



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

Ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα, απώλεια βάρους και πυρετό

Λέξεις ευρετηρίου

Απώλεια βάρους
Λέμφωμα
Νεόπλασμα ωοθηκών
Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α
Πυρετός
Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Φυματίωση

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Το Μάρτιο του 2005, μία γυναίκα 74 ετών, με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, εισήχθη στην κλινική μας εξαιτίας πυρετού. Η ασθενής εμφάνιζε από 5ημέρου υψηλό πυρετό ως 39 °C χωρίς ρίγος, με μοναδικό συνοδό σύμπτωμα την παρουσία δυσκαταποσίας. Με τη διάγνωση οξείας αμυγδαλίτιδας, η ασθενής έπαιρνε αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ (625 mg × 3 per os) για 4 ημέρες χωρίς ουσιαστική ανταπόκριση. Τέσσερις μήνες πριν την εισαγωγή της στο νοσοκομείο αναφέρεται προοδευτικά επιδεινούμενη καταβολή, ανορεξία με χαρακτηριστική αποστροφή στο κρέας και σημαντική απώλεια βάρους (περίπου 15 Kg). Ο εργαστηριακός έλεγχος που έγινε 20 ημέρες πριν την εισαγωγή της στο νοσοκομείο δεν ήταν διαγνωστικός. Αναλυτικότερα, η ασθενής υποβλήθηκε σε ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού σωλήνα που ανέδειξε γαστρίτιδα με ιστολογική διάγνωση ήπιας χρόνιας επιφανειακής γαστρίτιδας, το υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα (παρατηρήθηκαν μόνο φλοιώδεις κύστες στους άνω πόλους των δύο νεφρών), ενώ η γενική εξέταση αίματος και ούρων, καθώς και ο βιοχημικός έλεγχος ήταν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η ασθενής ήταν νοικοκυρά και δεν ανέφερε κατάχρηση αλκοόλ και καπνού. Ζούσε με την οικογένειά της στα Ιωάννινα και δεν είχε ταξιδέψει πρόσφατα στο εξωτερικό. Δεν ασχολούνταν με την κτηνοτροφία και δεν είχε έρθει σε επαφή με κανένα άτομο που να είχε κάποιο γνωστό μεταδοτικό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(1):111-120
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(1):111-120

Γ. Λιάμης,¹
Ε. Σβάρνα,²
Α. Γούσια,³
Μ. Μπάφα,⁴
Σ. Εφραιμίδης²,
Μ. Ελισάφ¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
²Εργαστήριο Ακτινοδιαγνωστικής,
³Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,
⁴Κυτταρολογικό Εργαστήριο,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

A patient with rheumatoid arthritis,
fever and weight loss

Abstract at the end of the article

νόσημα. Η ασθενής έπασχε επί 18 έτη από ρευματοειδή αρθρίτιδα που ήταν ανθεκτική στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Έτσι, στην αγωγή με μεθοτρεξάτη (10 mg/εβδομάδα) που έπαιρνε για 13 έτη προστέθηκε πριν από ένα έτος adalimumab¹ (40 mg/15ημέρες υποδορίως), που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του tumor necrosis factor α (TNFα), με αποτέλεσμα σημαντική κλινική βελτίωση. Η ασθενής, επιπρόσθετα, έπασχε από αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο και βρισκονταν σε αγωγή με ατενολόλη, χλωροθαλιδόνη, νιφεδιπίνη και ασπιρίνη.

Στη φυσική εξέταση η ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση και άριστα προσανατολισμένη. Η θερμοκρασία ήταν 38,3 °C, η αρτηριακή πίεση 135/85 mm Hg, οι αναπνοές 20/min και οι σφύξεις 64/min. Η εξέταση του δέρματος και των μαστών δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Η κοιλία ήταν μαλακή και ευπίεστη, χωρίς να υπάρχουν σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού. Το ήπαρ και ο σπλήνας ήταν αψηλάφητα. Ωστόσο, υπήρχε η εντύπωση παρουσίας ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού. Το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό χωρίς πρόσθετους ήχους, ενώ δεν υπήρχαν φυσήματα στην ακρόαση της καρδιάς. Οι περιφερικοί λεμφαδένες ήταν αψηλάφητοι, δεν υπήρχαν σημεία μηνιγγικού ερεθισμού, οι αρθρώσεις δεν είχαν σημεία ενεργού φλεγμονής και η βυθοσκόπηση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί η διόγκωση της αριστερής αμυγδαλής με συνοδό παρουσία αφθών στο βλεννογόνο της πρόσθιας καμάρας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς στην εισαγωγή φαίνεται στον **πίνακα 1**. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα στην εισαγωγή της ασθενούς ήταν φυσιολογικό και η δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική. Η ακτινογραφία θώρακα ήταν χωρίς ευρήματα ενεργού πνευμονικής νόσου (**εικ. 1**). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με adalimumab η ασθενής είχε υποβληθεί σε δερμοαντίδραση Mantoux, η

Πίνακας 1. Κύρια εργαστηριακά ευρήματα στην εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο

Εργαστηριακή παράμετρος	Τιμές της ασθενούς	Τιμές αναφοράς
Hb (g/dl)	12,6	12–15,3
HCT (%)	37,2	36–46
WBC (/mm ³)	7280	4500–11000
PMN (/mm ³)	60460	1800–6600
PLT (/mm ³)	335000	150000–450000
TKE (mm/1 ^η ώρα)	14	0–20
CRP (mg/L)	137	<5
PO ₂ (mm Hg)	72	80–105
PCO ₂ (mm Hg)	31	35–45
Glc (mg/dL)	107	65–109
Cr (mg/dL)	1,1	0,6–1,2
Urea (mg/dL)	37	11–54
Ca ²⁺ (mg/dL)	8,7	8,6–10,3
Na ⁺ (mEq/L)	135	135–145
K ⁺ (mEq/L)	3,9	3,5–5,3
AST (IU/L)	38	5–40
ALT (IU/L)	14	5–40
γGT (IU/L)	13	10–52
ALP (IU/L)	42	30–125
CPK (IU/L)	92	40–190
LDH (IU/L)	580	225–450
FER (ng/mL)	382	30–230
T-BIL (mg/dL)	0,3	0,1–1,0
TPR/ALB (g/dL)	5,9/2,3	6,5–8,5/3,6–5,0
β2MG (μg/L)	3850	700–3400
CA 125 (U/ml)	957	1–21
Γενική ούρων	0–2 WBC/κ.ο.π., 0–2 RBC/κ.ο.π.	–

