



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

Ασθενής με ψωριασική αρθρίτιδα και πυρετό

Λέξεις ευρετηρίου:

Λέμφωμα
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
Μυκητίαση
Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α
Πυρετός
Φυματίωση
Ψωριασική αρθρίτιδα

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Το Δεκέμβριο του 2001, ένας άνδρας 56 ετών διακομίστηκε στην κλινική μας για διερεύνηση παρατεινόμενου πυρετού. Ο ασθενής παρουσίαζε από 10ημέρου υψηλό πυρετό έως 39,5 °C χωρίς συνοδό ρίγος. Ο πυρετός εμφανιζόταν κυρίως τις πρώτες μεταμεσονύκτιες ώρες, δεν γινόταν αντιληπτός από τον ίδιο τον ασθενή και ακολουθείτο από έντονη εφίδρωση. Δεν υπήρχαν άλλα συνοδά συμπτώματα, εκτός από την παρουσία ήπιου ξηρού βήχα. Ο ασθενής είχε εισαχθεί σε άλλο νοσοκομείο 5 ημέρες νωρίτερα, όπου κατά την εισαγωγή του μια καλλιέργεια αίματος είχε βρεθεί θετική για *Staphylococcus hominis*. Έτσι, τέθηκε σε αγωγή με τεϊκοπλανίνη, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί κάποια κλινική ανταπόκριση.

Ο ασθενής ήταν υδραυλικός στο επάγγελμα και ανέφερε κατάχρηση οινόπνευματος και καπνού. Ζούσε με την οικογένειά του σε μια ημιαστική περιοχή της Ηπείρου και δεν είχε ταξιδέψει πρόσφατα στο εξωτερικό. Δεν ασχολείτο με την κτηνοτροφία και δεν είχε έρθει σε επαφή με κανένα άτομο που να είχε κάποιο γνωστό μεταδοτικό νόσημα. Ο ασθενής έπασχε από 25ετίας από ψωρίαση (κατά πλάκες, καθώς και φλυκταινώδη), που ήταν αρκετά ανθεκτική στις διάφορες μορφές θεραπείας. Από 12ετίας εμφάνισε και ψωριασική αρθρίτιδα με τη μορφή της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας.¹ Πριν από 5 μήνες είχε νοσηλευτεί στην παθολογική κλινική του

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(6):624-633
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(6):624-633

Ε. Λυμπερόπουλος,¹
Ζ. Μεταφραντζή,²
Δ. Παπαχρήστου,³
Μ. Μπάν,³
Σ. Εφραιμίδης,²
Μ. Εθισάφ¹

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

A patient with psoriatic arthritis
and fever

Abstract at the end of the article

νοσοκομείου μας εξαιτίας παρατεινόμενου πυρετού, φλυκταινώδους ψωρίασης και ολιγοαρθρίτιδας. Τότε, ο πυρετός είχε αποδοθεί σε έξαρση της υποκείμενης νόσου και είχε αντιμετωπιστεί με αναπροσαρμογή της δόσης της χορηγούμενης θεραπείας. Η τρέχουσα αγωγή περιελάμβανε τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνη 16 mg κάθε δεύτερη ημέρα) και μεθοτρεξάτης (12,5 mg/εβδομάδα). Ωστόσο, εξαιτίας του μη ικανοποιητικού ελέγχου της νόσου είχε τεθεί από διμήνου σε θεραπεία με infliximab, που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα). Ο ασθενής είχε λάβει 3 συνεδρίες των 5 mg/kg βάρους σώματος και η τελευταία ενδοφλέβια έγχυση είχε γίνει 15 ημέρες πριν από την έναρξη του πυρετού. Η χορήγηση της infliximab είχε ως αποτέλεσμα σημαντική κλινική βελτίωση του ψωριασικού εξάνθηματος και της αρθρίτιδας.²⁻⁴

Στη φυσική εξέταση, ο ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση και άριστα προσανατολισμένος. Η θερμοκρασία ήταν 37,5 °C, η αρτηριακή πίεση 110/70 mmHg, οι αναπνοές 20/min και οι σφύξεις 85/min. Στο δέρμα υπήρχε το γνωστό ψωριασικό εξάνθημα σε ύφεση και, επιπλέον, ένα πρόσφατο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στον κορμό, που είχε συσχετιστεί χρονικά με τη χορήγηση της τεϊκοπλανίνης. Η κοιλία ήταν μαλακή και ευπίεστη, χωρίς σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού. Ωστόσο, υπήρχε σημαντική ηπατομεγαλία (25 cm) και σπληνομεγαλία (18 cm). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε σημαντι-

κού βαθμού τραχηλική και βουβωνική λεμφαδενοπάθεια: πολυάριθμοι, μικροί (διαμέτρου περίπου 1,2 cm), ευκίνητοι και ανώδυνοι λεμφαδένες. Το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό χωρίς πρόσθετους ήχους, ενώ υπήρχε ένα συστολικό φύσημα έντασης 2/6 στην εστία ακρόασης της αορτικής βαλβίδας. Δεν υπήρχαν σημεία μπιγνιγικού ερεθισμού, οι αρθρώσεις δεν εμφάνιζαν σημεία ενεργού φλεγμονής και η βυθοσκόπηση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς στην εισαγωγή φαίνεται στον πίνακα 1. Οι δείκτες φλεγμονής (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων [ΤΚΕ], φερριτίνη και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [CRP]) ήταν σημαντικά αυξημένοι. Επιπρόσθετα, υπήρχαν ευρήματα μικτής χολοστατικής και ηπατοκυτταρικής βλάβης, καθώς και ενδείξεις νεφρικής προσβολής. Συνυπήρχε υπεργαμμασφαιριναιμία και μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της β_2 -μικροσφαιρίνης. Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού έδειξε ότι η υπεργαμμασφαιριναιμία ήταν διάχυτου τύπου. Ο έλεγχος για επινεφριδιακή ανεπάρκεια με τη δοκιμασία χορήγησης Synacten ήταν αρνητικός και τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) στον ορό κυμαίνονταν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα στην εισαγωγή του ασθενούς ήταν φυσιολογικό και η δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε ένα δικτυωτό διάμεσο πρότυπο στο πνευμονικό παρέγχυμα (εικ. 1α). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με infliximab ο ασθενής είχε υποβληθεί σε δερμοαντίδραση Mantoux, η οποία ήταν και τότε αρνητική, καθώς και σε ακτινογραφία θώρακα (εικ. 1β), η οποία δεν διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με την ακτινογραφία της παρούσας εισαγωγής. Κατά τη διάρκεια της παραμονής του στο άλλο νοσοκομείο ο ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική ακτινογραφία θώρακα, στο γραπτό πόρισμα της οποίας (δεν είχαμε στη διάθεσή μας την εξέταση) περιγράφεται η παρουσία παθολογικού μεγέθους λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο (προτραχειακός χώρος και αορτοπνευμονικό παράθυρο), καθώς και μια εικόνα διαμέσου προτύπου στο πνευμονικό παρέγχυμα, που αντιστοιχούσε σε περιβρογχικές παχύνσεις στις βάσεις των πνευμόνων.

