratorio sugestivos de carcinoma ovárico, en quien además se documentan factores de riesgo para el desarrollo de TB. Finalmente, gracias a la realización de estudios complementarios y a un adecuado análisis de los datos se llega al diagnóstico de TB peritoneal. El presente caso busca concientizar a la comunidad médica sobre la importancia de considerar la TB peritoneal como diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de carcinoma ovárico, permitiendo así realizar un acertado y oportuno diagnóstico evitando la exposición a procedimientos quirúrgicos riesgosos e innecesarios. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 383-387).

Palabras clave: *artritis reumatoide, neoplasias ováricas, tuberculosis, factores de riesgo, peritonitis tuberculosa, antígeno Ca-125.*

Abstract

Peritoneal tuberculosis (TB) is a form of peritoneal and / or pelvic TB. This entity can sometimes clinically simulate an ovarian carcinoma, which added to an increased serum CA 125 can make the differential diagnosis between these two diseases, a difficult challenge for the clinician. The case of a 49 years old woman with symptoms, signs, and imaging and laboratory findings suggestive of ovarian carcinoma in whom also risk factors for the development of TB are documented, is presented. Finally, thanks to the complementary studies and adequate analysis of the data, the diagnosis of peritoneal TB is made. This case aims to raise awareness of the medical community about the importance of considering the peritoneal TB as a differential diagnosis in patients with suspected ovarian carcinoma, allowing to perform an accurate and timely diagnosis avoiding exposure to risky and unnecessary surgical procedures. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 383-387).

Keywords: *rheumatoid arthritis, ovarian neoplasms, tuberculosis, risk factors, tuberculous peritonitis, CA125 antigen.*

Dr. Jesús Solier Insuasty Enríquez: Internista Oncólogo Clínico, Unidad de Oncología Hospital Universitario de Santander. Profesor Departamento de Medicina Interna Universidad Industrial de Santander-UIS. Grupo Germina; Doctores Adrián Bolívar Mejía, Lauren Sofía Calvo Betancourt y Sandra Liliana Roberto Avilán: Médicos Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga (Colombia). Correspondencia: Dra. Lauren Sofía Calvo Betancourt. Bucaramanga (Colombia). E-mail: laurensofiac@hotmail.com Recibido: 27/IX/2013 Aceptado: 21/VIII/2014

Introducción

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos (1). Se espera que en los Estados Unidos sean diagnosticados aproximadamente 22 240 casos nuevos durante 2013 con una previsión de 14 030 muertes (1). En este país, la probabilidad de una mujer de desarrollar cáncer de ovario es menor a 2% (1). A nivel mundial, en el año 2008 el cáncer de ovario fue el séptimo cáncer más común en las mujeres, siendo las tasas de

incidencia más altas en países desarrollados (2). En Colombia dicho cáncer ocupa el séptimo puesto en incidencia entre la población general (hombres y mujeres), teniendo entre las mujeres una incidencia que le ubica también en el séptimo puesto con una tasa estandarizada para la edad cercana a 8 por 100 000 habitantes y una incidencia anual de 4.7%, la cual se encuentra muy por encima de la incidencia mundial (1.8%) y de las Américas (1.6), ocasionando 1457 casos nuevos y 730 muertes durante el año 2008 (3).

En occidente las tasas de TB pulmonar y extrapulmonar vienen en aumento a expensas del incremento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (4), y a expensas de la terapia inmunosupresora, la cual como se describirá posteriormente juega un papel cada vez más importante en la contribución a dicho aumento.

La medición de la concentración sérica del antígeno glicoproteína CA 125 es el método bioquímico más ampliamente estudiado para la detección del cáncer de ovario. Los niveles séricos de CA 125 están elevados en aproximadamente 50% de las mujeres con enfermedad en estadio temprano, y en más de 80% de las mujeres con cáncer de ovario avanzado (5); sin embargo, la especificidad de CA 125 es limitada. Niveles de CA 125 se elevan en aproximadamente 1% de las mujeres sanas y fluctúan durante el ciclo menstrual (6). El CA 125 también está aumentado en una variedad de condiciones benignas y malignas, que se discutirán posteriormente.