Hb: Αιμοσφαιρίνη, HCT: Αιματοκρίτης, WBC: Λευκά αιμοσφαίρια, PMN: Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, PLT: Αιμοπετάλια, TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, PO₂: Μερική τάση του O₂ στο αρτηριακό αίμα, PCO₂: Μερική τάση του CO₂ στο αρτηριακό αίμα Glc: Γλυκόζη ορού, Cr: Κρεατινίνη ορού, Urea: Ουρία ορού, Ca²⁺: Ολικό ασβέστιο ορού, Na⁺: Νάτριο ορού, K⁺: Κάλιο ορού, AST: Ασπартική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-GT: γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση, ALP: Αλκαλική φωσφατάση, CPK: Κρεατινοφωσφοκινάση, LDH: Γαλακτική δεϋδρογενάση, FER: Φερριτίνη, T-BIL: Ολική χολερυθρίνη, TPR: Ολικά λευκώματα ορού, ALB: Αλβουμίνη ορού, β2MG: β2-μικροσφαιρίνη, κ.ο.π.: Κατά οπτικό πεδίο



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα στην εισαγωγή της ασθενούς. Δεν διακρίνονται σαφή ευρήματα ενεργού πνευμονικής νόσου.

οποία ήταν επίσης αρνητική, καθώς και σε ακτινογραφία θώρακα (αναφέρεται χωρίς παθολογικά ευρήματα) την οποία, ωστόσο, δεν είχαμε στη διάθεσή μας. Ο έλεγχος για επιπεφυκίτιδα με τη δοκιμασία χορήγησης Synacten ήταν αρνητικός και τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) στον ορό ήταν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Το υπερηχογράφημα κοιλίας έδειξε την παρουσία ικανής ποσότητας ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού, καθώς και διόγκωση του αριστερού εξαρτήματος. Ο εργαστηριακός έλεγχος του ασκίτικού υγρού φαίνεται στον **πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα στο ασκίτικό υγρό

Εργαστηριακή παράμετρος	Τιμές
WBC (/mm ³)	4760
Λεμφοκύτταρα (/mm ³)	3800
TPR/ALB (g/dL)	4/1.5
LDH (IU/L)	869
Glc (mg/dL)	103
Αμυλάση (IU/L)	27
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	23
TPRf/TPRs	0.7
LDHf/LDHs	1.4
Κλίση Λευκωματίνη (g/dl)	0.8

WBC: Λευκά αιμοσφαίρια, LDH: Γαλακτική δεϋδρογενάση, Glc: Γλυκόζη ορού, TPR: Ολικά λευκώματα ορού, ALB: Λευκωματίνη, TPRf/TPRs: λόγος πρωτεϊνών του ασκίτικού υγρού προς τις πρωτεΐνες του ορού, LDHf/LDHs: λόγος της LDH του ασκίτικού υγρού προς την LDH του ορού, Κλίση λευκωματίνης: διαφορά της λευκωματίνης του ασκίτικού υγρού από τη λευκωματίνη του ορού.

Μετά την εισαγωγή της ασθενούς ελήφθησαν πολλαπλές καλλιέργειες αίματος, ούρων, ασκίτικου υγρού και κοπράνων, οι οποίες ήταν στείρες. Η καλλιέργεια του μυελού των οστών ήταν επίσης στείρα, ενώ η εξέταση του επιχρίσματος του μυελού ήταν αρνητική για την παρουσία παρασίτων. Επιπρόσθετα, έγινε προσπάθεια να σταλούν πτύελα (μετά από επαγωγή με αερόλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου) για την ανίχνευση κοινών βακτηριδίων και μυκοβακτηριδίων, αλλά τα πρώτα δείγματα ήταν ακατάλληλα δεδομένου ότι ο ασθενής δεν είχε παραγωγικό βήχα. Οι οροαντιδράσεις Wright, Rose Bengal, RPR (rapid plasma reagin) και Widal ήταν αρνητικές και ο ανοσολογικός έλεγχος [C3 και C4, κλάσματα του συμπληρώματος, αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA (dsDNA) και αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των πολυμορφοπυρήνων (ANCA)] δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Η ανίχνευση IgM αντισωμάτων κατά *Brucella melitensis*, *Leptospira interrogans*, *Leishmania donovani*, *Rickettsii*, *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*, μυκοπλάσματος και χλαμυδίων απέβη αρνητική, ενώ αρνητικός ήταν και ο ορολογικός έλεγχος για λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), καθώς και η εξέταση για την παρουσία CMV στα περιφερικά λεμφοκύτταρα με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Τέλος, τα αντισώματα κατά των ιών της ηπατίτιδας Β (HBV), της ηπατίτιδας C (HCV), της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV), του έρπητα 1 και 2 (HSV 1, 2) και της ανθρώπινης λευχαιμίας-λεμφώματος I και II (HTLV I, II) ήταν αρνητικά.

Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς (κεφτριαξόνη) σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη, ενώ παράλληλα έγινε βιοψία της διογκωμένης αμυγδαλής.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κύρια κλινικοεργαστηριακά προβλήματα της ασθενούς συνοψίζονται στον **πίνακα 3**. Πρόκειται για μία ανοσοκατασταλμένη ασθενή που εμφανίζει ανορεξία με σημαντική απώλεια βάρους, πυρετό και ενδείξεις πολυσυστηματικής προσβολής (αμυγδαλή, περιτόναιο). Τα νοσήματα που θα

Πίνακας 3. Κύρια κλινικοεργαστηριακά προβλήματα της ασθενούς.

