



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ – ΑΘΗΝΑ

CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
FIRST DEPARTMENT ON INTERNAL MEDICINE
NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF MEDICINE – LAIKO GENERAL HOSPITAL –
ATHENS, GREECE

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής ΓΙΑΝΝΗΣ Χ. ΜΕΛΕΤΗΣ

Ηπατοσπληνομεγαλία σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή με μεθοτρεξάτη

Λέξεις ευρετηρίου:

Ανοσοκαταστολή
Κορτικοθεραπεία
Σπλαγγχνική λείσμανίαση

Η λείσμανίαση είναι ένα από τα κυριότερα λοιμώδη νοσήματα, με 1,5–2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η νόσος περιλαμβάνεται μεταξύ των έξι περισσότερο σημαντικών τροπικών νοσημάτων. Τα τελευταία 17 έτη οι ενδημικές περιοχές έχουν επεκταθεί και έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση των περιπτώσεων. Περίπου 12.000.000 άνθρωποι στον κόσμο υποφέρουν από τη νόσο. Η λείσμανίαση χαρακτηρίζεται από μια ποικιλία κλινικών συνδρόμων με σοβαρότερο τη σπλαγγχνική λείσμανίαση.¹

Η σπλαγγχνική λείσμανίαση είναι γνωστή και ως «καλά-αζάρ», «Dum-Dum fever», «death fever», «εμπύρετη σπληνική αναιμία», «καχεκτικός πυρετός» κ.λπ. Η ονομασία που χρησιμοποιείται πιο συχνά είναι το καλά-αζάρ, το οποίο στην ινδική γλώσσα σημαίνει μαύρος θάνατος ή πυρετός (kala=πυρετός, kal=θάνατος).² Παραμένει μια από τις κύριες μεταδιδόμενες νόσους των τροπικών και υποτροπικών περιοχών, ενώ σε μερικές περιπτώσεις λαμβάνει ενδημική μορφή.³ Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χώρα και αποτελεί ένα από τα ονομαζόμενα νοσήματα της «εισαγόμενης παθολογίας» ή της «μεταφερόμενης παθολογίας».

Στην Ελλάδα, η νόσος δεν είναι σπάνια και σποραδικά περιστατικά νοσηλεύονται κάθε χρόνο σε παθολογικές και παιδιατρικές κλινικές. Ο αριθμός των νέων περιστατικών

κυμαίνονται κατ' έτος από 60–110, ενώ οι περιοχές που θεωρούνται εστίες της νόσου φαίνεται να είναι η ανατολική Αττική, ο Πειραιάς, η Πελοπόννησος, κυρίως η Αργολίδα και η Μεσσηνία, καθώς και ορισμένα νησιά του Αιγαίου και του Ιονίου.²

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής 79 ετών με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας την τελευταία τριετία σε αγωγή με μεθοτρεξάτη εισήχθη στο νοσοκομείο αιτιώμενη αδυναμία και κόπωση κατά το τελευταίο έτος. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών η ρευματοειδής αρθρίτιδα βρισκόταν σε ύφεση. Η ασθενής δεν ανέφερε επεισόδια διάρροιας, ταξίδι στο εξωτερικό ή έκθεση σε οποιαδήποτε νόσο.

Κατά τη φυσική εξέταση η ασθενής παρουσίαζε ωχρότητα, ψηλαφητό ήπαρ και σπλήνα 2–3 cm κάτω από το δεξιό και το αριστερό πλευρικό τόξο αντίστοιχα και συστολικό φύσημα εξώθησης σε όλη την προκάρδια χώρα. Η ασθενής δεν παρουσίαζε λεμφαδενοπάθεια, πυρετό ή δερματικό εξάνθημα.

Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευκοπενία ($2,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), λεμφοπενία ($0,65 \times 10^3/\mu\text{L}$), ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (Ht: 25,8%, Hb: 8,7 g/dL), υψηλή ΤΚΕ (133 mm/ώρα), υψηλή CRP (25,1 mg/L, φυσιολογικές τιμές 0–6 mg/L), υψηλό ινωδογόνο πλάσματος (436 mg/dL), χαμηλό σίδηρο ορού και χαμηλή TIBC (32 mg/dL και 191 mg/dL, αντίστοιχα) και πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία (εικ. 1). Η ακτινογραφία θώρακα δεν παρουσίαζε

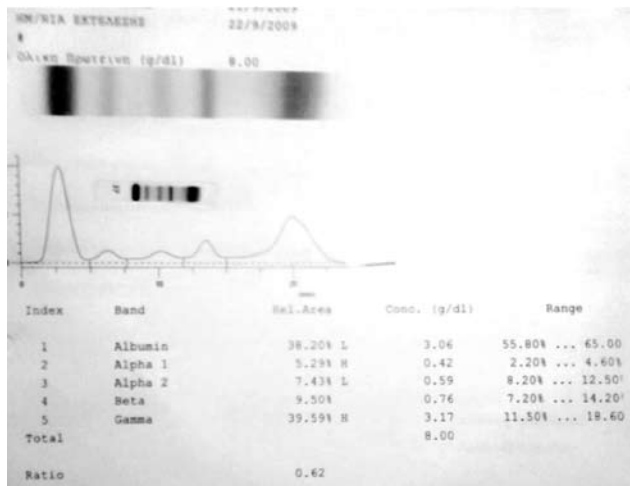
ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(4):708–713
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(4):708–713

.....
Γ. Καραγιαννίδης,
Μ. Μαντζουράνη,
Α. Αναστασοπούλου,
Γ. Βαϊόπουλος,
Γ.Χρ. Μελέτης
.....

*Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα*

Hepatosplenomegaly in a patient
with rheumatoid arthritis treated
with methotrexate

Abstract at the end of the article



Εικόνα 1. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων με εμφανή πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία.



Εικόνα 2. Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα.

παθολογικά ευρήματα (εικ. 2). Το ΗΚΓ έδειξε αριστερό σκελικό αποκλεισμό. Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανέδειξε μικρή αύξηση των ορίων του ήπατος και του σπλήνα (13 cm και 13,5 cm, αντίστοιχα). Ωστόσο, η αξονική τομογραφία της άνω κοιλίας έδειξε ηπατομεγαλία (16,8 cm) και σπληνομεγαλία (16 cm).

Η ασθενής κατά την είσοδό της ήταν απύρετη. Επίσης, ανέφερε ότι δεν είχε θερμομετρηθεί πριν από την εισαγωγή της στο νοσοκομείο. Όμως, την 3η και την 8η ημέρα μετά την εισαγωγή της παρουσίασε πυρετό 38,2 °C και 38,8 °C, αντίστοιχα.

Η ασθενής είχε φυσιολογικό ρευματοειδή παράγοντα (RF <8,44 IU/mL), αρνητικά αντιπυρηνικά αντισώματα, φυσιολογικές τιμές συμπληρώματος (C3: 79,8 mg/dL και C4: 14,8 mg/dL) και αρνητικά

AMA. Ο έλεγχος για αντιγόνο επιφανεΐας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg), για αντίσωμα προς το αντιγόνο επιφανεΐας του ιού ΗΒV (HBsAb), για αντίσωμα προς το πυρηνικό αντιγόνο του ιού της ΗΒV (HBcAb) και για αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (αντι-HCV) ήταν επίσης αρνητικός. Φυσιολογικές ήταν οι τιμές του ασβεστίου και του σακχάρου του ορού. Οι τιμές της χολερυθρίνης, των αποσφαιρινών και της LDH κυμαίνονταν εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) ήταν και αυτός φυσιολογικός.