La tuberculosis (TB), causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, constituye un problema de salud mundial, en especial para los países en desarrollo (6-8). En 1993 fue declarada como una emergencia global por la Organización Mundial de la Salud (OMS), con una incidencia estimada durante el año 2010 a nivel mundial de 128 casos por 100 000 habitantes, registrándose la mayor proporción de éstos en Asia y África (2-5). Se estima que entre los años 2000-2020 cerca de mil millones de personas se infectarán, 200 millones se enfermarán y 35 millones se morirán por esta causa (6, 8-10).

En Colombia la incidencia estimada de TB para 2011 fue de 24.5 por 100 000 habitantes y si bien en la última década se ha observado una disminución en el número de casos nuevos de TB, el porcentaje de TB extrapulmonar ha aumentado de 14-20%, lo que indica que a pesar de los avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, aun no se logra el control de la misma (6, 11).

La TB peritoneal es una forma de TB abdominal y/o pélvica que puede comprometer hígado, bazo, omentos y tracto gastrointestinal (6-8, 12). Esta entidad clínica se puede presentar de tres formas distintas: húmeda con ascitis, seca con adherencias o fibrótica con engrosamiento del omento y ascitis loculada; sin embargo, en la mayoría de los casos se presenta como una combinación de las tres y se manifiesta clínicamente con dolor abdominal/pélvico, pérdida de peso, fiebre, distensión abdominal, infertilidad, alteraciones menstruales, masa anexial y/o ascitis (5, 6, 13). Dichos signos y síntomas son inespecíficos y recuerdan a aquellos ocasionados por un carcinoma ovárico, por lo cual con frecuencia se dificulta distinguir entre estas dos entidades clínicas. A continuación se presenta un caso de TB peritoneal simulando cáncer de ovario, tras lo cual se discute la posible participación del manejo farmacológico para artritis reumatoidea (AR) en el origen de esta enfermedad.

Presentación del caso

Mujer de 49 años de edad, natural y procedente de Guaca (Santander, Colombia), quien presentó durante un mes fiebre

intermitente, escalofríos, astenia y adinamia, acompañándose en la última semana de dolor abdominal tipo urente generalizado con predominio en hipogastrio, distensión abdominal, náuseas y vómito. Sus antecedentes revelaron AR diagnosticada y tratada hace siete años con leflunomida y meloxicam, y con adalidumab desde hace cuatro años; histerectomía hace cuatro años y antecedente de contacto con paciente en quien hace cinco años se diagnosticó TB pulmonar, la cual fue tratada satisfactoriamente. Al examen físico, se observó disminución de la ventilación y del frémito vocal en base pulmonar derecha. El abdomen estaba ligeramente distendido, con dolor a la palpación profunda, onda ascítica positiva, sin masas ni visceromegalias.

La paciente traía una radiografía de tórax que evidenciaba un derrame pleural derecho y una ecografía abdominal en la que se describía una masa de contenido mixto que ocupaba pelvis, con tabiques y excrecencias, además de líquido ascítico en gran cantidad. Los laboratorios revelaron lactato deshidrogenasa de 570 U/L, hemoglobina de 10.9 g/dL, leucocitos de 3000/L, proteína C reactiva de 192 mg/dL y una ecografía de bases pulmonares con derrame pleural derecho tabicado de aproximadamente 430 cc, sin más alteraciones. Se realizó paracentesis abdominal, extrayéndose 500 cc de líquido ligeramente amarillo, turbio, con coloración Ziehl-Neelsen (ZN) negativa para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR); en el Gram no se observó flora bacteriana, la citología fue negativa para malignidad; la adenosín deaminasa (ADA) y el cultivo de líquido ascítico fueron negativos. Se realizó tomografía axial computada (TAC) de tórax, en la que se evidenciaron los campos pulmonares con presencia de pequeños granulomas calcificados y en el hilio derecho una zona hipodensa correspondiente probablemente a algunas adenomegalias. Por sospecha de neumonía se inició manejo con claritromicina y ampicilina, además se realizó toracentesis, la cual reveló un líquido amarillo, turbio, de predominio linfocitario, coloración ZN negativa para BAAR, en el Gram no se observó flora bacteriana, ADA de 100 U/L (normal 0-45 U/L), KOH y cultivo negativos. La citología indicó un proceso inflamatorio crónico activo moderado. Los criterios de Light fueron negativos para exudado. Igualmente, la baciloscopia y el cultivo de esputo fueron negativos. El CA 125 fue de 187 U/mL (normal 0-35U/mL) y los anticuerpos contra VIH 1 y 2 negativos.