1. Ανορεξία και απώλεια βάρους από 5μήνου
2. Ανοκαταστολή (υποκείμενη νόσος + φάρμακα)
3. Πυρετός από 5ημέρου με συνοδό δυσκαταποσία
4. Ετερόπλευρη προσβολή της αμυγδαλής
5. Λεμφοκυτταρικός ασκίτης με κλίση αλβουμίνης <1,1 g/dl
6. Αύξηση CRP, LDH, β2-μικροσφαρίνης & CA 125

μπορούσαν να εξηγήσουν τα προβλήματα της ασθενούς μπορεί να ενταχθούν σε τρεις κύριες κατηγορίες: α) ειδικές λοιμώξεις, β) νεοπλασίες με πιθανή συνύπαρξη κοινής λοίμωξης στην οποία θα μπορούσε να αποδοθεί η οξεία εμπύρετη συνδρομή και γ) έξαρση της υποκείμενης νόσου ή μετάπτωση σε άλλο ανοσολογικό νόσημα. Τα «οδηγά» σημεία για τη διαφορική διάγνωση κατά την αρχική προσέγγιση της ασθενούς αποτέλεσαν η προσβολή της αμυγδαλής (**πίνακας 4**), ο ασκίτης με χαμηλή κλίση λευκωματίνης (<1.1 g/dl), (**πίνακας 5**) και το είδος της ανοσοκαταστολής. Πράγματι η ασθενής, όπως ήδη αναφέρθηκε, έπαιρνε μεθοτρεξάτη και adalimumab⁷. Η μεθοτρεξάτη χορηγείται σε χαμηλές δόσεις σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και θεωρείται ανοσοτροποποιητικός και λιγότερο ανοσοκατασταλτικός παράγοντας. Η αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων σε ασθενείς που παίρνουν το φάρμακο αποδίδεται κυρίως στη συνυπάρχουσα λευκοπενία η οποία, ωστόσο, δεν υπήρχε στην ασθενή μας². Επιπρόσθετα, η αντι-TNF θεραπεία προκαλεί ελαφρά αύξηση της επίπτωσης των βακτηριακών λοιμώξεων, ενώ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο κοκκιωματώδων λοιμώξεων (*tuberculosis*, *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*, και *listeriosis*).³⁻⁵ Φαίνεται ότι ο συνδυασμός των αντι-TNF παραγόντων με μεθοτρεξάτη αυξάνει την επίπτωση των προαναφερόμενων λοιμώξεων.³⁻⁵

Πίνακας 4. Αίτια «αμυγδαλίτιδας» σε ενήλικα άτομα.

1. Βακτηριακές λοιμώξεις (στρεπτόκοκκος)
2. Ιογενείς λοιμώξεις (λοιμώδης μονοπυρήνωση, απλός έρπητας, Coxsackie, λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)
3. Μυκητιάσεις (*Candida*)
4. Λοιμώδη νοσήματα με προσβολή του στοματοφάρυγγα (κεγχροειδής φυματίωση, τουλαραιμία, τυφοειδής πυρετός, νόσος εξ ονύχων γαλής, συστηματική, ακτινομυκητίαση, νοκαρδίωση, ιστοπλάσωση, τοξοπλάσωση)
5. Συστηματικά νοσήματα: σαρκοείδωση
6. Πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλάσματα της αμυγδαλής - Λεμφώματα

Πίνακας 5. Αίτια ασκίτη με χαμηλή κλίση λευκωματίνης (<1,1 g/dl).

1. Υποαλβουμιναιμία
2. Χυλώδης & παγκρεατικός ασκίτης
3. Λοιμώξεις: βακτήρια, φυματίωση, μύκητες & λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
4. Νεοπλασίες: καρκινωμάτωση περιτοναίου, πρωτοπαθές μεσοθηλίωμα, ψευδομύζωμα, πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις, ηπάτωμα
5. Άλλα αίτια: οικογενής μεσογειακός πυρετός, αγγειίτιδες, κοκκιωματώδης περιτονίτιδα & ηωσινοφιλική περιτονίτιδα

ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ

Σπλαγγχνική λείσμανίαση

Είναι γνωστό ότι στη σπλαγγχνική λείσμανίαση η έναρξη των συμπτωμάτων είναι συνήθως βαθμιαία και η νόσος έχει υποξεία ή χρόνια πορεία. Ο πυρετός είναι καλά ανεκτός και σπάνια συνοδεύεται από ρίγος. Μπορεί να υπάρχει ασκίτης (εξαιτίας της υποαλβουμιναιμίας) και καχεξία.⁶ Προσβολή της αμυγδαλής αναφέρεται εξαιρετικά σπάνια στη βιβλιογραφία.^{7,8} Επιπρόσθετα η λείσμανίαση συχνά επιπλέκεται από δευτερογενείς λοιμώξεις οι οποίες, αποτελούν συχνή αιτία θανάτου. Ωστόσο, η ασθενής δεν είχε σπληνομεγαλία ή θρομβοπενία. Η εξέταση του επιχρίσματος του μυελού των οστών δεν ανέδειξε παράσιτα και δεν υπήρχαν αντισώματα κατά της *Leishmania donovani*.

Βρουκέλλωση

Η επίπτωση της βρουκέλλωσης στην περιοχή μας παραμένει αρκετά υψηλή. Η υποξεία ή χρόνια μορφή της νόσου θα μπορούσε να εξηγήσει τα γενικά συμπτώματα της ασθενούς.⁹ Η παρουσία ασκίτη δεν αποκλείει τη διάγνωση της βρουκέλλωσης.¹⁰⁻¹² Ωστόσο, δεν έχει αναφερθεί προσβολή της αμυγδαλής. Επιπρόσθετα, εναντίον αυτής της διάγνωσης ήταν η απουσία επιδημιολογικής έκθεσης, οι αρνητικές καλλιέργειες αίματος και μυελού των οστών, οι αρνητικές οροαντιδράσεις Wright και Rose Bengal, καθώς και τα αρνητικά IgM αντισώματα κατά της *Brucella melitensis*.

Νόσος του Whipple

Η παρουσία πυρετού, απώλειας βάρους και πολυσυστηματικής προσβολής πρέπει να εγείρει την υπόνοια της νόσου του Whipple. Ωστόσο, ο ασκίτης είναι σπάνια εκδήλωση της νόσου (<5%). Επιπρόσθετα, η ασθενής δεν ανέφερε διάρροιες που παρατηρούνται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (>80%).¹³ Τα δεδομένα αυτά απομάκρυναν την πιθανότητα η ασθενής μας να έπασχε από αυτή τη νοσολογική οντότητα.

Λιστερίωση

Η λιστερίωση σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει πολυσυστηματική προσβολή διαμέσου μικροβιαϊμίας. Η ασκίτικη συλλογή (με πολυμορφοκυτταρικό συνήθως τύπο) είναι σπάνια.¹⁴ Έτσι, ο ασκίτης με υπεροχή των λεμφοκυττάρων, οι αρνητικές καλλιέργειες και η απουσία κλινικής ανταπόκρισης στην αγωγή με αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ (που αποτελεί

θεραπεία εκλογής) δεν συνηγορούν υπέρ της λιστερίωσης ως πιθανή διάγνωση για την ασθενή μας.