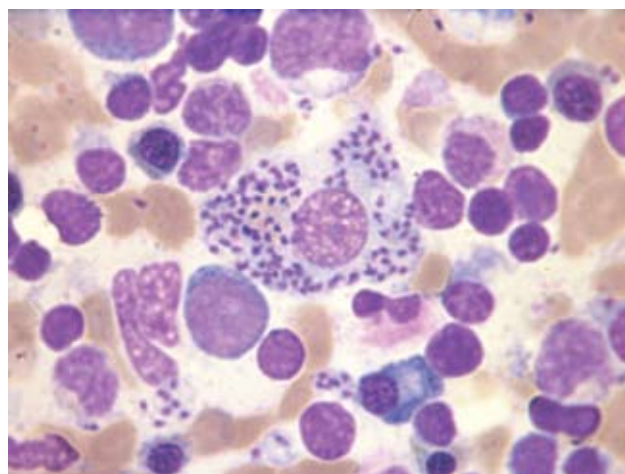
Η φυματινοαντίδραση, το επίχρισμα περιφερικού αίματος για *Plasmodium* και το επίχρισμα του περιφερικού αίματος για τρυπανομαστιγοφόρα ήταν αρνητικά. Όμως, ο τίτλος αντισωμάτων έναντι της *Leishmania donovani* (1/800) ήταν θετικός και το μυελόγραμμα έδειξε ενδοκυττάρια αμαστιγοφόρα της *Leishmania* (εικ. 3).

Θεραπεία

Η ασθενής έλαβε λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β. Πριν από την έναρξη της θεραπείας χορηγήθηκε δοκιμαστική δόση 1 mg σε βραδεία έγχυση 20 min και κατά την παρακολούθηση της ασθενούς για τα επόμενα 30 min δεν διαπιστώθηκε αναφυλακτική αντίδραση. Στη συνέχεια δόθηκε κανονική δόση 1,5 mg/kg, καθημερινά (δόση 75 mg/ημέρα) για 21 ημέρες. Η ασθενής παρέμεινε απύρετη σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία υποχώρησαν. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων έγινε φυσιολογικός την τρίτη ημέρα χορήγησης αμφοτερικίνης Β. Οι δείκτες φλεγμονής άρχισαν να μειώνονται την έβδομη ημέρα της θεραπείας. Την πέμπτη ημέρα της θεραπείας η κρεατινίνη ορού αυξήθηκε σε 1,6 mg/dL, ελαττώθηκε όμως προοδευτικά στα 1,2 mg/dL σε διάστημα 10 ημερών. Η ασθενής 6 μήνες αργότερα ήταν σε καλή κατάσταση, χωρίς συμπτώματα ή σημεία υποτροπής της λείσμανιασης.

Διαφορική διάγνωση

Επειδή δεν είναι γνωστό κατά πόσο η αναιμία που παρουσίαζε η



Εικόνα 3. Επίχρισμα μυελού των οστών: Αύξηση φαγοκυττάρων/πλάσμα-τοκυττάρων. Φαγοκύτταρο με άφθονες λείσμανίες, αρκετά εξωκυττάρια παράσιτα.

ασθενής αποτελούσε στοιχείο της παρούσας νόσου ή επρόκειτο για αναιμία χρόνιας νόσου στο πλαίσιο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία [MCV: 97 fL και MCH: 32,6 pg], χαμηλός σίδηρος ορού [32 μg/dL] και χαμηλή TIBC [191 μg/dL]), δεν θα χρησιμοποιηθεί κατά τη διαφορική διάγνωση. Συνεπώς, τα προβλήματα που πρέπει να ληφθούν κυρίως υπ' όψη είναι η ήπια ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία, η αναιμία, η λευκοπενία και η πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία.

Νοσήματα που εμφανίζουν ηπατοσπληνομεγαλία, λευκοπενία και πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία είναι –κατά σειρά συχνότητας– τα ακόλουθα:

Κίρρωση ήπατος. Η ασθενής παρουσίαζε ελαφρά αυξημένη γ-GT (48 U/L) και ελαφρά ελαττωμένη λευκωματίνη (3,2 g/dL), δεν είχε όμως ιστορικό αλκοολισμού, δεν εμφάνιζε κλινικά σημεία ηπατοπάθειας (αραχνοειδή αγγειώματα, ικτερική χροιά δέρματος και σκληρού χιτώνα, παλαμιαίο ερύθημα, διόγκωση κοιλιάς), είχε φυσιολογική τιμή χολερυθρίνης, φυσιολογική τιμή αλκαλικής φωσφατάσης και τιμές τρανσαμινασών AST: 28 IU/L και ALT: 48 IU/L (δηλαδή ο λόγος AST/ALT ήταν μικρότερος της μονάδας και όχι >2, όπως συμβαίνει στην κίρρωση).