Una nueva ecografía abdominal descartó masas quísticas y sólidas a nivel pélvico y la TAC abdominal con doble contraste sugirió un proceso infiltrativo peritoneal. Teniendo esto en cuenta, el contacto previo con paciente con TB pulmonar, el exudado linfocitario en líquido pleural con citología que evidenció proceso inflamatorio crónico, ADA elevada y el engrosamiento pleural bilateral y peritoneal en los estudios de imagen, se inició terapia antituberculosis categoría 1, fase 1.

Finalmente se realizó toracoscopea evidenciándose múltiples micronodulaciones en pleura parietal, blanquecinas, con líquido pleural serohemático claro. Se tomaron dos biopsias

de pleura parietal y cuña pulmonar, las cuales en histopatología con coloración ZN mostraron escasos BAAR, no se halló malignidad y se observó inflamación granulomatosa crónica constituida por granulomas con necrosis caseificante central y marcado infiltrado inflamatorio mononuclear, por lo cual se confirmó el diagnóstico y se decidió continuar con el manejo antituberculoso y dar de alta con control de reumatología para definir tratamiento de AR.

Discusión

Los estudios diagnósticos disponibles para la detección de TB peritoneal tienen una utilidad limitada, debido a que esta entidad puede simular tanto en estudios radiológicos, como a nivel de laboratorio un carcinoma de ovario. En relación con los estudios imagenológicos: ecografía, TAC y resonancia magnética nuclear, pueden tener una eficacia limitada en el estudio de la TB peritoneal, debido al reducido tamaño y distribución difusa de los implantes peritoneales, adicionalmente esta entidad puede simular una masa pélvica y producir engrosamiento del peritoneo similar al ocasionado por una carcinomatosis, de igual forma, hay que considerar que aquellos resultados derivados de estudios por ultrasonido son altamente dependientes del operador, por lo que no se puede descartar que eventualmente las interpretaciones puedan corresponder a falsos positivos (8, 12).

Tanto la ecografía transabdominal como la ecografía transvaginal pueden ser utilizadas en cáncer de ovario. La ecografía transvaginal permite una mejor y más fácil evaluación de los ovarios (independientemente de la grasa en pared abdominal de las pacientes). El límite normal de volumen superior de los ovarios en una mujer premenopáusica corresponde a 20 cc y a 10 cc para una mujer posmenopáusica. Se debe tener en cuenta la presencia de septos o irregularidad de las paredes quísticas para la interpretación del ultrasonido (14). En este orden de ideas, cabe destacar la sensibilidad de la ecografía como un resultado observador-dependiente y que oscila entre 80 y 100% en estudios de mujeres con cáncer de ovario clínicamente detectable, así como en otros estudios prospectivos de tamizaje (15). La especificidad oscila entre 94 y 99% en estudios de tamizaje, incluyendo dos estudios en mujeres con historia de cáncer familiar de ovario (16-18). Sin embargo, es importante destacar, que la ecografía transvaginal, utilizada por sí sola como método de tamizaje aun en pacientes de alto riesgo, no es efectiva para detectar cáncer de ovario en estado temprano. Ésta puede ser más efectiva cuando se usa para tamizaje en conjunto con CA 125, pero aun así, el valor predictivo usando ecografía y CA 125 continúa siendo bajo (18).

A nivel de laboratorio, se encuentran niveles elevados de CA 125; este marcador sérico típicamente empleado en el diagnóstico de cáncer de ovario, se encuentra elevado en 80% de los pacientes con patología ovárica maligna, sin embargo, suele no ser específico cuando se interpreta de manera aislada, ya que niveles elevados del mismo se han encontrado tanto en individuos sanos, como en aquellos con

