

# Η λείσμανίαση ως ευκαιριακή λοίμωξη κατά τη θεραπευτική χρήση των αντι-TNF παραγόντων: περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

ΚΩΝΣΤΑ Μ<sup>1</sup>  
ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Α<sup>1</sup>  
ΒΟΥΔΡΗ Υ<sup>2</sup>  
ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ε<sup>2</sup>  
ΤΕΓΟΣ Κ<sup>2</sup>.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αντι-TNF παράγοντες χρησιμοποιούνται ήδη ευρέως στην αντιμετώπιση των νοσημάτων του συνδετικού ιστού και έχουν σημαντική θέση στη θεραπευτική της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η χρήση τους έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων, κυρίως από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και από άλλα ενδοκυττάρια παθογόνα. Παρουσιάζεται περίπτωση σπλαχνικής λείσμανίασης σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβανε από τριετίας infliximab και γίνεται ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

Ελληνική Ρευματολογία 2009, 20(1):54-59

**Όροι ευρετηρίου:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, λείσμανίαση, αναστολείς παράγοντα νέκρωσης των όγκων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

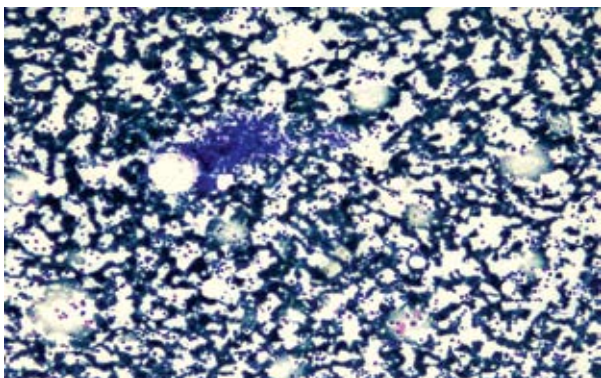
Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor alpha, TNF-α) είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία εμπλέκεται στην παθογένεια πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων, αλλά και στην ανοσολογική απάντηση σε λοιμώξεις κυρίως από ενδοκυττάρια παθογόνα.<sup>1</sup> Οι ανταγωνιστές του TNF-α συνεισφέρουν πλέον αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση πολλών νόσων του συνδετικού ιστού, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (κυρίως η νόσος του Crohn), η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση<sup>1</sup>. Ωστόσο, η ευρεία χρήση τους δημιούργησε νέα προβλήματα θεραπευτικής ασφάλειας των ασθενών, με προεξάρχον αυτό της ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι αρχικές αναφορές αυξημένης επίπτωσης της φυματίωσης σε ασθενείς που ελάμβαναν αντι-TNF παράγοντες

<sup>1</sup>Ρευματολογικό Τμήμα

<sup>2</sup>3η Παθολογική Κλινική,

Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

e-mail: markonsta@hotmail.com



**Εικόνα 1.** Παράσιτα λείσμανίας σε επίχρισμα μυελού των οστών.

οδήγησαν στην έκδοση συστάσεων για προληπτικό έλεγχο πριν την έναρξη της θεραπείας. Όμως, η ανοσοκαταστολή που προκαλούν τα φάρμακα αυτά προδιαθέτει στην εμφάνιση και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η λιστερίωση, η ιστοπλάσμωση, η ασπεργίλλωση, η πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*, η σπλαχνική λείσμανίαση, καθώς και λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια<sup>1</sup>. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό θεραπεία με infliximab από Ζετίας, που ανέπτυξε σπλαχνική λείσμανίαση.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 47 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) από 8ετίας σε αντι-TNF θεραπεία από Ζετίας με infliximab (3mg/kg Σ.Β. ανά 8 εβδομάδες), προσήλθε στο Ρευματολογικό Τμήμα, δύο εβδομάδες μετά την τελευταία ώση του infliximab, αναφέροντας αδυναμία, καταβολή και διαλείποντα ημερήσιο πυρετό από εβδομάδος. Η ασθενής λάμβανε επιπρόσθετα πρεδνιζολόνη (5 mg ημερησίως), μεθοτρεξάτη (10 mg εβδομαδιαίως per os) και κυκλοσπορίνη (100mg ημερησίως) και ήταν σε κλινική ύφεση (DAS-28 score: 2.3). Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ωχρότητα με μέτρια σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία, χωρίς λεμφαδενοπάθεια ή δερματικά εξανθήματα.