Σύνδρομο Felty. Το εν λόγω σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την τριάδα: ρευματοειδής αρθρίτιδα, λευκοπενία, σπληνομεγαλία. Συνήθως, οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν ρευματοειδή οζίδια και έχουν υψηλό τίτλο RF. Ωστόσο, η ασθενής δεν είχε ρευματοειδή οζίδια, ο RF ήταν φυσιολογικός (<8,44 IU/mL) και επιπλέον υπήρχε ηπατομεγαλία (που δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του συνδρόμου) και εκσεσημασμένη υπεργαμμασφαιριναιμία (39,59%), που επίσης δεν χαρακτηρίζει το σύνδρομο Felty.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Υπέρ της νόσου συνηγορούσε ο υψηλός τίτλος αντισωμάτων αντι-dsDNA (11,5 IU/L, με φυσιολογικές τιμές 0–7 IU/L) και το αυξημένο λεύκωμα ούρων 24ώρου (424 mg/ημέρα, με φυσιολογικές τιμές <150 mg/ημέρα). Ωστόσο, η ασθενής δεν παρουσίαζε κανένα κλινικό σημείο συστηματικού ερυθματώδους λύκου (εξάνθημα των ζυγωματικών, δισκοειδές εξάνθημα, φωτοευαισθησία, στοματικά έλκη, αρθρίτιδα, ορογονίτιδα, νευρολογικές διαταραχές), είχε αρνητικά αντιπυρηνικά αντισώματα και φυσιολογικές τιμές συμπληρώματος (C3: 79,8 mg/dL και C4: 14,8 mg/dL). Επομένως, η ασθενής είχε δύο μόνο από τα 11 κριτήρια ταξινόμησης του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση. Υπέρ της νόσου συνηγορούσαν τα αυξημένα επίπεδα AST και γGT (48 IU/L και για τα δύο ένζυμα). Όμως, κατά της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ήταν οι φυσιολογικές τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης, της ALT, της χολερυθρίνης και κυρίως η έλλειψη των AMA, που ανιχνεύονται σε ποσοστό 98% σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

Σαρκοειδωση. Η ασθενής δεν εμφάνιζε συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, είχε φυσιολογική απλή ακτινογραφία θώρακα και δεν παρουσίαζε δερματικό εξάνθημα, οφθαλμικά συμπτώματα, λεμφαδενοπάθεια ή συμπτωματολογία από το νευρικό σύστημα. Επιπλέον, το ασβέστιο ορού ήταν φυσιολογικό.

Ιογενής ηπατίτιδα. Στα αρχικά της στάδια η ιογενής ηπατίτιδα

εμφανίζεται με λευκοπενία. Όμως, ο έλεγχος για HBsAg, HBsAb, HBeAb και αντι-HCV απέβη αρνητικός.

Λείσμανίαση. Κατά της νόσου ήταν η έλλειψη λεμφαδενοπάθειας και ο φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων (στη λείσμανίαση παρατηρείται συνήθως θρομβοπενία). Υπέρ της νόσου ήταν ο θετικός τίτλος αντισωμάτων έναντι της *Leishmania donovani* (1/800) και το θετικό μυελόγραμμα, που έδειξε αμαστιγοφόρα της *Leishmania donovani* με πυρήνα και κινητοπλάστη.

Φυματίωση. Η ασθενής ήταν σε καλή φυσική κατάσταση, είχε αρνητική φυματινοαντίδραση και φυσιολογική απλή ακτινογραφία θώρακα.

Ελονοσία. Υπέρ της νόσου συνηγορούσαν η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία –παρούσα στην ελονοσία λόγω αιμόλυσης– και το αυξημένο λεύκωμα ούρων 24ώρου (424 mg/ημέρα, με φυσιολογικές τιμές <150 mg/ημέρα). Κατά της νόσου ήταν η λευκοπενία (στην ελονοσία ο αριθμός των λευκών είναι συνήθως φυσιολογικός), η φυσιολογική τιμή σακχάρου (στη νόσο παρατηρείται υπογλυκαιμία), η έλλειψη αιμόλυσης (φυσιολογικές τιμές ΔΕΚ, χολερυθρίνης, απτοσφαιρίνης, LDH, ενώ η άμεση Coombs ήταν αρνητική), η έλλειψη διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων, φυσιολογικός χρόνος προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, αυξημένο ινωδογόνο [436 mg/dL, με φυσιολογικές τιμές 150–400 mg/dL]) και το αρνητικό επίχρισμα περιφερικού αίματος για *Plasmodium*.