Μετά από την εισαγωγή του ασθενούς διακόπηκε η χορήγηση αντιβιοτικών και ελήφθησαν πολλαπλές καλλιέργειες αίματος, ούρων και κοπράνων, οι οποίες ήταν στείρες. Η καλλιέργεια του μυελού των οστών ήταν επίσης στείρα, ενώ η εξέταση του επιχρίσματος του μυελού, καθώς και μιας παχιάς σταγόνας περιφερικού αίματος, ήταν αρνητικές για την παρουσία παρασίτων. Επιπρόσθετα, έγινε προσπάθεια αποστολής πτυέλων (μετά από επαγωγή με αερόλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου)

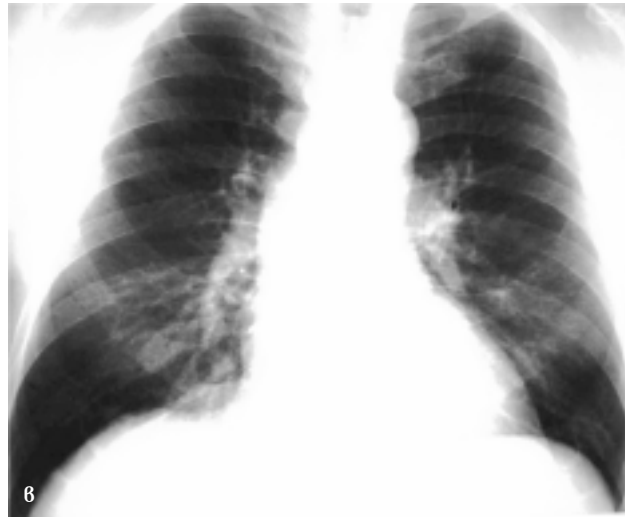
Πίνακας 1. Κύρια εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Εργαστηριακή παράμετρος	Τιμές ασθενούς	Τιμές αναφοράς
Hb (g/dL)	14,6	13,8-17,2
HCT (%)	43,9	42-49
WBC (/mm ³)	6290	4500-11000
PMN (/mm ³)	4906	1800-6600
PLT (/mm ³)	215.000	150.000-450.000
TKE (mm/1n ώρα)	54	0-20
CRP (mg/L)	113	<5
PO ₂ (mmHg)	87	80-105
PCO ₂ (mmHg)	31	35-45
Glc (mg/dL)	101	65-109
Cr (mg/dL)	1,1	0,6-1,2
Urea (mg/dL)	57	11-54
Ca (mg/dL)	9,7	8,6-10,3
Na ⁺ (mEq/L)	139	135-145
AST (IU/L)	48	5-40
ALT (IU/L)	54	5-40
γGT (IU/L)	91	10-52
ALP (IU/L)	172	30-125
CPK (IU/L)	119	40-190
LDH (IU/L)	1322	225-450
FER (ng/mL)	3196	30-230
T-BIL (mg/dL)	0,7	0,1-1,0
TPR/ALB (g/dL)	7,1/3,1	6,5-8,5/3,6-5,0
β_2 MG (μg/L)	16876	700-3400
Γενική ούρων	Κοκκώδεις κύλινδροι, λεύκωμα (++)	2-5 WBC κ.ο.π., 3-5 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, Ca: Ολικό ασβέστιο ορού, Na: Νάτριο ορού, AST: Ασπαρτική 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: Λευκοματίνη ορού, β_2 MG: β_2 -μικροσφαιρίνη, κ.ο.π.: Κατά οπτικό πεδίο, RBC: Ερυθρά αιμοσφαίρια

για αναζήτηση κοινών βακτηριδίων και μυκοβακτηριδίων, αλλά τα πρώτα δείγματα ήταν ακατάλληλα, δεδομένου ότι ο ασθενής δεν είχε παραγωγικό βήχα. Ύστερα από την ολοκλήρωση της λήψης των καλλιιεργειών, ο ασθενής τέθηκε σε εμπειρική αγωγή με κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί ύφεση του πυρετού.

Οι οροαντιδράσεις Wright, Rose Bengal, RPR (rapid plasma reagin) και Widal ήταν αρνητικές και ο ανοσο-



Εικόνα 1. (α) Ακτινογραφία θώρακα στην εισαγωγή του ασθενούς. Διακρίνεται η παρουσία διάμεσου δικτυωτού προτύπου στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η εικόνα δεν διαφέρει σημαντικά σε σύγκριση με την ακτινογραφία θώρακα που είχε γίνει 2 μήνες ωρίτερα (β).