Ο απεικονιστικός έλεγχος, με υπερηχοτομογραφία και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, επιβεβαίωσε τα ευρήματα της φυσικής



**Εικόνα 2.** Δερματική βλάβη ύπερθεν του αριστερού έσω σφυρού σε ασθενή με ΡΑ και σπλαχνική λείσμανίαση.

εξέτασης, καταδεικνύοντας ομοίως ηπατομεγαλία και σημαντικού βαθμού αύξηση των διαστάσεων του σπλήνα (19.5x18.7x8cm). Ενώ κατά τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε περιφερική παγκυτταροπενία (Hb 9gr/dl, WBC 2090/μl και PLT 50.000/μl), υπολευκωματαιμία (2,7gr/dl) και πολυκλωνική υπεργασμασφαιριναιμία. Οι καλλιέργειες του αίματος και των ούρων ήταν αρνητικές για παθογόνα. Ο ορολογικός έλεγχος για ιό Epstein-Barr (EBV), Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), απλό έρπητα (HSV) και ηπατίτιδες Β και C (HBV, HCV) και τοξόπλασμα ήταν αρνητικός.

Η αιματολογική εικόνα σε συνδυασμό με τη σπληνομεγαλία σε ασθενή υπό αντι-TNF αγωγή, έθεσαν την υποψία αιματολογικού νοσήματος, οπότε διενεργήθηκε οστεομυελική βιοψία. Σε επίχρισμα του μυελού βρέθηκαν παράσιτα λείσμανίας (Εικόνα 1) και η περίπτωση τυποποιήθηκε ως σπλαχνική λείσμανίαση, καθώς η διάγνωση αυτή κάλυπτε πλήρως το σύνολο των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων της ασθενούς. Επιπρόσθετα, τα αντισώματα έναντι της λείσμανίας donovanii (μέθοδος έμμεσου ανοσοφθορισμού) ήταν θετικά σε τίτλο 1/1600 (αρνητικό όριο:1/400).

Η ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβια αγωγή με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β και εμφάνισε πολύ καλή κλινική ανταπόκριση και απυρεξία κατά την 6<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας. Κάποιες μικρές δερματικές βλάβες στο κατώτερο τμήμα της αριστεράς κνήμης που θεωρήθηκαν ως δερματική εκδήλωση

της νόσου εξαλείφθηκαν μία εβδομάδα αργότερα (Εικόνα 2). Τέλος, η αιματολογική εικόνα αποκαταστάθηκε δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ως πηγή της λοίμωξης θεωρήθηκε σκύλος με διαγνωσμένη λείσμανίαση, που ανήκε σε ένοικο της πολυκατοικίας όπου διαμένει η ασθενής, με τον οποίο ωστόσο δεν είχε στενή επαφή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σπλαχνική λείσμανίαση είναι συστηματική ανθρωποζωνοσός που προκαλείται από πρωτόζωα του συμπλέγματος *Leishmania donovani* και *Leishmania infantum*<sup>2</sup>. Δεξαμενή του παρασίτου είναι ζώα, κυρίως ο σκύλος και τα τρωκτικά και οι φλεβοτόμοι που μεταφέρουν τη νόσο στον άνθρωπο. Ενδημεί σε μεγάλες περιοχές της τροπικής ζώνης αλλά και της Μεσογείου<sup>3</sup>. Τα είδη της *Leishmania* είναι υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα των μονοκυττάρων μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