Τρυπανοσωμίαση. Κατά της νόσου ήταν το γεγονός ότι η ασθενής δεν ανέφερε ταξίδι στην Αφρική ή στη Λατινική Αμερική, δεν εμφάνιζε δερματικό οζίδιο (ενδεικτικό δήγματος από έντομο), παρουσίαζε αριστερό σκελικό αποκλεισμό (ενώ στην τρυπανοσωμίαση ο δεξιός σκελικός αποκλεισμός αποτελεί συχνή ηλεκτροκαρδιογραφική διαταραχή) και, τέλος, το επίχρισμα του περιφερικού αίματος ήταν αρνητικό για τρυπανομαστιγοφόρα.

Νόσος Gaucher. Η νόσος του Gaucher είναι μια κληρονομική διαταραχή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 20 έτη για τον τύπο 1, στον τύπο 2 ο θάνατος επέρχεται πριν από την ηλικία των 2 ετών και στον τύπο 3 η διάγνωση γίνεται στην πρώιμη παιδική ηλικία. Με τη συγκεκριμένη νόσο δεν συμβάδιζε η ηλικία της ασθενούς. Επίσης, η ασθενής δεν εμφάνιζε συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ στον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίαζε λευκοπενία και όχι λευκοκυττάρωση, που είναι συχνό εύρημα στη νόσο του Gaucher.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λείσμανίαση είναι μια παρασίτωση που προκαλείται από ενδοκυττάρια πρωτόζωα του γένους *Leishmania*. Πρόκειται για μια ζωνόσο που μεταδίδεται μέσω τρωκτικών και μελών της οικογένειας *Canidae*, τα οποία λειτουργούν ως ενδιάμεσοι ξενιστές, και μέσω ανθρώπων, που λειτουργούν ως τυχαίοι ξενιστές. Τα πρωτόζωα *Leishmania* μεταδίδονται με το δήγμα του θηλυκού εντόμου φλεβοτόμου του αργυρόποδα (*phlebotomus argentipes sandfly*), που εξεμεί το

πρωτόζωο σε μορφή προμαστιγοφόρου στο δέρμα του θηλαστικού ξενιστή. Στη συνέχεια τα προμαστιγοφόρα συνδέονται με τους υποδοχείς των μακροφάγων, φαγοκυτταρώνονται και μέσα στα φαγολυσοσώματα μετατρέπονται σε αμαστιγοφόρα και πολλαπλασιάζονται με διχοτόμηση. Ο πολλαπλασιασμός των αμαστιγοφόρων μέσα στα φαγολυσοσώματα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων. Υπάρχουν τρεις τύποι λείσμανίασης: η σπλαγχνική λείσμανίαση, η δερματική λείσμανίαση και η βλεννογονική λείσμανίαση, που οφείλονται στη μόλυνση των μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ), του δέρματος και του βλεννογόνου του ρινοφάρυγγα, αντίστοιχα. Η σπλαγχνική λείσμανίαση συχνά παραμένει υποκλινική, αλλά ενδέχεται να γίνει συμπτωματική με απώλεια βάρους, πυρετό, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, παγκυτταροπενία, υπεργαμμασφαιριναιμία και υπολευκωματιναιμία και, τελικά, αν παραμείνει αθεράπευτη, μπορεί να αποβεί μοιραία.^{2,4}