Ιστοπλάσμωση

Η προοδευτικά διάσπαρτη μορφή της νόσου προκαλεί πυρετό και απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, η προσβολή του στοματοφάρυγγα είναι συχνή. Ωστόσο, ο ασκίτης είναι εξαιρετικά σπάνιος (υπάρχει μόνο μία αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία).¹⁵ Επιπρόσθετα, εναντίον αυτής της διάγνωσης ήταν η απουσία επιδημιολογικής έκθεσης και ηπατοσπληνομεγαλίας.

Κοκκιδιοειδομύκωση

Η νόσος ξεκινά ως ρινοφαρυγγίτιδα και στη συνέχεια εμφανίζεται βρογχίτιδα. Μπορεί να προσβάλλει το περιτόναιο ή να παρατηρηθεί εικόνα που μιμείται νεοπλασία ωοθηκών.^{16,17} Ωστόσο, η επίπτωση της νόσου στη χώρα μας είναι εξαιρετικά χαμηλή.

Φυματίωση

Η φυματίωση αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.¹⁸ Επιπρόσθετα, η ασθενής ελάμβανε θεραπεία με adalimumab, φάρμακο που συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση φυματίωσης.³⁻⁵

Η φυματίωση θα μπορούσε να ερμηνεύσει τα γενικά συμπτώματα της ασθενούς. Ωστόσο, η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική και η ακτινογραφία θώρακα στην εισαγωγή δεν έδειξε ευρήματα ενδεικτικά ενεργούς ή λανθάνουσας λοίμωξης (π.χ. σπήλαια, ινωδοσκληρυντικά στοιχεία στις κορυφές). Επιπρόσθετα, πριν από την έναρξη του adalimumab η ασθενής είχε υποβληθεί σε δερμοαντίδραση Mantoux που ήταν αρνητική και σε ακτινογραφία θώρακα. Η ασθενής δεν είχε ατομικό αναμνηστικό φυματίωσης και δεν είχε έρθει σε επαφή με άτομο που να είχε γνωστή ενεργό νόσο. Επιπρόσθετα, η φυματίωση των αμυγδαλών είναι ασυνήθης εκδήλωση της νόσου (συνήθως διαμέσου αιματογενούς διασποράς). Η φυματιώδης περιτονίτιδα, επίσης, είναι σπάνια. Πράγματι, η φυματιώδης περιτονίτιδα είναι το αίτιο σε λιγότερο από το 2% των ασκίτικων συλλογών στις ΗΠΑ, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς (>50%) έχουν υποκείμενη κίρρωση.¹⁹ Έτσι, αν η ασθενής έπασχε από φυματίωση, θα επρόκειτο για γενικευμένη κεγχροειδή μορφή (η οποία δεν είναι ιδιαίτερα συχνή τα τελευταία έτη) με συνύπαρξη δύο σπάνιων εκδηλώσεων (προσβολή αμυγδαλής και περιτοναίου).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, εστάλησαν πτύελα (μετά από

επαγωγή με αερόλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου) για την αναζήτηση μυκοβακτηριδίων, αλλά τα πρώτα δείγματα ήταν ακατάλληλα, αφού η ασθενής δεν είχε παραγωγικό βήχα. Παράλληλα με την καθημερινή προσπάθεια να ληφθούν πτύελα, εστάλησαν ασκίτικο υγρό και ούρα για χρώση κατά Ziehl-Nielsen και καλλιέργεια για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Λέμφωμα

Η ύπαρξη ενός λεμφώματος ήταν αρκετά πιθανή στην περίπτωση μας, αφού μπορούσε να εξηγήσει σχεδόν το σύνολο των προβλημάτων της ασθενούς. Πράγματι, ο πυρετός και η απώλεια βάρους (ως β συμπτωματολογία), η πολυσυστηματική προσβολή (ασκίτης, προσβολή αμυγδαλής και εξαρτημάτων), καθώς και οι αυξημένες τιμές της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) και της β2-μικροσφαιρίνης ήταν στοιχεία απόλυτα συμβατά με μία τέτοια διάγνωση.²⁰ Επιπρόσθετα, η υποκείμενη αυτοάνοση νόσος αποτελεί δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση λεμφώματος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren).^{3,21} Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (R.A) ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος μετά τη χρήση βιολογικών παραγόντων (etanercept & infliximab) φαίνεται ότι είναι πολύ μεγαλύτερος σε σύγκριση με τη χορήγηση κλασσικής θεραπευτικής αγωγής.^{3,21} Φαίνεται, ωστόσο, ότι η ενεργότητα της νόσου και όχι η συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση ευθύνεται για αυτή την εξέλιξη.²² Συνοπτικά, η ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ενός επιθετικού, διάχυτου από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα λεμφώματος με παρουσία εξωλεμφαδενικών εστιών.

Μεσοθηλίωμα του περιτοναίου

Το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου είναι σπάνιο νεόπλασμα (αντιστοιχεί 1 περίπτωση ανά 264 μεταστατικά νεοπλάσματα του περιτοναίου). Η έκθεση σε αμίαντο αναφέρεται σε υψηλό ποσοστό (>70%) αυτών των ασθενών, ο ασκίτης είναι συνήθως αιμορραγικός, ενώ στην ακτινογραφία θώρακα υπάρχει πάχυνση του υπεζωκότα (>50%), δεδομένα που δεν υπήρχαν στην ασθενή μας.²³ Επιπρόσθετα, η προσβολή της αμυγδαλής δεν μπορεί να αποδοθεί σε πρωτοπαθές μεσοθηλίωμα του περιτοναίου.