Η κλινική έκφραση της νόσου χαρακτηρίζεται από πολυπλοκότητα και ποικιλομορφία και είναι θανατηφόρος, χωρίς θεραπεία<sup>4</sup>. Η τυπική κλινικο-εργαστηριακή εικόνα περιλαμβάνει πυρετό, ήπια ηπατομεγαλία, σημαντικό βαθμού σπληνομεγαλία και παγκυτταροπενία<sup>2</sup>. Η διάγνωση τίθεται με αναγνώριση του παρασίτου σε κεχωσμένα με Giemsa επιχρίσματα μυελού των οστών συνήθως αλλά και του σπλήνα, καθώς και με την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της λείσμανίας με ορολογικές μεθόδους<sup>3</sup>. Η λείσμανίαση είναι νόσος που εκδηλώνεται κυρίως σε άτομα με υποθρεψία και ανοσοκαταστολή<sup>5</sup>. Γενικά, η κυτταρική ανοσία καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την έκβαση της λοίμωξης<sup>6</sup>. Γι' αυτό άλλωστε σε ενδημικές περιοχές μόνο μικρό ποσοστό των μολυνθέντων από το παράσιτο ατόμων εκδηλώνουν κλινικά τη νόσο. Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης σπλαχνικής λείσμανίας μετά την επαφή με το παράσιτο είναι 100 έως 1000 φορές μεγαλύτερος, ενώ μέχρι στιγμής έχουν δημοσιευτεί 81 περιπτώσεις λείσμανίας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς<sup>6-8</sup>.

Σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα σπά-

νια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που κυρίως αφορούν ασθενείς με ΣΕΛ<sup>7</sup>. Ωστόσο η ευρεία θεραπευτική χρήση των αντι-TNF παραγόντων, στη ρευματοειδή και στη ψωριασική αρθρίτιδα, συνοδεύτηκε από την εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων σε αυξημένη συχνότητα και από αύξηση των αναφορών περιστατικών σπλαχνικής λείσμανίας στα νοσήματα αυτά.<sup>12-18,26</sup>

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, Τ λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος ως απάντηση στην ποικιλία ανοσολογικών ερεθισμάτων που προκαλεί η λοίμωξη. Οι βιολογικές δράσεις του είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν αντι-ιική δράση και μεσολάβηση στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση στις λοιμώξεις και στη σήψη. Ιδιαίτερα κρίσιμος εμφανίζεται ο TNF στην απάντηση του ξενιστή σε λοιμώξεις που προκαλούνται από ενδοκυττάρια παθογόνα, όπως η λείσμανία<sup>1,9,10</sup>. Από τη στιγμή που αναπτύσσεται το σύστημα της κυτταρικής ανοσίας ως απάντηση στη λοίμωξη, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα δύνανται να σκοτώσουν τα ενδοκυττάρια παθογόνα και προσπαθούν παράλληλα να περιορίσουν την εξάπλωσή τους μέσω του σχηματισμού κοκκιώματος, διαδικασία που επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση του TNF<sup>1,9,10</sup>.

Σε μοντέλα λείσμανίας σε πειραματόζωα καταδεικνύεται ότι τα ανοσολογικά μονοπάτια που είναι υπεύθυνα για την αντίσταση ή την ευπάθεια ενός ξενιστή στη λοίμωξη καθορίζονται από την ενεργοποίηση των  $T_1$  ( $Th_1$ ) ή των  $T_2$  ( $Th_2$ ) βοηθητικών κυττάρων αντίστοιχα<sup>8</sup>. Τα  $Th_1$  λεμφοκύτταρα παράγουν ιντερφερόνη- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), ιντερλευκίνη 2 (IL-2) και TNF- $\alpha$  και προάγουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων με στόχο την καταστροφή των ενδοκυττάρων παρασίτων. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων συνδέεται με την επαγωγή της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), διαδικασία που οδηγεί στον ενδοκυττάριο θάνατο των μη-μαστιγοφόρων μορφών του παρασίτου μέσω του NO. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF- $\alpha$ ) είναι συμπάγοντας με το NO<sup>9</sup>. Από