otras patologías, dentro de las que se incluyen otras enfermedades tumorales (leiomioma uterino, cáncer de endometrio, mama, pulmón y páncreas), enfermedad pélvica inflamatoria, pancreatitis aguda, endometriosis, cirrosis hepática con o sin ascitis, líquido pleural o peritoneal de cualquier causa y, TB peritoneal (19). Según reportan diferentes estudios, en esta última se ha visto que en aproximadamente 90.1% a 100% de los pacientes puede observarse niveles elevados del marcador tumoral, con un valor promedio de 565 U/mL (20). Por consiguiente, considerando la sintomatología inespecífica, los estudios radiológicos y de laboratorio no concluyentes, sumado a la baja incidencia de TB peritoneal con respecto al carcinoma de ovario [136 casos reportados en EEUU en 1999 comparados con 26 800 casos de carcinoma de ovario reportados en 1997 (5)], la TB peritoneal es frecuentemente confundida con un carcinoma de ovario. En este orden de ideas, estudios realizados por Koc *et al.* y Bilgin *et al.* muestran que el porcentaje de pacientes con TB peritoneal diagnosticados como cáncer de ovario oscila entre 1.2 y 1.4% (12, 22).

En el presente caso la sintomatología de la paciente y el hallazgo ecográfico inicial de una masa pélvica, aunados a niveles elevados de CA 125 simulaban un cáncer de ovario permitiendo a los clínicos considerar esta patología como diagnóstico diferencial; sin embargo, los estudios realizados posteriormente y el adecuado análisis de los datos obtenidos, permitieron realizar de manera acertada y oportuna el diagnóstico de TB peritoneal, evitando la realización de procedimientos quirúrgicos innecesarios, como sucede en la gran mayoría de pacientes; en un estudio retrospectivo de 11 pacientes con diagnóstico final de TB abdominal, nueve de ellas fueron llevadas a procedimientos muy invasivos (laparotomía o laparoscopia) por la sospecha clínica inicial de tumor intraabdominal, sometiéndolas de forma innecesaria a los riesgos que dichos procedimientos implican (11).

Por lo anterior, es importante considerar la TB peritoneal dentro de los diagnósticos diferenciales de una paciente con masa anexial y ascitis, especialmente en aquellas provenientes de países en donde la prevalencia de TB es alta, ya que un diagnóstico erróneo puede no sólo retrasar el adecuado manejo de la enfermedad, sino además conducir a tratamientos de quimioterapia (con sus respectivas complicaciones), procedimientos quirúrgicos innecesarios e inclusive la muerte.

La TB abdominal es una entidad relativamente infrecuente, pero en aumento en países occidentales cuya fisiopatología consiste en la diseminación linfática o hematogena de un foco pulmonar primario, tras lo cual pueden comprometerse diferentes estructuras a nivel abdominal, como el tracto gastrointestinal, el peritoneo, las vísceras sólidas o los nódulos linfoides (4). En conjunto constituye alrededor de 12% de los casos de TB extrapulmonar, representando 1-3% del total de casos de TB (21, 22).

Múltiples condiciones han demostrado estar correlacionadas con un aumento del riesgo de desarrollar TB, dentro

de las cuales sobresalen estados de inmunosupresión como los observados en pacientes con infección por VIH, en quienes se ha documentado ampliamente la alta prevalencia de TB tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar. En AR aunque la enfermedad por sí misma ha demostrado un incremento del riesgo de TB de hasta tres veces comparado con la población general, un incremento adicional del mismo se produce debido al uso de algunas drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DARME) (23). De tal forma y diversos casos de TB han sido reportados durante el tratamiento de AR con corticosteroides, metrotexato, inhibidores del factor necrosis tumoral- α (TNF- α) y más recientemente con leflunomida (24).

El TNF es una citokina proinflamatoria que juega un importante papel en la patogénesis de la AR (25); así mismo, cumple una importante función en la respuesta inmunológica frente a diversas infecciones bacterianas dentro de las que se encuentra la TB (26). Se ha observado que el uso de antagonistas del TNF (anti-TNF) como el infliximab, etanercept y el adalimumab se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar TB y en menor medida, otras infecciones como candidiasis, coccidioomicosis, histoplasmosis, listeriosis, lepra y nocardiosis (25, 27, 28). No obstante, los mecanismos implicados en este fenómeno no se limitan a la disminución de la respuesta inmune mediada por TNF, sino que además estudios han evidenciado que los anti-TNF alteran la respuesta innata y adaptativa de las diferentes líneas celulares frente al *Mycobacterium tuberculosis*, lo cual ha sido explicado en parte por la alteración de la actividad fagosómica y los mecanismos de apoptosis, alteraciones en la secreción de interferón- γ por parte de las células T y otros mecanismos que por diferentes vías contribuyen a una mayor susceptibilidad tanto de infección como de reactivación por parte de la bacteria (26). En el caso específico del adalimumab, anticuerpo monoclonal anti-TNF, reportes en la literatura han relacionado su uso con casos de TB pulmonar y extrapulmonar. Azevedo *et al.* reportaron un caso de TB esplénica en un paciente con espondilitis anquilosante en quien un año atrás se había iniciado terapia con adalimumab tras una prueba tuberculínica y rayos x de tórax normales (29). De manera similar, Blanco *et al.* documentaron los casos de dos pacientes con AR y un paciente con espondilitis anquilosante en quienes se desarrolló TB pulmonar y diseminada durante la terapia con adalimumab, incluso a pesar de la implementación de las recomendaciones para la prevención de la reactivación de TB latente en pacientes tratados con anti-TNF, emitidas por algunas sociedades científicas (27-30); hallazgos que no sólo ratifican la relación entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de desarrollar TB, sino que además llaman la atención sobre la evaluación continua de las medidas de tamizaje y profilaxis disponibles para la prevención de esta complicación.