Μεταστατικό νεόπλασμα

Η περίπτωση ενός υποκείμενου νεοπλάσματος δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε ασθενή με ανορεξία και σημαντική

απώλεια βάρους. Ο νεοπλασματικός ασκίτης μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη λεμφαγγείων ή πυλαία υπέρταση (εξαιτίας ηπατώματος ή πολλαπλών ηπατικών μεταστάσεων). Στα 2/3 των περιπτώσεων, ωστόσο, αποδίδεται σε καρκινώμα του περιτοναίου. Η προσβολή του περιτοναίου από πρωτοπαθή νεοπλάσματα άλλης εντόπισης είναι συχνή. Πιο συχνά πρόκειται για αδenoκαρκινώματα ωοθηκών, μήτρας, παγκρέατος, στομάχου, παχέως εντέρου, πνεύμονα & μαστού, λεμφώματα ή σαρκώματα.²⁴ Η ύπαρξη ενός νεοπλάσματος ωοθηκών φαίνεται αρκετά πιθανή στην ασθενή μας. Υπενθυμίζεται το υπερηχογραφικό εύρημα της διόγκωσης του αριστερού εξαρτήματος. Υπέρ αυτής της διάγνωσης συνηγορούν και τα αυξημένα επίπεδα του CA 125. Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι αυξημένα επίπεδα αυτού του νεοπλασματικού δείκτη παρατηρούνται σε πολλές νοσολογικές οντότητες (καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις του γεννητικού συστήματος της γυναίκας, καθώς και σε προσβολή του περιτοναίου). Ωστόσο, ο συνδυασμός αύξησης του CA 125 με την παρουσία μάζας στα εξαρτήματα εγείρει βάσιμα την υπόνοια νεοπλάσματος των ωοθηκών. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μετάσταση στις παρίσθμιες αμυγδαλές ως αρχική εκδήλωση νεοπλάσματος των ωοθηκών.²⁵

ΆΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Έξαρση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας/Μετάπτωση σε άλλο αυτοάνοσο νόσημα/Αγγειίτιδα

Η αγγειίτιδα είναι σπάνια αλλά δυνητικά επικίνδυνη επιπλοκή της αγωγής με αντι-TNF.³ Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχει δερματική αγγειίτιδα (λευκοκυτταροκλαστική βιοπτικά) που απουσίαζε στην ασθενή μας. Η έξαρση της υποκείμενης νόσου επίσης δεν ήταν πιθανή διάγνωση, αφού η νόσος βρισκόταν σε σημαντική βελτίωση και δεν υπήρχαν ευρήματα ενεργού αρθρίτιδας. Τέλος, παρά το γεγονός ότι η χορήγηση αντι-TNF έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ενός συνδρόμου παρόμοιου με το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, στην περίπτωση μας ο έλεγχος για αυτοαντισώματα (ANA και dsDNA) ήταν αρνητικός.^{26,27}

Σαρκοείδωση

Η διάγνωση της σαρκοείδωσης πρέπει να συζητηθεί σε ένα ασθενή που εμφανίζει πυρετό και ενδείξεις πολυσυστηματικής προσβολής.²⁸ Επιπρόσθετα, η προσβολή της αμυγδαλής δεν είναι ασυνήθης.²⁹ Ωστόσο, κατά αυτής της διάγνωσης ήταν η αιφνίδια εισβολή υψηλού πυρετού, η απουσία πυλαίας λεμφαδενοπάθειας και τα φυσιολογικά επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) στον ορό. Τέλος,

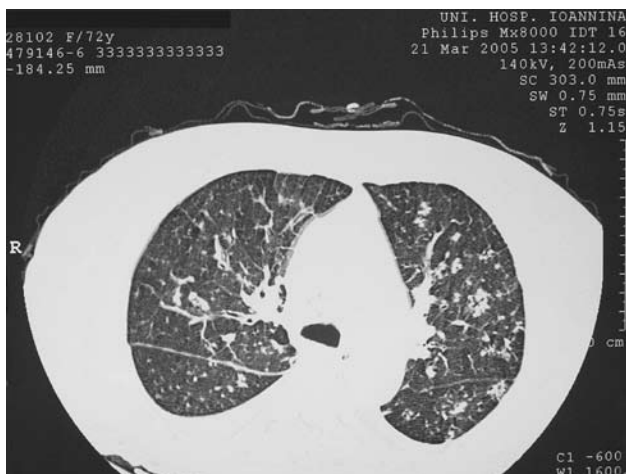
πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η ασκτική συλλογή είναι σπάνια εκδήλωση της σαρκοειδωσης.^{30,31}

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος του Addison)

Σε κάθε ασθενή με αυτοάνοσο υπόστρωμα που εμφανίζει καταβολή, αδυναμία και απώλεια βάρους πρέπει να αποκλεισθεί η νόσος του Addison.³² Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε υπόταση, υπογλυκαιμία ή υπονατρία, ενώ η δοκιμασία ελέγχου των επινεφριδίων (Synacten test) ήταν φυσιολογική.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ - ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Με βάση τα όσα εκτέθηκαν παραπάνω οι τρεις περισσότερο πιθανές διαγνώσεις ήταν η κεγχροειδής φυματίωση, ένα μεταστατικό νεόπλασμα των ωθηκών ή ένα υψηλής κακοήθειας non-Hodgkin λέμφωμα. Για τη διερεύνηση αυτών των ενδεχομένων η ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία θώρακα (εικ. 2) και κοιλίας (εικ. 3) την τέταρτη ημέρα της νοσηλείας. Παράλληλα, η κλινικοεργαστηριακή εικόνα της ασθενούς παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακα έδειξε την παρουσία λίγων, παθολογικού μεγέθους όμως λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο, καθώς και αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή, κυρίως δεξιά. Επιπρόσθετα, ο έλεγχος του πνευμονικού παρεγχύματος ανέδειξε την παρουσία πολλών οζωδών σκιάσεων. Στην υπολογιστική τομογραφία κοιλίας παρατηρήθηκε σημαντική ποσότητα ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού, διήθηση του μείζονος επιπλόου, καθώς



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας. Διακρίνεται η παρουσία διάσπαρτων κεντροβιακών όζων αμφοτερόπλευρα με πρότυπο tree in bud, καθώς και αμφοτερόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή.



Εικόνα 3. Υπολογιστική τομογραφία κοιλίας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Διακρίνεται η παρουσία ενδοπεριτοναϊκών συλλογών, η διήθηση του επιπλόου (omental cake), καθώς και η ρυπαρότητα του ενδο- και οπισθοπεριτοναϊκού λίπους.