την άλλη πλευρά, τα  $T_H2$  λεμφοκύτταρα παράγουν IL-4, IL-5, και IL-6 και σχετίζονται με ανάπτυξη της νόσου στα πειραματόζωα και αδρανοποίηση των μακροφάγων<sup>6</sup>. Ο TNF συντίθεται αρχικά ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη 26kDa (διαμεμβρανικός TNF, mTNF), η οποία στη συνέχεια διαιρείται με την επίδραση μιας μεταλλοπρωτεάσης (ντισιντεγκρίνη μετατρεπτικού ενζύμου TNF), αποσπά και απελευθερώνει την 17kDa διαλυτή μορφή (διαλυτός TNF)<sup>10</sup>. Έχει δειχθεί σε πειραματόζωα πως η διαμεμβρανική μορφή του TNF (mTNF), εν απουσία του διαλυτού TNF, είναι επαρκής να ελέγξει την λοίμωξη από λεισμάνια, καθιστώντας εφικτό τόσο τον περιορισμό της φλεγμονής, όσο και το θάνατο των παρασίτων, κατά τη διάρκεια της οξείας ή χρόνιας μορφής της νόσου<sup>10</sup>. Επίσης από πειραματικά δεδομένα σε επίμυες έχει προταθεί ότι η εκλεκτική στόχευση του διαλυτού TNF έχει ενδιαφέρον τόσο για τη βελτίωση της αντιλεισμανικής θεραπείας, όσο και για την πρόληψη της ενεργοποίησης της λοίμωξης ως απότοκος των anti-TNF βιολογικών θεραπειών<sup>11</sup>. Ο TNF είναι επομένως απαραίτητος για τον έλεγχο και τον περιορισμό της λοίμωξης από ενδοκυττάρια ευκαιριακά παθογόνα, όπως η λεισμάνια, και η έλλειψή του συνδυάζεται με ευπάθεια σε τέτοιου είδους λοιμώξεις.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί τρεις περιπτώσεις σπλαχνικής λεισμανίασης, δύο σε ασθενείς με RA και μία σε ασθενή με ψωριασική αρθρίτιδα που λάμβαναν αγωγή με infliximab.<sup>12-14</sup> Επίσης, έχει αναφερθεί από μία περίπτωση σε ασθενείς υπό θεραπεία με adalimumab και etanercept.<sup>15-16</sup> Περιπτώσεις σπλαχνικής λεισμανίασης έχουν αναφερθεί και με άλλα ανοσοκατασταλτικά και νοσοτροποποιητικά φάρμακα, όπως σε ασθενή με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβανε ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης 1 (Anakinra)<sup>17</sup> και σε δύο ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν μεθοτρεξάτη.<sup>18,19</sup>

Συχνά η κλινικοεργαστηριακή εικόνα της λεισμανίασης θέτει σοβαρά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, τόσο με άλλα νοσήματα του κολ-

λαγόνου όσο και με αιματολογικά νοσήματα, ιδίως όταν ο ασθενής ζει σε ενδημική περιοχή με αυξημένη κλινική υποψία της νόσου. Έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις ασθενών με λεισμανίαση στους οποίους είχε αρχικά τεθεί η διάγνωση του ΣΕΛ, της ρευματικής πολυμυαλγίας και της RA αντίστοιχα<sup>20</sup>. Σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, η σπλαχνική λεισμανίαση μπορεί να μιμείται τη νόσο και μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωση του συνδρόμου των ενεργοποιημένων μακροφάγων (MAS)<sup>17</sup>. Ορισμένα εργαστηριακά ευρήματα της σπλαχνικής λεισμανίασης όπως η παγκυτταροπενία και η ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA, anti-dsDNA) ομοιάζουν με εκείνα που παρατηρούνται στα ρευματικά νοσήματα και ιδιαίτερα στο ΣΕΛ<sup>21</sup>. Επίσης, η νόσος συνδέεται με σημαντική αύξηση του ρευματοειδούς παράγοντα (RF) και ειδικότερα του IgM-RF, καθώς και σε μικρότερο βαθμό με αύξηση της σύνθεσης των αντισωμάτων έναντι της κιτρολίνης (anti-CCP)<sup>22</sup>. Τέλος, στη διαφορική διάγνωση ασθενούς που λαμβάνει αντι-TNF παράγοντα και εμφανίζει παγκυτταροπενία και ηπατοσπληνομεγαλία θα πρέπει να περιληφθεί και η περίπτωση εμφάνισης αιματολογικού νοσήματος και ειδικότερα λεμφώματος<sup>23</sup>. Έχουν αναφερθεί τρία περιστατικά T-λεμφώματος του σπλήνα σε ασθενείς που ελάμβαναν adalimumab και έχει εκδοθεί σχετική οδηγία επαγρύπνησης.<sup>23,24</sup>