Η σπλαγχνική λείσμανίαση είναι σχετικά σπάνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που βρίσκονται σε αγωγή με αντι-TNF. Έχουν αναφερθεί μόνο 6 περιπτώσεις (ένας ασθενής υπό θεραπεία με ετανερσέπτη,⁵ 3 με αδαλιμουμάμπη⁶⁻⁸ και 2 με ινφλιξιμάμπη^{9,10}). Ο αποκλεισμός με αντι-TNF οδηγεί στην απενεργοποίηση των μακροφάγων, καθώς και των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων, που είναι αναγκαία για τη φαγοκυττάρωση των *Leishmania*. Έχει αναφερθεί μόνο μία περίπτωση σπλαγχνικής λείσμανίασης σε ασθενή με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα που βρισκόταν σε αγωγή με ανταγωνιστή της IL-1ra (anakinra).¹¹ Είναι ενδιαφέρον ότι, τουλάχιστον με τα έως τώρα γνωστά δεδομένα, έχουν αναφερθεί μόνο δύο περιπτώσεις λείσμανίασης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι βρισκόταν σε αγωγή με μεθοτρεξάτη.^{12,13} Η παρούσα ασθενής είναι η τρίτη αναφερόμενη περίπτωση. Εκτός από τη σπλαγχνική λείσμανίαση, η μεθοτρεξάτη έχει θεωρηθεί υπεύθυνη για πολλές ευκαιριακές λοιμώξεις ή επιπλοκές σε ασθενείς που

τη λαμβάνουν στο πλαίσιο θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν 17 ευκαιριακές λοιμώξεις ή επιπλοκές: Μία περίπτωση διάχυτου έρπητα ζωστήρα¹⁴ και δύο περιπτώσεις όπου ο έρπητας ζωστήρας κατέληξε σε νεκρωτική περιτονίτιδα¹⁴ και σε εγκεφαλομυελίτιδα,¹⁶ 14 περιπτώσεις λοίμωξης από *Pneumocystis jiroveci*,¹⁷⁻²⁸ 4 περιπτώσεις πνευμονίτιδας υπερευαισθησίας, 5 περιπτώσεις πνευμονίτιδας που δεν οφειλόταν σε υπερευαισθησία, 3 περιπτώσεις βρογχίτιδας,²⁷ μία περίπτωση πνευμονίας από *Escherichia coli*, μία περίπτωση θανατηφόρας πνευμονίας,²⁸ μία περίπτωση μόλυνσης ολικής πρόσθεσης στο ισχίο από *Mycobacterium tuberculosis* και *Mycobacterium chelonae*,²⁹ 3 περιπτώσεις ιστοπλάσμωσης (η μία από αυτές αφορούσε σε ασθενή με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα),³⁰⁻³³ 3 περιπτώσεις βαριάς λοίμωξης του μυοσκελετικού συστήματος,³⁴ μία περίπτωση υποτροπής δερματικής λείσμανίασης,³⁵ μία περίπτωση κοιλιακής ακτινομύκωσης μετά από εγχείρηση στομάχου,³⁶ μία περίπτωση λοίμωξης από *Listeria monocytogenes*,³⁷ 2 περιπτώσεις νοκαρδίωσης,^{38,39} μία περίπτωση πνευμονίας από κυτταρομεγαλοϊό,⁴⁰ μία περίπτωση πνευμονικής ασπεργίλλωσης⁴¹ και μία περίπτωση κρυπτοκόκκωσης.⁴²

Ο κίνδυνος αυξημένης επίπτωσης της σπλαγχνικής λείσμανίασης πρέπει να αναμένεται σε χώρες όπως η Ελλάδα, όπου η νόσος είναι ενδημική, λόγω της ευρείας χρησιμοποίησης της μεθοτρεξάτης σε ογκολογικούς και ρευματολογικούς ασθενείς. Ωστόσο, εξαιτίας της χαμηλής επίπτωσης της σπλαγχνικής λείσμανίασης στην Ελλάδα είναι δύσκολο να προτείνει κάποιος έναν εκτεταμένο έλεγχο για λείσμανίαση όλων των ασθενών που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη. Παρ' όλα αυτά, επειδή η σπλαγχνική λείσμανίαση μπορεί να αποβεί μοιραία αν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία, ο παθολόγος πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος ώστε να προβεί έγκαιρα στον αναγκαίο εργαστηριακό έλεγχο και να εφαρμόσει αμέσως την κατάλληλη θεραπεία.