και ανομοιογενής διόγκωση του αριστερού εξαρτήματος (διαστάσεων 26 × 27 mm). Με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα απομακρύνεται αρκετά η πιθανότητα ενός λεμφώματος. Το μεταστατικό νεόπλασμα των ωθηκών θα μπορούσε να εξηγήσει το σύνολο των ευρημάτων της ασθενούς. Είναι γνωστό, άλλωστε, ότι στην αρχική διάγνωση των νεοπλασμάτων των ωθηκών υπάρχουν μεταστάσεις (τοπικές ή απομακρυσμένες) στο 75% των ασθενών.^{33,34} Ωστόσο, μεταστάσεις στις παρίσθιμες αμυγδαλές είναι εξαιρετικά ασυνήθεις.²⁵ Επιπλέον, η κυτταρολογική εξέταση του ασκτικού υγρού δεν ανέδειξε κακοήθη κύτταρα. Σε περιπτώσεις καρκινωμάτωσης του περιτοναίου η κυτταρολογική εξέταση του ασκτικού υγρού είναι θετική σε ποσοστό που υπερβαίνει το 95%.²⁴ Ωστόσο, επί αρνητικής για κακοήθεια κυτταρολογικής εξέτασης του ασκτικού υγρού απαιτείται λαπαροσκοπική βιοψία του περιτοναίου για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον αποκλεισμό φυματιώδους περιτονίτιδας, με την οποία συχνά συγχέεται (κλινικά και απεικονιστικά).³⁵⁻³⁷ Η κεγχροειδής φυματίωση (με προσβολή πνευμόνων, αμυγδαλής και περιτοναίου) φαίνεται ότι είναι η πιθανότερη διάγνωση για την ασθενή μας. Έτσι, την έκτη ημέρα της νοσηλείας έγινε βρογχοσκόπηση που ανέδειξε την παρουσία άφθονων βλεννώδων εκκρίσεων στο βρογχικό δένδρο, ενώ η εξέταση του λάρυγγα, της τραχείας και της καρίνας ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Το υλικό που λήφθηκε στάλθηκε για κυτταρολογική και μικροβιολογική εξέταση (άμεσο παρασκεύασμα και καλλιέργεια για κοινά μικρόβια και βάκκιλο του Koch). Είναι γνωστό ότι σε περιπτώσεις φυματιώδους περιτονίτιδας το άμεσο παρασκεύασμα του ασκτικού υγρού είναι συνήθως αρνητικό για οξεάντοχα βακτήρια. Επιπρόσθετα οι καλ-

λιέργειες του ασκτικού υγρού είναι θετικές σε ποσοστό περίπου 20 %. Έτσι, για τη διάγνωση της φυματιώδους περιτονίτιδας συνήθως απαιτείται η βιοψία του περιτοναίου (λαπαροσκοπική ή με ανοιχτή λαπαροτομία) για την ανάδειξη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος (περίπου στο 92% των περιπτώσεων). Χαρακτηριστικά οζία του περιτοναίου είναι ορατά σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών. Η καλλιέργεια του περιτοναίου απαιτεί αναμονή τουλάχιστον 4–6 εβδομάδων και είναι θετική σε λιγότερο από τα 2/3 των ασθενών.¹⁹ Η βιοψία του περιτοναίου προτάθηκε στην ασθενή, η οποία όμως αρνήθηκε. Εναλλακτικά έγινε αναρρόφηση με λεπτή βελόνη (FNA) του μείζονος επιπλόου (υπό CT). Την έβδομη ημέρα της νοσηλείας παράλληλα με την αναμονή των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών εξετάσεων (χρώση κατά Ziehl-Nielsen, ανίχνευση με PCR και καλλιέργεια πτυέλων, ούρων, ασκτικού υγρού, αμυγδαλής και περιτοναίου) για την ανίχνευση μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης, η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία οστού και τέθηκε σε εμπειρική τετραπλή αντιφυματική αγωγή (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, αιθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη μαζί με βιταμίνη Β6). Πράγματι, παρατηρήθηκε προοδευτική βελτίωση της γενικής κατάστασης της ασθενούς, η οποία απυρέτησε 15 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Ωστόσο, δεν υπήρξε μικροβιολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η χρώση κατά Ziehl-Nielsen, η μέθοδος της PCR, καθώς και οι καλλιέργειες ήταν αρνητικές για μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης. Επτά μήνες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής παρατηρήθηκε θεαματική βελτίωση των απεικονιστικών ευρημάτων (εικόνες 4 και 5).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Βιοψία αμυγδαλής

Τμήματα λεμφικού ιστού με θέσεις εξέλκωσης που επικαλύπτονται σε περιορισμένες θέσεις από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Διάσπαρτα αναγνωρίζονται πολλαπλά κοκκιώματα με επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα κυρίως τύπου

Συμπέρασμα: Αλλοιώσεις κοκκιωματούδους φλεγμονής (εικόνες 6A και 6B).

Βιοψία οστού

Μυελός των οστών ικανοποιητικής κυτταροβρίθειας για την ηλικία της ασθενούς με στοιχεία ωρίμανσης από όλες τις κυτταρικές σειρές. Στοιχεία ειδικής φλεγμονώδους ή κακοήθους νεοπλασματικής επεξεργασίας δεν ανευρέθησαν στο υλικό που εστάλη.



Εικόνα 4. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας επτά μήνες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Διακρίνεται σημαντική βελτίωση της εικόνας του πνευμονικού παρεγχύματος.



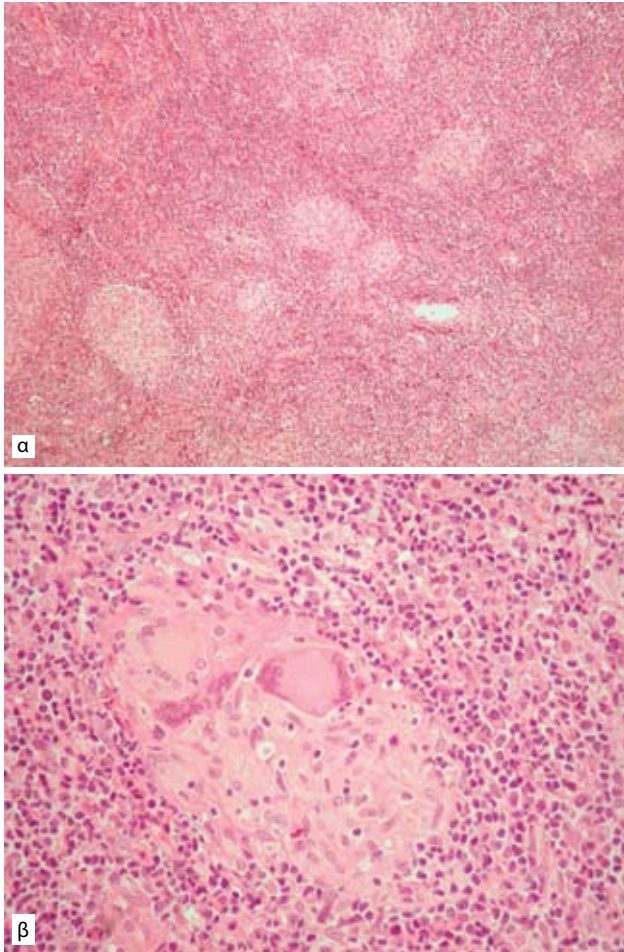
Εικόνα 5. Υπολογιστική τομογραφία κοιλίας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού επτά μήνες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Διακρίνεται σημαντική βελτίωση της εικόνας του μεσεντηρίου και επιπλόου, ενώ δεν ελέγχεται ενδοπεριτοναϊκή συλλογή.