λογικός έλεγχος (C3 και C4, αντιπυρηνικά αντισώματα [ANA], αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA [dsDNA] και αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των πολυμορφοπυρήνων [ANCA]) χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η ανίχνευση IgM αντισωμάτων κατά *Brucella mellitensis*, *Leptospira interrogans*, *Leishmania donovani*, *Rickettsii*, *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*, μυκοπλάσματος και χλαμυδίων απέβη αρνητική, ενώ αρνητικός ήταν και ο ορολογικός έλεγχος για λοίμωξη από τον ιό Epstein-Bar (EBV), τον 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 B (HBV), της ηπατίτιδας C (HCV), της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV), του έρπητα 1 και 2 (HSV 1, 2) και της ανθρώπινης λευκαϊμίας-λεμφώματος I και II (HTLV I, II) ήταν αρνητικά.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς, που ήταν αρνητικό για την ύπαρξη εκβλαστήσεων στις καρδιακές βαλβίδες. Η αξονική τομογραφία κοιλίας ανέδειξε την παρουσία διάχυτης λεμφαδενοπάθειας, ηπατομεγαλίας, διήθησης νεφρών και επινεφριδίων, καθώς και πολλαπλών υπόπυκνων εστιών στο σπληνικό παρέγχυμα (εικ. 2).

Τέλος, έγιναν ορισμένες εξετάσεις, οι οποίες και έθεσαν τη διάγνωση.



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία κοιλίας μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Διακρίνεται η παρουσία ηπατομεγαλίας, οι πολλαπλές υπόπυκνες εστίες εντός του σπληνικού παρεγχύματος και η πάχυνση των επινεφριδίων (βέλος).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κύρια κλινικοεργαστηριακά προβλήματα του ασθενούς συνοψίζονται στον πίνακα 2. Πρόκειται για έναν ανοσοκατασταλμένο ασθενή, που εμφάνιζε πυρετό και ενδείξεις προσβολής πολλών συστημάτων. Τα νοσήματα που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα προβλήματα του ασθενούς συζητούνται στη συνέχεια.

Πίνακας 2. Κύρια κλινικοεργαστηριακά προβλήματα του ασθενούς.

- α. Υψηλός πυρετός χωρίς ειδικά συνοδά συμπτώματα (εκτός από έναν ήπιο ξηρό βήχα και από νυκτερινές εφιδρώσεις)
- β. Ανοσοκαταστολή εξαιτίας τόσο της υποκείμενης νόσου όσο και της λαμβανόμενης αγωγής (κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, αντίσωμα κατά του TNFα)
- γ. Παρουσία ενδείξεων πολυσυστηματικής προσβολής:
- Διάχυτη λεμφαδενοπάθεια (τραχηλική, βουβωνική, μεσοθωρακική, κοιλίας)
 - Διάμεσο πρότυπο στο πνευμονικό παρέγχυμα
 - Σπληνομεγαλία (με πολλαπλές υπόπυκνες εστίες στο παρέγχυμα)
 - Ηπατομεγαλία με μικτή διαταραχή της ηπατικής βιολογίας
 - Προσβολή νεφρού
 - Διάχυτη υπεργαμμασφαιραιμία και σημαντική αύξηση των δεικτών φλεγμονής και της β₂-μικροσφαιρίνης

TNFα: Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α

Λοιμώδη αίτια

1. Λοίμωξη από *Staphylococcus hominis* ή άλλο Gram (+) μικροοργανισμό. Μία καλλιέργεια αίματος, που ελήφθη κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο άλλο νοσοκομείο, ήταν θετική για *Staphylococcus hominis*. Το ερώτημα που τίθεται συχνά όταν στις καλλιέργειες αίματος αναπτύσσεται ένας κοαγκουλάση-αρνητικός σταφυλόκοκκος είναι εάν πρόκειται για επιμόλυνση ή για πραγματική βακτηριαιμία. Η συγκεκριμένη, μάλιστα, περίπτωση αφορούσε σε έναν ανοσοκατασταλμένο ασθενή με πολλές δερματικές πύλες εισόδου. Το γεγονός ότι ήταν θετική μόνο μία και όχι περισσότερες καλλιέργειες αίματος καθιστούσε την περίπτωση της επιμόλυνσης περισσότερο πιθανή.⁵ Ο *Staphylococcus hominis* προκαλεί συνήθως ενδοκοκομειακές λοιμώξεις και η απομόνωσή του κατά την εισαγωγή ενός ασθενούς σε νοσοκομείο συσχετίζεται κυρίως με την παρουσία προσθετικών συσκευών (π.χ. μεταλλική βαλβίδα ή σθηματοδότης),⁵ που όμως δεν υπήρχαν στον ασθενή μας. Επιπρόσθετα, δεν υπήρξε ανταπόκριση στη χορήγηση τεϊκοπλανίνης, γεγονός που επίσης απομάκρυνε το ενδεχόμενο να επρόκειτο για πραγματική βακτηριαιμία από έναν Gram (+) μικροοργανισμό.^{6,7} Τέλος, οι καλλιέργειες αίματος παρέμειναν στείρες μετά από τη διακοπή των αντιβιοτικών στην κλινική μας, ενώ, ακόμα, μια τέτοια λοίμωξη δεν θα μπορούσε να εξηγήσει το σύνολο της κλινικής εικόνας (π.χ. τη διάχυτη λεμφαδενοπάθεια).

2. Λοίμωξη από έναν Gram (-) μικροοργανισμό. Οι λοιμώξεις από Gram (-) μικροοργανισμούς αποτελούν σημαντικό αίτιο νοσηρότητας στην κλινική πράξη.⁸ Ωστόσο, η γενική κατάσταση του ασθενούς διατηρείται καλή

παρά τη σχετικά μακρά διάρκεια του πυρετού. Επιπρόσθετα, οι καλλιέργειες αίματος, ούρων και κοπράνων ήταν αρνητικές και δεν υπήρχε σαφής εστία λοίμωξης (π.χ. ουροποιητικό ή χοληφόρο). Τέλος, και σε αυτή την περίπτωση, μια τέτοια λοίμωξη δεν μπορούσε να εξηγήσει το σύνολο της κλινικής εικόνας και των απεικονιστικών ευρημάτων, ενώ η απουσία κλινικής ανταπόκρισης στην εμπειρική αγωγή με κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς και αμινογλυκοσίδη απομάκρυναν ακόμη περισσότερο αυτό το ενδεχόμενο.