ABSTRACT

Hepatosplenomegaly in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate

G.S. KARAGIANIDIS, M. MANTZOURANI, A. ANASTASOPOULOU, G. VAIPOULOS, J. MELETIS

First Department of Internal Medicine, "Laiko" General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(4):708–713

The case is reported of a 79 year-old female with rheumatoid arthritis, receiving treatment with methotrexate, who presented with hepatomegaly, splenomegaly, leukopenia and hypergammaglobulinemia. The diagnosis of visceral leishmaniasis was established and the patient had an excellent outcome. Visceral leishmaniasis is an extremely rare

occurrence in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Other than visceral leishmaniasis reports of many other opportunistic infections or complications in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis were found in the literature.

Key words: Leishmaniasis, Methotrexate, Rheumatoid arthritis

Βιβλιογραφία

1. ΤΖΑΝΕΤΟΥ Κ. Λείσμανίαση: Τρέχουσες απόψεις για την επιδημιολογία, τα κλινικά σύνδρομα, τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:239–253
2. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. Σπλαγχνική λείσμανίαση. *Ιατρική* 1979, 36:217–231
3. ΠΑΠΑΚΩΣΤΑΣ Ε, ΜΙΧΑΗΛ Μ, ΒΑΜΒΑΚΟΥΣΗΣ Α, ΧΟΥΛΙΑΡΑ Ε, ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΙΒ, ΒΥΝΙΟΥ Ν ΚΑΙ ΣΥΝ. Ασθενής με χρόνια λήψη κορτικοειδών και παρατεινόμενο εμπύρετο νόσημα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2010, 27:119–127
4. HERWALDT BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999, 354:1191–1199
5. BAGALAS V, ΚΙΟΥΜΙΣ Ι, ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ Ρ, ΠΑΤΑΚΑΣ Δ. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol* 2007, 26:1344–1345
6. BASSETTI M, PIZZORNI C, GRADONI L, DEL BONO V, CUTOLO M, VISCOLI C. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:1446–1448
7. MORENO D, MARTÍNEZ P, BERBEGAL J, FEMENIA M. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab: A case description and literature review. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2010, 28:261–262
8. MOLTÓ A, MATEO L, LLOVERAS N, OLIVÉ A, MINGUEZ S. Visceral leishmaniasis and macrophagic activation syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with adalimumab. *Joint Bone Spine* 2010, Apr 6 [Epub ahead of print]
9. KRITIKOS Κ, HARITATOS Ε, TSIGKOS Σ, GOUNARI Ρ, SKRAPARI Ι, GOUNARIS Τ ET AL. An atypical presentation of visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Clin Rheumatol* 2010, 16:38–39
10. FABRE S, GIBERT C, LECHICHE C, DEREURE J, JORGENSEN C, SANY J. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23:891–892
11. KONÉ-PAUT I, RETORNAZ K, GARNIER JM, BADER-MEUNIER B. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic juvenile arthritis treated by IL-1RA agonist (Anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25:119
12. VENIZELOS Ι, ΤΑΤΣΙΟΥ Ζ, ΠΑΠΑΘΩΜΑΣ ΤΓ, ΟΡΑΖΙ Α. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis* 2009, 13:e169–e172
13. HARMS G, SCHONIAN G, FERDMIEIER H. Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 2003, 9:872–875
14. ANGIT C, DALY BM. Disseminated varicella zoster infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34:e453–e454
15. JARRETT P, HAT, OLIVER F. Necrotizing fasciitis complicating disseminated cutaneous herpes zoster. *Clin Exp Dermatol* 1998, 23:87–88
16. LYON CC, THOMPSON D. Herpes zoster encephalomyelitis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997, 24:589–591
17. MORI S, CHO I, ICHIYASU H, SUGIMOTO M. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in elderly patients with rheumatoid arthritis in Japan: A possible association between colonization and development of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia during low-dose MTX therapy. *Mod Rheumatol* 2008, 18:240–246
18. KANEKO Y, SUWA A, IKEDA Y, HIRAKATA M. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: Report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2006, 16:36–38
19. ROLLAND Y, CANTAGREL A, LAROCHE M, MAZIÈRES B. *Pneumocystis carinii* pneumopathy in rheumatoid polyarthritis treated by methotrexate in a patient with pulmonary asbestosis. *Rev Med Interne* 1998, 19:581–583
20. ROUX N, FLIPO RM, CORTET B, LAFITTE JJ, TONNEL AB, DUQUESNOY B ET AL. *Pneumocystis carinii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. A report of two cases. *Rev Rheum Engl Ed* 1996, 63:453–456
21. OKUDA Y, OYAMA T, OYAMA H, MIYAMOTO T, TAKASUGI K. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for malignant rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1995, 35:699–704
22. WYSS E, KUHN M, LUZI HP, REINHART WH. Fatal outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia under low-dose methotrexate and prednisone therapy for chronic rheumatoid arthritis. Case report and literature review. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994, 83:449–452
23. STENGER AA, HOUTMAN PM, BRUYN GA, EGGINK HF, PASMA HR. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994, 23:51–53
24. LANG B, RIEGEL W, PETERS T, PETER HH. Low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis complicated by pancytopenia and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Rheumatol* 1991, 18:1257–1259
25. FLOOD DA, CHAN CK, PRUZANSKI W. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991, 18:1254–1256
26. WOLLNER A, MOHLE-BOETANI J, LAMBERT RE, PERRUQUET JL, RAFFIN TA, MCGUIRE JL. *Pneumocystis carinii* pneumonia complicating low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Thorax* 1991, 46:205–207
27. HILLIQUIN P, RENOUX M, PERROT S, PUÉCHAL X, MENKÈS CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy.