FNA μείζονος επιπλόου

Εικόνα λεμφοϊστοκυτταρικής κυρίως διήθησης και αντιδραστικής ατυπίας μεσοθηλιακών κυττάρων. Κύτταρα με σαφείς χαρακτήρες κακοήθειας δεν βρέθηκαν στο υλικό που εξετάστηκε.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θεραπεία με αντισώματα κατά του TNFα (infliximab,



Εικόνα 6. Βιοψία αμυγδαλής. Διακρίνεται η παρουσία πολλαπλών κοκκιωμάτων.

etanercept και adalimumab) αποτελεί μία σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, καθώς και της ψωριασικής αρθρίτιδας.^{1,38,39} Το Etanercept (ETA) είναι ένας διαλυτός υποδοχέας του TNF, ενώ το Infliximab (INF) και το adalimumab (ADA) είναι μονοκλωνικά αντισώματα κατά του TNF.^{1,5} Ωστόσο, η χρήση αυτών των φαρμάκων συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων κύρια θέση κατέχει η φυματίωση.^{3-5,40-49} Πράγματι, ο κίνδυνος εμφάνισης φυματίωσης εξαπλασιάζεται στους ασθενείς που παίρνουν θεραπεία με αντισώματα κατά του TNFα. Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται

σε αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης και εμφανίζονται στην αρχική φάση της θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές εμφάνισης της νόσου 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση μας δεν υπήρχαν ενδείξεις λανθάνουσας νόσου πριν από την έναρξη της θεραπείας (αρνητική Mantoux και ακτινογραφία θώρακα). Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία μιας αρνητικής αντίδρασης Mantoux σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Επιπρόσθετα, η ασθενής δεν είχε έρθει πρόσφατα σε επαφή με άτομο που να είχε γνωστή μεταδοτική νόσο.

Ο TNFα φαίνεται ότι είναι απαραίτητος για την οργάνωση των κοκκιωμάτων, τα οποία έχουν ως στόχο την περιχάρωση της λοίμωξης.⁵⁰ Συγκεκριμένα, ο TNFα ευοδώνει τη συγκέντρωση, την απόπτωση και τη διαφοροποίηση των μακροφάγων σε επιθηλιοειδή κύτταρα. Έτσι, υπήρχαν ενδείξεις ότι η χορήγηση αντισωμάτων κατά του TNFα σε πειραματόζωα ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης κοκκιωμάτων με αποτέλεσμα τη γρήγορη εξάπλωση των μυκοβακτηριδίων.⁵⁰ Επιπρόσθετα, ποντίκια που ήταν γενετικά τροποποιημένα έτσι ώστε να μην εκφράζουν τον υποδοχέα RI του TNF σχημάτιζαν λιγότερα και μικρότερα κοκκίωματα σε απάντηση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.⁵¹ Τα δεδομένα δείχνουν ότι η φυματίωση που παρατηρείται μετά τη χορήγηση των αντι-TNF παραγόντων χαρακτηρίζεται συχνά από άτυπες εκδηλώσεις. Ακόμα, η νόσος συχνά εμφανίζει εξωπνευμονικές εκδηλώσεις ή κεχροειδή διασπορά, εξελίσσεται γρήγορα και μπορεί να έχει θανατηφόρα κατάληξη,⁴⁰ ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν παρατηρείται ο σχηματισμός σαφών κοκκιωμάτων, αλλά κυριαρχεί η εικόνα μίας διάχυτης νέκρωσης.⁵² Εξαιτίας των παραπάνω γεγονότων η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη, συχνά καθυστερεί ή τίθεται εκ των οφελούντων όπως στην περίπτωση της ασθενούς μας. Γ' αυτόν το λόγο, εάν υπάρχει ισχυρή υποψία φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα προτείνεται η άμεση έναρξη εμπειρικής αντιφυματικής αγωγής αναμένοντας τη μικροβιολογική επιβεβαίωση.⁵³

ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γενικευμένη κεχροειδής φυματίωση που συσχετίζεται με τη χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας με adalimumab.

ABSTRACT

A patient with rheumatoid arthritis, fever and weight loss

G. LIAMIS,¹ E. SVARNA,² A. GUSIA,³ M. BAFA,³ S. EFREMIDIS,² M. ELISAF¹¹Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, and ³Department of Histopathology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece*Archives of Hellenic Medicine* 2008, 25(1):111–120**Key words:** Fever, Lymphoma, Ovarian cancer, Rheumatoid arthritis, Tuberculosis, Tumor necrosis factor- α , Weight loss