3. Λεπτοσπείρωση. Σε έναν ασθενή που είναι υδραλικός στο επάγγελμα, διαμένει σε μια ημιαστική περιοχή και παρουσιάζει πυρετό, εξάνθημα, ηπατική και νεφρική προσβολή, πρέπει να αποκλειστεί η λεπτοσπείρωση.⁹ Ωστόσο, η μακρά διάρκεια του πυρετού και η απουσία θρομβοπενίας, λεμφοπενίας, αυξημένων τιμών κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), ικτέρου, αζωθαιμίας και υποκαλιαιμίας¹⁰ ήταν στοιχεία εναντίον της συγκεκριμένης διάγνωσης. Επιπρόσθετα, η λεπτοσπείρωση δεν μπορούσε να εξηγήσει τα απεικονιστικά ευρήματα, ενώ τα αρνητικά IgM αντισώματα κατά της *Leptospira interrogans* σχεδόν απέκλεισαν αυτό το διαγνωστικό ενδεχόμενο.

4. Βρουκέλωση. Ο συνδυασμός ενός παρατετινόμενου πυρετού με σχετικά καλή γενική κατάσταση του ασθενούς, έντονων νυκτερινών εφιδρώσεων, οργανομεγαλίας και διαταραχής της ηπατικής βιολογίας εγείρει την υποψία της βρουκέλωσης.¹¹ Ωστόσο, 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 mellitensis*.

5. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα. Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα είναι μια διάγνωση που πρέπει να αποκλειστεί σε έναν ασθενή με παρατετινόμενο πυρετό, καρδιακό φύσημα, νεφρική προσβολή, αυξημένη ΤΚΕ και CRP, υπεργαμμασφαιραιμία, καθώς και σπληνομεγαλία με υπόπυκνες εστίες, που θα μπορούσαν να αντιστοιχούν σε σπληνικά αποστήματα.¹² Ωστόσο, οι αρνητικές καλλιέργειες αίματος και η απουσία εκβλαστήσεων στο διοισοφάγειο καρδιακό υπερηχογράφημα απομάκρυναν αυτή τη διάγνωση.

6. Ενδοκοιλιακό απόστημα. Παρά την απουσία σπητικού πυρετού και σημειολογίας περιτοναϊκού ερεθισμού, η πιθανότητα ενδοκοιλιακού αποστήματος σε έναν ασθενή υπό χρονία θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν μπορούσε να αποκλειστεί.¹³ Παρόλα αυτά, ο έλεγχος με υπολογιστική τομογραφία κοιλίας δεν έδειξε την παρουσία ενός τέτοιου αποστήματος.

7. *Φυματίωση*. Η φυματίωση¹⁴ αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Ακόμα, είναι γνωστό ότι οι καπνιστές είναι περισσότερο επιρρεπείς στη νόσο.¹⁵ Επιπρόσθετα, ο ασθενής ελάμβανε θεραπεία με ένα νέο φάρμακο, την infliximab, η οποία αναστέλλει τον TNFα. Δύο περίπου μήνες πριν από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο είχε δημοσιευτεί η πρώτη συστηματική αναφορά, που συσχέτισε τη χορήγηση της infliximab με αυξημένη επίπτωση φυματίωσης.¹⁶

Η φυματίωση μπορούσε να ερμηνεύσει τον πυρετό, τους νυκτερινούς ιδρώτες, τον ξηρό βήχα και τη λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου. Ωστόσο, η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική και η ακτινογραφία θώρακα στην εισαγωγή (αλλά και η υπολογιστική τομογραφία θώρακα στο άλλο νοσοκομείο) δεν έδειξαν ευρήματα ενδεικτικά ενεργού ή λανθάνουσας φυματίωσης (π.χ. όζοι, σπήλαια, ιωδοσκληρυντικά στοιχεία στις κορυφές). Επιπρόσθετα, πριν από την έναρξη της infliximab ο ασθενής είχε υποβληθεί σε Mantoux, που ήταν αρνητική, και σε ακτινογραφία θώρακα, που δεν διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με την ακτινογραφία της παρούσας εισαγωγής (εικ. 1). Ο ασθενής δεν είχε ατομικό αναμνηστικό φυματίωσης και δεν είχε έρθει σε επαφή με άτομο με γνωστή ενεργό νόσο. Αν ο ασθενής έπασχε από φυματίωση, τότε θα επρόκειτο για γενικευμένη κεγχροειδή μορφή, η οποία δεν είναι ιδιαίτερα συχνή τα τελευταία χρόνια.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, εστάλησαν πτύελα (μετά από επαγωγή με αερόλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου) για την αναζήτηση μυκοβακτηριδίων, αλλά τα πρώτα δείγματα ήταν ακατάλληλα, αφού ο ασθενής δεν είχε παραγωγικό βήχα. Παράλληλα με την καθημερινή προσπάθεια λήψης πτυέλων, γαστρικό υγρό και ούρα εξετάστηκαν για χρώση κατά Ziehl-Nielsen και καλλιεργήθηκαν για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Έτσι, με δεδομένη και την πρόσφατη αναφορά, η διάγνωση της φυματίωσης δεν μπορούσε να αποκλειστεί, σε αναμονή και των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών εξετάσεων. Η ανάδειξη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων σε βιοψία προσβεβλημένου οργάνου θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση της φυματίωσης.

8. *Σπλαγχνική λεισμανίαση*. Η σπλαγχνική λεισμανίαση μπορούσε να εξηγήσει, εκτός από τον πυρετό, και την ύπαρξη οργανομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας και υπεργαμμασφαιριναιμίας.^{17,18} Ωστόσο, δεν υπήρχε θρομβοπενία, η εξέταση του επικρίσματος του μυελού των οστών δεν ανέδειξε παράσιτα και, τέλος, τα αντισώματα κατά της *Leishmania donovani* ήταν αρνητικά.

9. *Τοξοπλάσμωση*. Η τοξοπλάσμωση σε ασθενείς που εμφανίζουν ανοσοκαταστολή μπορεί να εκδηλωθεί με πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, καθώς και προσβολή του ήπατος και του πνεύμονα.¹⁹ Αντίθετα, δεν υπήρχαν ενδείξεις εγκεφαλίτιδας, η βυθοσκόπηση δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα και τα αντισώματα (IgM και IgG) κατά του *Toxoplasma gondii* ήταν αρνητικά, με αποτέλεσμα αυτή η διάγνωση να αποκλειστεί.