Συμπερασματικά ο κλινικός ιατρός, ιδιαίτερα στη χώρα μας, θα πρέπει να περιλαμβάνει τη σπλαχνική λεισμανίαση στη διαφορική διάγνωση του πυρετού με συνοδό παγκυτταροπενία στους ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες<sup>25</sup>. Λόγω της χαμηλής επίπτωσης της νόσου στην ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου, ενδεχομένως δεν συνιστάται υποχρεωτικό screening για λεισμανίαση όπως για φυματίωση, σε όλους τους ασθενείς που θα λάβουν αντι-TNF αγωγή. Ωστόσο, στους ασθενείς που ζουν σε περιοχές με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στη λεισμάνια ίσως να πρέπει να γίνεται περιοδικός ορολογικός έλεγχος προ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TNF-αναστολείς.

## ABSTRACT

### Leishmaniasis infection in patients treated with infliximab. A case report and review of the literature

Konsta M<sup>1</sup>, Iliopoulos A<sup>1</sup>, Voudri Y<sup>2</sup>, Aggelopoulou E<sup>2</sup>, Tegos C<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Dept of Rheumatology, <sup>2</sup>3<sup>rd</sup> Internal Medicine Dept., NIMTS Hospital, Athens.

TNF-blockers represent a revolution in the management of rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis. However, their use is well associated with an increased risk of opportunistic infections, primarily mycobacterial but also other caused by several intracellular pathogens. We report on a case of visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient receiving infliximab for 3 years followed with a review of the related literature.

Hellenic Rheumatology 2009, 20(1):54-59

**Key words:** *rheumatoid arthritis, leishmaniasis, Tumor necrosis factor inhibitors.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
2. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, Alvar J, Boelaert M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:873-82.
3. Piscopo TV, Mallia Azzopardi C. Leishmaniasis. *Postgrad Med J* 2007;83:649-57.
4. Malla N, Mahajan RC. Pathophysiology of visceral leishmaniasis - some recent concepts. *Indian J Med Res* 2006;123:267-74.
5. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:963-96.
6. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2008;8:191-9.
7. Bouza E, Moya J, Munoz P. Infections in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:335-61.
8. Harms G, Feldmeier H. The impact of HIV infection on tropical diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:121-35.
9. Roberts M. Current understandings on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment. *Br Med Bull* 2006;75-76:115-30.
10. Allenbach C, Launois P, Mueller C, Tacchini-Cottier F. An essential role for transmembrane TNF in the resolution of the inflammatory lesion induced by *Leishmania major* infection. *Eur J Immunol* 2008;38:720-31.
11. Spohn G, Guler R, Johansen P, Keller I, Jacobs M, Beck M, et.al. A virus-like particle-based vaccine selectively targeting soluble TNF-alpha protects from arthritis without inducing reactivation of latent tuberculosis. *J Immunol* 2007;178:7450-7.
12. 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;23:891-2.
13. Romaní-Costa V, Sánchez C, Moyá F, Estany C. Visceral leishmaniasis related to infliximab administration. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:310.
14. Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol* 2008;27:541-2.
15. 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;45:1446-8.
16. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol* 2007;26:1344-5.
17. 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
18. Venizelos I, Tatsiou Z, Papatthomas TG, Orazi A. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis* 2008; Nov 19 [Epub ahead of print].
19. Harms G, Schönian G, Feldmeier H. Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 2003;9:872-5
20. Castellino G, Govoni M, Lo Monaco A, Montecucco

- C, Colombo F, Trotta F. Visceral leishmaniasis complicating a connective tissue disease: three case reports from Italy. *Lupus* 2004;13:201-3.
21. Sakkas LI, Boulbou M, Kyriakou D, Makri I, Sinani C, Germenis A, Stathakis N. Immunological features of visceral leishmaniasis may mimic systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 2008;41:65-8.
22. Atta AM, Carvalho EM, Jerônimo SM, Sousa Atta ML. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *J Autoimmun* 2007;28:55-8.
23. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
24. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
25. Christie J, Garcia L. Emerging Parasitic infections. *Clin Lab Med* 24 2004; 737-772.
26. Pizzorni C, Secchi ME, Cutolo M. Leishmaniasis in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2007;59:235-9.