Βιβλιογραφία

- O'DELL JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2591–2602
- BOERBOOMS AM, KERSTENS PJ, VAN LOENHOUT JW, MULDER J, VAN DE PUTTE LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995, 24:411–421
- DESAI SB, FURST DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20:757–790
- CURTIS JR, PATKAR N, XIE A, MARTIN C, ALLISON JJ, SAAG M ET AL. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007, 56:1125–1133
- FURST DE, WALLIS R, BRODER M, BEENHOUWER DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006, 36:159–167
- BERMAN J. Recent Developments in leishmaniasis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2005, 7:33–38
- KOUYIALIS S, ARCHONTAKIS S, BILINIS C, NIKOLAOU S, STAVROPOULOU E, SAMARAS C ET AL. Report of an atypical case of leishmaniasis presented as acute tonsillitis in an immunocompetent patient. *Scand J Infect Dis* 2005:916–918
- LAUDADIO P. A case of tonsillar leishmaniasis. *J Laryngol Otol* 1984, 98:213–216
- SARINAS PS, CHITKARA RK. Brucellosis. *Semin Respir Infect* 2003, 18:168–182
- CABALLERIA E, MASSO RM, ARAGO JV, SANCHIS A. Ascites as the first manifestation of Brucella granulomatous hepatitis. *J Hepatol* 1992, 15:415–416
- AKRITIDIS N, PAPPAS G. Ascites caused by brucellosis: a report of two cases. *Scand J Gastroenterol* 2001, 36:110–112
- GURSOY S, BASKOL M, OZBAKIR O, GUVEN K, PATIROGLU T, YUCESOY M. Spontaneous bacterial peritonitis due to Brucella infection. *Turk J Gastroenterol* 2003, 14:145–147
- FENOLLAR F, PUECHAL X, RAOULT D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007, 356:55–66
- JAMMULA P, GUPTA R. Listeria monocytogenes-induced monomicrobial non-neutrocytic bacterascites. *South Med J* 2002, 95:1204–1206
- HERNANDEZ G, PIRELA J, SINISCALCHI M, LOBO J, GRASES P. A case of peritoneal histoplasmosis: *GEN* 1989, 43:301–305
- ELLIS MW, DOOLEY DP, SUNDBORG MJ, JOINER LL, KOST ER. Coccioidomycosis mimicking ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2004, 104:1177–1179
- EYER BA, QAYYUM A, WESTPHALEN AC, YEH BM, JOE BN, COAKLEY FV. Peritoneal coccioidomycosis: a potential CT mimic of peritoneal malignancy. *Abdom Imaging* 2004, 29:505–506
- SMITH KC, ARMITIGE L, WANGER A. A review of tuberculosis: reflections on the past, present and future of a global epidemic disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003, 1:483–491
- SANAI FM, BZEIZI KI. Systematic review: tuberculous peritonitis—presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:685–700
- HENNESSY BT, HANRAHAN EO, DALY PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol* 2004, 5:341–353
- WOLFE F, MICHAUD K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1740–1751
- BAECKLUND E, ILIADOU A, ASKLING J, EKBOM A, BACKLIN C, GRANATH F ET AL. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54:692–701
- HASSAN R, ALEXANDER R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005, 19:1067–1087
- ADAM RA, ADAM YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg* 2004, 198:999–1011
- BYCHKOV V, GHOSH L, LUNDINE M, MANALIGOD JR, McQUIRE WP, ROSE C. Ovarian androblastoma metastatic to tonsil. *J Surg Oncol* 1984, 27:275–279
- DE BANDT M, SIBILIA J, LE LOET X, PROUZEAU S, FAUTREL B, MARCELLI C ET AL. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7:R545–551
- KLAPMAN JB, ENE-STROESCU D, BECKER MA, HANAUER SB. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2003, 9:176–178
- WU JJ, SCHIFF KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004, 70:312–322

29. KARDON DE, THOMPSON LD. A clinicopathologic series of 22 cases of tonsillar granulomas. *Laryngoscope* 2000, 110:476–481
30. UTHMAN IW, BIZRI AR, KHALIFEH MJ. Peritoneal sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002, 31:353
31. FUCHS F, LETOHC A, RAYNAL P, GUILLOT E, CHIS C, MECKENSTOCK R ET AL. Ovarian and peritoneal sarcoidosis mimicking an ovarian cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2007, 35:41–44
32. BURKE CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985, 14:947–976
33. CANNISTRA SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004, 351:2519–2529
34. GUPPY AE, NATHAN PD, RUSTIN GJ. Epithelial ovarian cancer: a review of current management. *Clin Oncol* 2005, 17:399–411
35. KOC S, BEYDILLI G, TULUNAY G, OCALAN R, BORAN N, OZGUL N ET AL. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer: a retrospective review of 22 cases. *Gynecol Oncol* 2006, 103:565–569
36. PIURA B, RABINOVICH A, LERON E, YANAI-INBAR I, MAZOR M. Peritoneal tuberculosis mimicking ovarian carcinoma with ascites and elevated serum CA-125: case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002, 23:120–122
37. PIURA B, RABINOVICH A, LERON E, YANAI-INBAR I, MAZOR M. Peritoneal tuberculosis—an uncommon disease that may deceive the gynecologist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, 110:230–234
38. MEASE PJ, ANTONI CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1178–1182
39. BRAUN J, SIEPER J. Biological therapies in the spondyloarthritides – the current state. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43:1072–1084
40. KEANE J, GERSHON S, WISE RP, MIRABILE-LEVENS E, KASZNICA J, SCHWIETERMAN WD ET AL. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, 345:1098–1104
41. HAMILTON CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:393–398
42. GILES JT, BATHON JM. Serious infections associated with anti-cytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004, 19:320–334
43. ROBERTS L, MCCOLL GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2004, 34:687–693
44. CHRISTIDIS DS, LIBEROPOULOS EN, TSIARA SN, DROSOS AA, ELISAF MS. Legionella pneumophila infection possibly related to treatment with infliximab. *Infect Dis Clin Pract* 2004, 12:301–303
45. GARDAM MA, KEYSTONE EC, MENZIES R, MANNERS S, SKAMENE E, LONG R ET AL. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:148–155
46. EHLERS S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol* 2005, 74:35–39
47. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor- α – California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, 53:683–686
48. WALLIS RS, BRODER MS, WONG JY, HANSON ME, BEENHOUWER DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1261–1265
49. WOLFE F, MICHAUD K, ANDERSON J, URBANSKY K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004, 50:372–379
50. KINDLER V, SAPPINO A-P, GRAU GE, PIGUET P-F, VASSALLI P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989, 56:731–740
51. SENALDI G, YIN S, SHAKLEE CL, PIGUET P-F, MAK TW, ULICH TR. Corynebacterium parvum- and mycobacterium bovis bacillus calmette-guerin-induced granuloma formation is inhibited in TNF receptor I knockout mice and by treatment with soluble TNF-R1. *J Immunol* 1996, 157:5022–5026
52. ΙΩΑΚΕΙΜ Ε, ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ Ε. Θανατηφόρος κεχροειδής φυματίωση μετά χορήγηση αντι-TNF α θεραπείας με infliximab. Πρακτικά Πολυθεματικής Εκπαιδευτικής Ημερίδας της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος, Αθήνα, 27 Απριλίου 2002, σελ 22–24
53. MALIPEDDI AS, RAJENDRAN R, KALLARACKAL G. Disseminated tuberculosis after anti-TNF α treatment. *Lancet* 2007, 369:162

Correspondence:

S. Efremidis, Scientific Educational Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 110 Ioannina, Greece
e-mail: sefremid@cc.uoi.gr