10. *Ελονοσία*. Η ελονοσία εκδηλώνεται με υψηλό πυρετό και οργανομεγαλία,²⁰ αλλά ο ασθενής δεν είχε ταξιδέψει σε ενδημική χώρα, το πρότυπο του πυρετού δεν ήταν συμβατό με τη διάγνωση της νόσου και η εξέταση μιας παχιάς σταγόνας περιφερικού αίματος ήταν αρνητική για την παρουσία παρασίτων.

11. *Ρικετσιώσεις*. Οι ρικετσιώσεις μπορούν να εκδηλωθούν με πυρετό, εξάνθημα και διαταραχή της ηπατικής βιολογίας.²¹ Ωστόσο, το αρνητικό επιδημιολογικό πλαίσιο και τα αρνητικά αντισώματα ήταν αρκετά για να αποκλείσουν μια τέτοια διάγνωση.

12. *Λοίμωξη από τον ιό HIV/ευκαιριακή λοίμωξη ή νεοπλασία σε ασθενή με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)*. Η παρουσία παραινόμενου πυρετού με συνοδό λεμφαδενοπάθεια και πολυσυστηματική προσβολή μπορούσαν να εξηγηθούν από μια λοίμωξη από τον ιό HIV ή από μια ευκαιριακή λοίμωξη ή νεοπλασία σε έναν ασθενή που έχει ήδη εμφανίσει AIDS.²² Ωστόσο, τα αντισώματα κατά του HIV ήταν αρνητικά τουλάχιστον δύο φορές και έτσι αποκλείστηκε αυτή η διάγνωση.

13. *Λοίμωξη από EBV ή CMV*. Ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση μιας λοίμωξης από EBV^{23,24} ή CMV²⁵ ήταν ο πυρετός, η λεμφαδενοπάθεια, το εξάνθημα, η οργανομεγαλία και η διαταραχή της ηπατικής βιολογίας σε έναν ασθενή με ανοσοκαταστολή. Αντίθετα, η μεγάλη ηλικία, η απουσία προσβολής του φάρυγγα και τα αρνητικά αντισώματα IgM VCA-EBV ήταν κατά της παρουσίας μιας λοίμωξης από EBV, ενώ τα αρνητικά αντισώματα IgM CMV και το αρνητικό αποτέλεσμα της αντίχνευσης του CMV στα περιφερικά λεμφοκύτταρα με PCR ήταν κατά της CMV-λοίμωξης.

14. *Συστηματικές μυκητιάσεις (Candida, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides, Aspergillus)*. Στα αίτια που προκαλούν παραινόμενο πυρετό σε έναν ασθενή που εμφανίζει ανοσοκαταστολή περιλαμβάνονται και οι συστηματικές μυκητιάσεις.^{26,27} Ωστόσο, μια τέτοια διάγνωση πρέπει μάλλον να αποκλειστεί στην περίπτωση αυτή, αφού ο ασθενής δεν έπασχε από HIV-λοίμωξη, δεν είχε παραινόμενη ουδετεροπενία, το επιδημιολογικό πλαι-

σιο και τα απεικονιστικά ευρήματα δεν ήταν συμβατά και, τέλος, οι καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές.

Νεοπλασίες

Υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λέμφωμα. Η διάγνωση ενός υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματος²⁸ ήταν αρκετά πιθανή στην παρούσα περίπτωση, αφού μπορούσε να εξηγήσει σχεδόν το σύνολο των προβλημάτων του ασθενούς. Πράγματι, ο παραινόμενος πυρετός, οι έντονες εφιδρώσεις, η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, η διήθηση του ήπατος, του σπλήνα, των νεφρών και των επινεφριδίων, καθώς και οι αυξημένες τιμές ΤΚΕ, γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) και β₂-μικροσφαιρίνης ήταν στοιχεία απόλυτα συμβατά με μια τέτοια διάγνωση. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη και αντι-TNFα αντισώματα πιθανόν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος, τουλάχιστον σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.^{29,30} Ωστόσο, ο μόνος τρόπος επιβεβαίωσης της συγκεκριμένης διάγνωσης ήταν η λήψη βιοψίας από έναν προσβεβλημένο ιστό.

Άλλα νοσήματα

1. Έξαρση της ψωριασικής αρθρίτιδας/μετάπτωση σε άλλο αυτοάνοσο νόσημα/αγγειίτιδα. Η υποκείμενη νόσος βρισκόταν σε σημαντική βελτίωση και δεν υπήρχαν ευρήματα από το δέρμα ή τις αρθρώσεις που να υποδηλώναν έξαρσή της. Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση της infliximab έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ενός συνδρόμου παρόμοιου με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο,³¹ στην παρούσα περίπτωση ο έλεγχος για αυτοαντισώματα (ANA και dsDNA) ήταν αρνητικός. Τέλος, παρά τα αρνητικά αντικυτταροπλασματικά αντισώματα (ANCA), για τον αποκλεισμό μιας αγγειίτιδας^{32,33} απαιτείται η λήψη βιοψίας.

2. Σαρκοείδωση. Η διάγνωση της σαρκοείδωσης πρέπει να συζητηθεί σε έναν ασθενή που εμφανίζει πυρετό, ξηρό βήχα, λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου, διάμεσο πρότυπο στο πνευμονικό παρέγχυμα και ενδείξεις πολυσυστηματικής προσβολής.^{34,35} Ωστόσο, κατά της διάγνωσης αυτής ήταν η αιφνίδια εισβολή υψηλού πυρετού, η απουσία κατεξοχήν πυλαίας λεμφαδενοπάθειας, τα φυσιολογικά επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) στον ορό και το γεγονός ότι ο ασθενής ήδη ελάμβανε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

3. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος του Addison) φαρμακευτικής αιτιολογίας. Ο ασθενής ελάμβανε από έτη αγωγή με κορτικοστεροειδή, ενώ τον τελευταίο καιρό

η χορήγησή τους γινόταν κάθε δεύτερη ημέρα. Όταν ένας τέτοιος ασθενής εμφανίζει πυρετό και ανεξήγητη διαταραχή της ηπατικής βιολογίας³⁶ πρέπει να αποκλειστεί η νόσος του Addison, που μπορεί να οφείλεται στην καταστολή των επινεφριδίων από τη χρόνια εξωγενή χορήγηση κορτικοστεροειδών.³⁷ Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε υπόταση, υπογλυκαιμία ή υπονατρίαμια, ενώ η δοκιμασία ελέγχου των επινεφριδίων (Synacten test) ήταν φυσιολογική.

ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

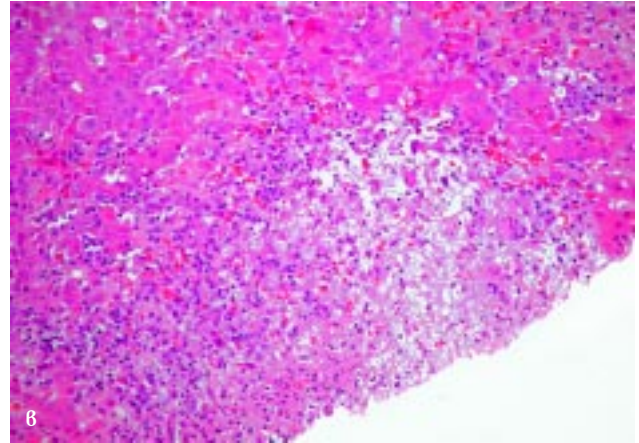
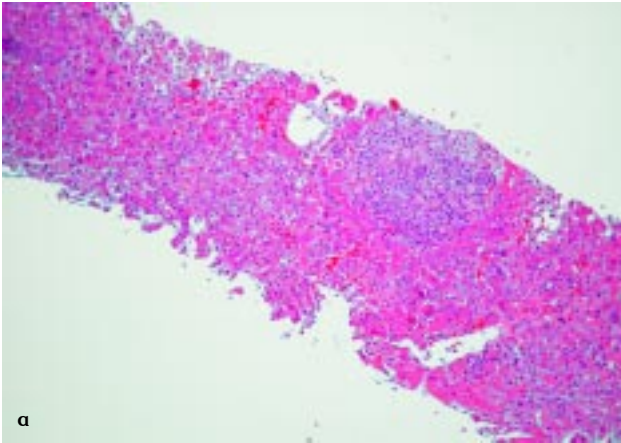
Με βάση τα όσα εκτέθηκαν παραπάνω, οι δύο περισσότερο πιθανές διαγνώσεις ήταν η κεγχροειδής φυματίωση ή ένα υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λέμφωμα. Παράλληλα με την αναμονή των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών εξετάσεων (χρώση κατά Ziehl-Nielsen, ανίχνευση με PCR και καλλιέργεια πτυέλων, ούρων και γαστρικού υγρού) για την ανίχνευση μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης, ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψίες δέρματος, οστού, λεμφαδένα και ήπατος και τέθηκε σε εμπειρική τετραπλή αντιφυματική αγωγή (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδα μαζί με βιταμίνη Β₆). Στο μεταξύ, η κλινική πορεία του εμφάνισε επιδείνωση. Συγκεκριμένα, ο ασθενής εξακολούθησε να έχει υψηλό πυρετό έως 40 °C, με επιβάρυνση της γενικής του κατάστασης. Η ηπατική βιολογία επιδεινώθηκε και εμφανίστηκε ίκτερος (ολική και άμεση χολερυθρίνη 4,8 και 3,1 mg/dL, αντίστοιχα) και παράταση του INR (international normalised ratio=1,48). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη 1,6 mg/dL και ουρία 75,0 mg/dL).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Βιοψία δέρματος μηρού. Η βιοψία του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στην πρόσθια επιφάνεια του μηρού έδειξε μη ειδικές αλλοιώσεις μεταφλεγμονώδους δερματοπάθειας.

2. Βιοψία βουβωνικού λεμφαδένα. Η βιοψία ενός βουβωνικού λεμφαδένα έδειξε αλλοιώσεις χρόνιας μη ειδικής λεμφαδενίτιδας.

3. Βιοψία ήπατος. Η βιοψία του ήπατος έδειξε εικόνα κοκκιωματώδους φλεγμονής με κεντρική νέκρωση (εικ. 3α). Οι εστίες της νεκρωτικής φλεγμονής αποτελούνταν από πολυμορφοπύρνα, λεμφοκύτταρα και λίγες εναποθέσεις ινικής (εικ. 3β). Οι χρώσεις Ziehl-Nielsen, PAS, Giemsa και Methenamine Silver ήταν αρνητικές. Αυτή η



Εικόνα 3. Βιοψία ήπατος (χρώση αιμοτοξυλίνης-πωσίνης). Διακρίνεται η παρουσία κοκκιομάτων με κεντρική νέκρωση (α). Οι εστίες της νεκρωτικής φλεγμονής αποτελούνται από πολυμορφοπύρρνα, λεμφοκύτταρα και λίγες εναποθέσεις ινικής (β).

εικόνα ήταν περισσότερο συμβατή με τη διάγνωση της φυματίωσης.

4. *Βιοψία οστού.* Τα ευρήματα από τη βιοψία οστού ήταν παρόμοια με τα ευρήματα της βιοψίας ήπατος.

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Την 7η ημέρα της νοσηλείας του ο ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Η εξέταση έδειξε την παρουσία κεγχροειδούς προτύπου στο πνευμονικό παρέγχυμα και υπεζωκοτικών συλλογών αμφοτερόπλευρα (εικ. 4). Τα ευρήματα αυτά ήταν ενδεικτικά κεγχροειδούς φυματίωσης.