py in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996, 35:441–445

28. HILLIQUIN P, MENKES CJ. Lung diseases and treatment with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rev Pneumol Clin* 1991, 47:179–182

29. BROWN A, GRUBBS P, MONGEY AB. Infection of total hip prosthesis by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium chelonae* in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008, 27:543–545

30. HUNSTAD DA, FRENCH AR. Histoplasmosis in a child with JRA on low-dose methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:177–178

31. KLEIMAN MB, WHEAT LJ, BOWYER S. Histoplasmosis in a child with JRA on low-dose methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:1215–1216

32. ARUNKUMAR P, CROOK T, BALLARD J. Disseminated histoplasmosis presenting as pancytopenia in a methotrexate-treated patient. *Am J Hematol* 2004, 77:86–87

33. LEMENSE GP, SAHN SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:258–260

34. DELANK KS, HANSEN T, EYSEL P, ECKARDT A. Infections of the musculoskeletal system with chronic polyarthritis during a combination therapy with methotrexate and leflunomide. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002, 140:555–560

35. VARDY DA, COHEN A, KACHKO L, ZVULUNOV A, FRANKENBURG S. Relapse of cutaneous leishmaniasis in a patient with an infected subcutaneous rheumatoid nodule. *Br J Dermatol* 1999, 141:914–917

36. JUNG C, WAGNER J, HEINE B, SIEPER J, DISTLER A, BRAUN J. Abdominal actinomycosis after stomach surgery in a patient with long-term rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Dtsch Med Wochenschr* 1999, 124:1066–1070

37. HAYEM G, MEYER O, KAHN MF. *Listeria monocytogenes* infection in a patient treated with methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996, 23:198–199

38. CORNELISSEN JJ, BAKKER LJ, VAN DER VEEN MJ, ROZENBERG-ARSKA M, BIJLSMA JW. *Nocardia asteroides* pneumonia complicating low dose methotrexate treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991, 50:642–644

39. KEEGAN JM, BYRD JW. Nocardiosis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988, 15:1585–1586

40. CLERC D, BROUSSE C, MARIETTE X, BENNET P, BISSON M. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate and prednisone. *Ann Rheum Dis* 1991, 50:67

41. O'REILLY S, HARTLEY P, JEFFERS M, CASEY E, CLANCY L. Invasive pulmonary aspergillosis associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A case report of treatment with itraconazole. *Tuber Lung Dis* 1994, 75:153–155

42. ALTZ-SMITH M, KENDALL LG Jr, STAMM AM. Cryptococcosis associated with low-dose methotrexate for arthritis. *Am J Med* 1987, 83:179–181

Corresponding author:

G. Karagiannidis, First Department of Internal Medicine, "Laiko" General Hospital, 17 Agiou Thoma str., GR-115 27 Athens, Greece
 e-mail: grkar@otenet.gr