Debido a los efectos adversos que se han descrito en la literatura sobre el uso de los anti-TNF, hay ciertas

precauciones que se deben tener en cuenta antes de su incorporación en un esquema terapéutico (30, 31). El uso de estos fármacos está contraindicado en mujeres que se encuentren en embarazo o lactancia, en pacientes con falla cardíaca clase funcional III y IV según la *New York Heart Association*, aquellos con infección activa o alto riesgo de desarrollarla, infecciones pulmonares recurrentes, esclerosis múltiple y/o diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad neoplásica en los cinco años previos (31). En cuanto al riesgo específico de TB, se recomienda administrar isoniazida a todo paciente que vaya a recibir cualquier anti-TNF y posea alguna de las siguientes características: historia de TB no tratada o parcialmente tratada; antecedente de exposición a un caso activo de TB; rayos x de tórax que evidencien cambios residuales de TB primaria; y finalmente induración mayor o igual a 5 mm de diámetro durante la prueba tuberculínica (30).

La leflunomida es una DARME con propiedades inmunomoduladoras, inmunosupresivas y antiproliferativas que mediante la inhibición *de novo* de la síntesis de pirimidinas ha demostrado mejorar significativamente los signos y síntomas en AR, incluso mostrando ligera superioridad en la mejoría de diferentes aspectos de la enfermedad como la calidad de vida y la percepción de mejoría por parte del paciente, al ser comparada con otras DARME (32); su uso también ha sido asociado con un incremento del riesgo de desarrollar TB, lo cual se ha relacionado no sólo con sus propiedades inmunosupresoras, sino también con su actividad anti-TNF (20, 32). De tal forma diversos reportes han informado sobre el desarrollo de TB pulmonar y extrapulmonar en pacientes durante la monoterapia con leflunomida así como durante su uso en asociación con otras DARME (20, 24, 28). Hovevar *et al.* informaron sobre el desarrollo de TB pulmonar en cinco pacientes, de los cuales cuatro con diagnóstico de AR estaban recibiendo monoterapia con leflunomida y uno con diagnóstico de artritis crónica juvenil se encontraba en manejo con leflunomida y metrotexato (24). Por otro parte, Grover *et al.* documentaron el caso de un paciente con AR, en quien se diagnosticó enfermedad de Pott tras recibir tratamiento con metrotexato y leflunomida (20). De tal forma, se observa que este medicamento no sólo incrementa el riesgo de desarrollar TB pulmonar, sino que además se ha asociado con otras formas de presentación, cuya localización puede dificultar el diagnóstico temprano, haciendo necesaria una evaluación cuidadosa de estos pacientes, especialmente aquellos que residen en zonas con alta prevalencia de TB.

La TB peritoneal a pesar de ser una entidad infrecuente, debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de una paciente con masa anexial y ascitis, especialmente en aquellas provenientes de países en donde la prevalencia de TB es alta y aún más en aquellas pacientes que reciben terapia inmunosupresora, ya que esta última como se ha descrito previamente, implica un aumento en el riesgo de desarrollar y/o reactivar una infección tuberculosa tanto pulmonar como extrapulmonar.