Εικόνα 4. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας. Διακρίνεται η παρουσία κεγχροειδούς προτύπου στο πνευμονικό παρέγχυμα και υπεζωκοτικών συλλογών αμφοτερόπλευρα.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι καθημερινές εξετάσεις πτυέλων επιβεβαίωσαν τη διάγνωση τη 10η ημέρα της νοσηλείας: η χρώση κατά Ziehl-Nielsen ήταν θετική για την παρουσία οξεάντοξων μυκοβακτηριδίων, ενώ η μέθοδος της PCR επιβεβαίωσε την ύπαρξη βακίλων του Koch. Σαράντα ημέρες αργότερα, η καλλιέργεια των πτυέλων σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό απέβη επίσης θετική για την ανάπτυξη μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Παρά το γεγονός ότι ο ασθενής είχε τεθεί από νωρίς σε εμπειρική τετραπλή αντιφυματική αγωγή, η κλινική του κατάσταση παρουσίασε ραγδαία επιδείνωση. Πράγ-

ματι, ο ασθενής εμφάνισε προϊούσα ηπατική ανεπάρκεια (ολική χολερυθρίνη 34,0 mg/dL, INR 2,29), νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη 6,3 mg/dL, ουρία 273,0 mg/dL), αιμορραγικό ασκίτη και status epilepticus (η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα και η αναζήτηση βακίλων στο ασκίτικό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν αρνητική). Ο ασθενής κατέληξε την 25η ημέρα της νοσηλείας του.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ασθενής έπασχε από μια ασυνήθιστα επιθετική και γενικευμένη μορφή κεγχροειδούς φυματίωσης. Η εμφά-

νιση της νόσου συσχετίστηκε χρονολογικά με την έναρξη της θεραπείας με infliximab. Πρέπει να αναφερθεί ότι η φυματίωση στην παρούσα περίπτωση εμφανίστηκε παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις λανθάνουσας νόσου πριν από την έναρξη της θεραπείας (αρνητική Mantoux και ακτινογραφία θώρακα).^{38,39} Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία μιας αρνητικής αντίδρασης Mantoux σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Επιπρόσθετα, ο ασθενής δεν είχε έρθει πρόσφατα σε επαφή με άτομο που να είχε γνωστή μεταδοτική νόσο.

Η θεραπεία με αντισώματα κατά του TNF α (infliximab, etanercept και adalimumab) αποτελεί μια σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία των αυτοάνοσων ρευματοπαθειών και της νόσου του Crohn.²⁻⁴ Ωστόσο, η χρήση τους συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων,⁴⁰⁻⁴⁴ ανάμεσα στις οποίες κύρια θέση κατέχει η φυματίωση (πίν. 3).^{16,45-52} Ο TNF α φαίνεται ότι είναι απαραίτητος για την οργάνωση των κοκκιομάτων, τα οποία έχουν στόχο να περιχαρακώσουν και να καταπολεμήσουν τα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης.⁵³ Συγκεκριμένα, ο TNF α ευοδώνει τη συγκέντρωση, την απόπτωση και τη διαφοροποίηση των μακροφάγων σε επιθηλιοειδή κύτταρα. Έτσι, υπήρχαν από παλαιά ενδείξεις ότι η χορήγηση αντισωμάτων κατά του TNF α σε πειραματόζωα ελαττώνει την ανάπτυξη των κοκκιομάτων, με αποτέλεσμα τη γρήγορη εξάπλωση των μυκοβακτηριδίων.⁵³ Επιπρόσθετα, ποντίκια που ήταν γενετικά τροποποιημένα έτσι ώστε να μην εκφράζουν τον υποδοχέα RI του TNF, σχημάτιζαν λιγότερα και μικρότερα κοκκιώματα σε απάντηση στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.⁵⁴ Τα δεδομένα δείχνουν ότι η φυματίωση που αναπτύσσεται μετά από τη χορήγηση της infliximab είναι συχνά εξωπνευμονική ή κεγχροειδής, εξελίσσεται γρήγορα και συχνά έχει θα-

Πίνακας 3. Λοιμώξεις που έχουν συσχετιστεί με τη χορήγηση θεραπείας με αντι-TNF α .⁴⁴

Μυκοβακτηρίδια

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium avium-intracellulare

Βακτηρίδια

Streptococcus pneumoniae

Listeria monocytogenes

Legionella pneumophila

Μύκητες

Candida albicans

Pneumocystis jiroveci

Aspergillus fumigatus

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Coccidioides immitis

νατηφόρα κατάληξη,¹⁶ ενώ πολλές φορές δεν παρατηρείται ο σχηματισμός σαφών κοκκιομάτων, αλλά κυριαρχεί η εικόνα μιας διάχυτης νέκρωσης.⁵⁵ Εξαιτίας των παραπάνω γεγονότων η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη και συχνά καθυστερεί.¹⁶ Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό οι κλινικοί γιατροί να είναι ευαισθητοποιημένοι και ιδιαίτερα προσεκτικοί στη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF α θεραπεία.

ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γενικευμένη κεγχροειδής φυματίωση που συσχετίζεται με τη χορήγηση αντι-TNF α θεραπείας με infliximab.

ABSTRACT

A patient with psoriatic arthritis and fever

E. LIBEROPOULOS,¹ Z. METAFRANTZI,² D. PAPACHRISTOU,³ M. BAI,³ S. EFREMIDIS,² M. ELISAF¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, ³Department of Histopathology,

University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(6):624-633

Key words: Fever, Fungi, Infective endocarditis, Lymphoma, Psoriatic arthritis, Tuberculosis, Tumor necrosis factor- α