Financiación y conflictos de interés

No financiación, no conflicto de intereses

Referencias

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan; **63**(1): 11-30.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr; **61**(2): 69-90.
- Organización Mundial de la Salud. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Consultado en mayo 30 de 2013.
- Ivo-Campagnolo M, dos Reis R, Fulgêncio de Oliveira V, Ione Mônico H, Rivoire W. Tuberculose Pélvica Simulando Tumor Ovariano.
- M.P. Sharma & Vikram Bhatia. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 120. 2004; 305-315.
- Flores-Acosta CC, Vidal-Gutiérrez O, Saldívar-Rodríguez D, Iglesias-del Real P, Barboza-Quintana O. Tuberculosis peritoneal como diagnóstico diferencial de cáncer de ovario. *Medicina Universitaria* 2010; **12**(48): 192-195.
- Oge T, et al. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 May; **162**(1): 105-8.
- Sharma JB, Jain SK, Pushparaj M, Roy KK, Malhotra N, Zutshi V, Rajaram S. Abdomino-peritoneal tuberculosis masquerading as ovarian cancer: a retrospective study of 26 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Dec; **282**(6): 643-8.
- Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. *Biomédica* 2006; **26**(001).
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control. Geneva. World Health Organization; 2011.
- Chaparro PE, García I, Guerrero, Martha I, León CI. Situación de la tuberculosis en Colombia, 2002. *Biomédica* 2004; **24**(1): 102-114.
- Ulusoy AN, Karabicak I, Dicle K, Kefeli M, Tosun M, Cetinkaya M, Alper T, Ustun C. Peritoneal tuberculosis in premenopausal patients with elevated serum CA 125. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Dec; **282**(6): 639-42.
- Jason E. Stout, Christopher W. Woods, Angeles A. Alvarez, Andrew Berchuck, and Carol Dukes Hamilton. Mycobacterium bovis Peritonitis Mimicking Ovarian Cancer in a Young Woman. *Clinical Infectious Diseases* 2001; **33**: e14-6.
- Shy K, Dubinsky T. Is color Doppler ultrasound useful in diagnosing ovarian cancer?. *Clin Obstet Gynecol*. 1999; **42**(4): 902-904.
- Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med*. 1994; **121**(2): 124.
- Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJ, Collins WP. *BMJ*. 1993; **306**(6884): 1025-27.
- Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, Smrt C, Chen MD, Lopez E, Walla CA, Garber C, Cane P, Sarti DA. A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; **169**(3): 494-496.
- Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, Macdonald N, Dawnay A, Jeyarajah A, Bast RC Jr, Oram D, Jacobs IJ. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005; **23**(31): 7919-7926.
- Rustin G, Van der Burg M, Berek J. Tumor markers. *Annals of Oncology* 1993; **4**: 71-7.
- Grover R, Dhir V, Aneja R, Arya V, Galle A, Marwaha V, Kumar A. Severe infections following leflunomide therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2006 Jul; **45**(7): 918-20.
- Zamłyński J, Olejek A, Oleś E, Steplewska K, Krzywiecki A, Myrcik G, Bodzek P, Paliga Zytnewska M, Gajewska A. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian cancer—diagnostic difficulties. Two cases reports. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009; **77**(4): 422-8.
- Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2004 Dec 15; **10**(24): 3647-9.
- Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jul; **30**(7): 1436-9.
- Hocevar A, Rozman B, Praprotnik S, Lestan B, Erzen D, Petric V, Tomsic M. Leflunomide-associated tuberculosis? *Rheumatology* (Oxford). 2006 Feb; **45**(2): 228-9.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004 May 1; **38**(9): 1261-5.
- Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010 Jul 1; **161**(1): 1-9.
- Blanco Pérez JJ, Aranda Torres A, Pego Reigosa JM, Núñez Delgado M, Temes Montes E, Guerra Vales JL. Pulmonary tuberculosis associated to adalimumab: a study of 3 cases. *Arch Bronconeumol*. 2010 Apr; **46**(4): 203-5.
- Agrawal S, Sharma A. Dual mycobacterial infection in the setting of leflunomide treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb; **66**(2): 277.
- Azevedo VF, Paiva E, Tosin T, Ferreira A, Ferreira AM, Fernandes M. Splenic tuberculosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab. *Reumatismo*. 2011 Nov 9; **63**(3): 171-4.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun; **52**(6): 1766-72.
- Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MV, Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro GD. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Apr; **52**(2): 152-174.
- Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Thustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn*. 2012; **122**(1-2): 22-32.