Βιβλιογραφία

- GLADMAN DD, ANTONI C, MEASE P, CLEGG DO, NASH P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(Suppl 2):ii14–ii17
- MEASE PJ, ANTONI CE. Psoriatic arthritis treatment: Biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(Suppl 2):ii78–ii82
- BRAUN J, SIEPER J. Biological therapies in the spondyloarthritis – the current state. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43:1072–1084
- TOBIN AM, KIRBY B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs* 2005, 19:47–57
- FINKELSTEIN R, FUSMAN R, OREN I, KASSIS I, HASHMAN N. Clinical and epidemiologic significance of coagulase-negative staphylococci bacteremia in a tertiary care university Israeli hospital. *Am J Infect Control* 2002, 30:21–25
- LINDEN PK. Clinical implications of nosocomial Gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance. *Am J Med* 1998, 104(5A):24S–33S
- PAPPAS G, LIBEROPOULOS E, TSIANOS E, ELISAF M. *Enterococcus casseliflavus* bacteremia. Case report and literature review. *J Infect* 2004, 48:206–208
- KANG CI, KIM SH, PARK WB, LEE KD, KIM HB, KIM EC ET AL. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:760–766
- JAUREGUBERRY S, ROUSSEL M, BRINCHAULT-RABIN G, GACQUIN A, LE MEUR A, ARVIEUX C ET AL. Clinical presentation of leptospirosis: A retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11:391–394
- LIBEROPOULOS E, BAIRAKTARI E, ELISAF M. Reversible proximal tubular dysfunction in a patient with acute febrile illness and marked hyperbilirubinaemia: Evidence of leptospirosis. *Nephron* 2002, 91:532–533
- SARINAS PS, CHITKARA RK. Brucellosis. *Semin Respir Infect* 2003, 18:168–182
- GIL JO, GROVAS-ABAD DE. Update on infective endocarditis. *P R Health Sci J* 2004, 23:293–300
- FARTHMAN EH, SCHOFFEL U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI). *Infection* 1998, 26:329–334
- SMITH KC, ARMITAGE 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
- ARCAVI L, BENOWITZ NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004, 164:2206–2216
- 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
- BERMAN J. Recent developments in leishmaniasis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2005, 7:33–38
- LIBEROPOULOS E, PAPPAS G, KOSTOULA A, DROSOS A, TSIANOS E, ELISAF M. Spectrum of autoimmunity and dysproteinemia in patients with visceral leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9(Suppl 1):417
- MONTOYA JG, LIESENFELD O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004, 363:1965–1976
- MACKINTOSH CL, BEESON JG, MARSH K. Clinical features and pathogenesis of severe malaria. *Trends Parasitol* 2004, 20:597–603
- WALKER DH, VALBUENA GA, OLANO JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by *Rickettsia*. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 990:1–11
- ARMSTRONG W, CALABRESE L, TAEGE AJ. HIV update 2005: Origins, issues, prospects, and complications. *Cleve Clin J Med* 2005, 72:73–78
- EBELL MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004, 70:1279–1287
- OKANO M. Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002, 44:273–282
- RAWLINSON W, SCOTT G. Cytomegalovirus. A common virus causing serious disease. *Aust Fam Physician* 2003, 32:789–793
- MUKHERJEE PK, SHEEHAN DJ, HITCHCOCK CA, GHANNOUM MA. Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2005, 18:163–194
- PALMA-CARLOS AG, PALMA-CARLOS ML. *Candida* and human disease. *Allerg Immunol (Paris)* 2004, 36:291–296
- 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
- GEBOREK P, BLADSTROM A, TURESSON C, GULFE A, PETERSSON I, SAXNE T ET AL. TNF blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:699–703
- KLAPMAN JB, ENE-STROESCU D, BECKER MA, HANAUER SB. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2003, 9:176–178
- JENNETTE JC, FALK RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997, 337:1512–1523
- WEYAND CM, GORONZY JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003, 349:160–169
- WU JJ, SCHIFF KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004, 70:312–322
- ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ Ε, ΖΗΚΟΥ Α, ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ Δ, ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ Σ, ΕΛΙΣΑΦ Μ. Ασθενής με σαρκοειδωση και χρόνια μηνιγγίτιδα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005 22:392–402
- MILIONIS HJ, DIMOS GA, TSIARA S, TSATSOULIS A, TSIANOS EV, ELISAF MS. Unexplained hypertransaminasaemia: Clue to diagnosis of Addison's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14:1285–1286

37. BURKE CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985, 14:947–976
38. LIBEROPOULOS EN, DROSOS AA, ELISAF MS. Exacerbation of tuberculosis enteritis after treatment with infliximab. *Am J Med* 2002, 113:615
39. ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ Ε, ΜΠΑΗ Μ, ΤΣΙΑΡΑ Σ, ΜΗΛΙΩΝΗΣ Χ, ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ Σ, ΔΡΟΣΟΣ Α ΚΑΙ ΣΥΝ. Κεγχροειδής φυματίωση μετά χορήγηση αντι-TNF α θεραπείας με infliximab. *Νοσοκ Χρον* 2002, 64(Συμπληρωματικό τεύχος):111
40. HAMILTON CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:393–398
41. GILES JT, BATHON JM. Serious infections associated with anti-cytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intens Care Med* 2004, 19:320–334
42. ROBERTS L, McCOLL GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: Risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004, 34:687–693
43. 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
44. ELLERIN T, RUBIN RH, WEINBLATT ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3013–3022
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(Suppl):35–39
47. KEANE J. TNF-blocking agents and tuberculosis: New drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005, [Epub ahead of print]
48. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha – California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, 53:683–686
49. 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
50. 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
51. DIMAKOU K, PAPAIOANNIDES D, LATSI P, KATSIMBOULA S, KORANTZOPOULOS P, ORPHANIDOU D. Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF-alpha treatment. *Int J Clin Pract* 2004, 58:1052–1055
52. GARCIA VIDAL C, RODRIGUEZ FERNANDEZ S, MARTINEZ LACASA J, SALAVERT M, VIDAL R, RODRIGUEZ CARBALLEIRA M ET AL. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005, 40:756–759
53. KINDLER V, SAPPINO AP, GRAU GE, PIGUET PF, VASSALLI P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989, 56:731–740
54. SENALDI G, YIN S, SHAKLEE CL, PIGUET PF, 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
55. ΙΩΑΚΕΙΜ Ε, ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ Ε. Θανατηφόρος κεγχροειδής φυματίωση μετά χορήγηση αντι-TNF α θεραπείας με infliximab. Πρακτικά Πολυθεματικής Εκπαιδευτικής Ημερίδας της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος, Αθήνα, 2002, σελ. 22–24

Corresponding author:

S. Efremidis, Scientific Educational Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece