

# En tidligere frisk mann med feberepisoder med kirkespirforløp

Feber av ukjent årsak hos voksne er en klassisk problemstilling i den kliniske hverdagen. Aktuelle differensialdiagnoser er blant annet infeksjoner, malign sykdom og revmatologiske sykdommer. Vi presenterer en sykehistorie der diagnostikken viste seg å være vanskelig.

Se kommentar side 1847 og kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

*En 50 år gammel, tidligere frisk mann ble innlagt i Avdeling for infeksjonssykdommer etter gjentatte feberepisoder med kirkespirmønster, frostanfall, nattesvette, nedsatt matlyst og redusert allmenntilstand. To uker tidligere hadde han i 2–3 dager hatt forbigående pareser i venstre underkstremitet. Innkomstdagen var temperaturen 38,2 °C, han var litt palpasjonsøsm i epigastriet og hadde petekkialt utslett på leggene. Blodprøver viste CRP 126 mg/l, SR 79 mm/t, hemoglobin 12,7 g/100 ml, leukocytter 12,7 · 10<sup>9</sup>/l, trombocytter 60 · 10<sup>9</sup>/l og normalt antall eosinofile granulocytter. Urinundersøkelse viste mikroskopisk hematuri og minimal proteinuri. Røntgen thorax og ultralyd abdomen ga normale funn, bortsett fra et lite, infrarenalt aortaaneurisme. I a. carotis på høyre side ble det påvist en 50 % stenose.*

Ved innkomst ble det mistenkt bakteriell infeksjon, selv om anamnesen ikke ga holdpunkter for infeksjonsfokus. Det ble startet behandling med cefuroksim og metronidazol.

*Det var ikke tegn til endokarditt ved transtorakal ekkokardiografi. Gjentatte blodkulturer, urindyrking, virusdyrking fra svelg og feces og enterovirus-PCR fra hals og feces var alle negative. Beinmargaspirat og beinmargsbiospi var normale. Det var ikke tegn til malign sykdom eller lungeemboli ved CT abdomen, bekken og thorax. Et høyresidig infarkt i capsula interna ble påvist ved cerebral CT. Pasienten hadde stadig feberepisoder til tross for antibiotikabehandlingen.*

Sepsis eller annen infeksjonssykdom ble dermed ansett som mindre sannsynlig. Man fant videre ikke noe som tydet på endokrin sykdom eller medikamentfeber. Derfor ble det startet utredning med henblikk på revmatologiske sykdommer som kan presentere seg med feber av ukjent årsak. Hyppigst i så måte er vaskulitt, polymyalgia rheumatica, systemisk lupus erythematosus og Stills sykdom.

*Det ble påvist antinukleære antistoffer (ANA) med høyt titer av undergruppene antinativt-DNA (anti-ds-DNA) på 324 U/l og antikardiolipinantistoffer (IgM 16 U/l, IgG 49 U/l). Imidlertid var anti-ds-DNA negativ ved immunfluorescenstest mot Crithidium luciliae. Det var normal vevsprøve fra temporalarterien. Nyrebiopsi ble ikke gjennomført på grunn av trombocytopeni.*

Positivt anti-ds-DNA regnes som en meget spesifikk markør for systemisk lupus erythematosus. Det finnes hos 70 % av personer med sykdommen og er sterkt assosiert med glomerulonefritt. Antikardiolipinantistoffer ses hos 40–50 % av dem med systemisk lupus erythematosus. Disse antistoffene er assosiert med tromboembolisk sykdom, særlig hvis IgG-nivået overstiger 40 U/ml (1). På grunnlag av residiverende feberepisoder, hematuri, proteinuri, forutgående hjerneinfarkt, petekkialt utslett, forhøyet titer av ANA og anti-ds-DNA, anemi, leukopeni og trombocytopeni ble tilstanden oppfattet som systemisk lupus erythematosus. Pasienten oppfylte fem diagnostiske kriterier for sykdommen etter retningslinjene fra American College of Rheumatology.

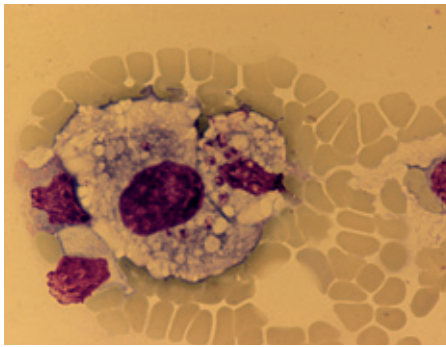
*Det ble startet peroral glukokortikosteroidbehandling med prednisolon i dose 0,5 mg per kilo kroppsvekt. Det ble raskt subjektiv bedring, med feberfrihet og fallende CRP til 56 mg/l. To uker senere ble pasienten igjen innlagt i revmatologisk avdeling med gjentatte febertopper, uttalt kaldsvette, et vekt-tap på 10 kg og betydelig nedsatt allmenntilstand. Det var forhøyet SR – 90 mm/t, CRP 114 mg/l, Hb 12,2 g/100 ml, leukocytter 3,9 · 10<sup>9</sup>/l, trombocytter 81 · 10<sup>9</sup>/l, IgG 21,4 U/l, ferritin 1 074 µg/l, hematuri og proteinuri. Han fikk tiltakende leuko- og trombocytopeni. Det ble funnet negative tumormarkører og lett nedsatt pulmonal gassdiffusjon (KCO 75 % av forventet).*

Da den initiale glukokortikosteroidrespon-sen ikke lenger var til stede, oppfattet man

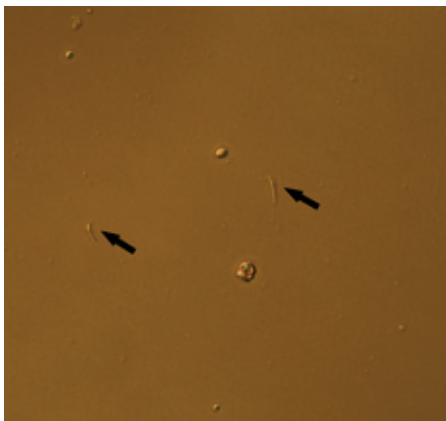
tilstanden som terapieresistent eller svært aktiv systemisk lupus erythematosus. Intravenøs cyklofosamidbehandling, 15 mg/kg med to ukers mellomrom ble gitt, og prednisolondosen ble økt til 1 mg/kg kroppsvekt. Pasienten ble feberfri etter første cyklofosamidkur. Han fikk matlysten tilbake, gikk opp to kilo i vekt, og SR falt til 57 mm/t og CRP til 49 mg/l.

*En uke etter andre cyklofosamidkur ble han reinnlagt pga. kirkespirfeber på 40–41 °C, tørrhoste, kvalme, svelgevansker og med en følelse av å ha klump i epigastriet. Ny klinisk undersøkelse gav ingen patologiske funn bortsett fra candidastomatitt og herpes labialis. Blodprøver viste nivåøkning av ferritin, D-dimer og transaminaser og tiltakende leuko- og trombocytopeni. I løpet av fire dager steg ferritinnivået til 60 160 µg/l. Han utviklet uttalt pancytopeni (Hb 11,7 g/100 ml, trombocytter 19 · 10<sup>9</sup>/l, nøytrofile granulocytter 0,2 · 10<sup>9</sup>/l, lymfocytter 0,33 · 10<sup>9</sup>/l), fikk lett hepatitt (ASAT 280 U/l, ALAT 211 U/l, LD 1 611 U/l, GT 387 U/l, bilirubin 16 U/l, amylase 48 U/l) og svært forhøyet D-dimer (> 21 mg/l). Urinen var positiv for blod og protein. Pasienten ble beskyttende isolert og fikk sepsisbehandling med penicillin og gentamicin. Det ble startet ny utredning med blodkulturer, dyrking av ekspektorat og halssekret og serologiske prøver med henblikk på puumala-, adeno-, cytomegalo- og hepatittvirus A/B/C, hiv, Anaplasma, Legionella, Bordetella pertussis, Toxoplasma, Chlamydia pneumoniae og Mycoplasma pneumoniae. HR-CT thorax med arteriografi, CT abdomen, CT bekken og MR caput ble tatt, men det var ingen indikasjoner på nyoppståtte patologiske forhold, bortsett fra en grensestor milt (16 cm i lengdemål).*

Flere differensialdiagnoser ble igjen vurdert. Sepsis eller opportunistisk infeksjonssykdom under pågående immunsupprimerende behandling ble ansett som mest sannsynlig. Svelgevanskene kunne skyldes candidaøsofagitt eller gastritt etter behandling med cytostatika og glukokortikosteroider. Beinmargssvikten ble oppfattet som en bivirkning av cyklofosamidbehandling. På grunn av alvorlig beinmargssvikt ble han overflyttet til hematologisk avdeling. Her ble hemofagocytisk syndrom vurdert pga. tegn til hemolyse, og mange trekk i sykehistorien kunne være forenlig med T-cellelymfom. Det ble derfor gjort ny beinmargsun- dersøkelse.



**Figur 1** Beinmargaspirat (gjemsa, x 1000): 3–4  $\mu\text{m}$  store leishmaniaamastigoter med tydelig kjerne og kinetoplast som ligger intracytoplasmatisk i en makrofag



**Figur 2** Kultur fra beinmargaspirat (våtpreparat, x 400): 8–10  $\mu\text{m}$  store stavformede leishmania-promastigoter med flagell

Giemsafarget beinmargpreparat viste 3–4  $\mu\text{m}$  store amastigoter med tydelig kjerne og kinetoplast. Organismene fantes både ekstracellulært i små ansamlinger og intracellulært i makrofager og granulocytter (fig 1) Funnet ble vurdert som diagnostisk for visceral leishmaniasis. Ved dyrking på modifisert Novy-Nicolle-MacNeal-medium kunne vi påvise promastigoter (fig 2). Ved hjelp av PCR-undersøkelse utført ved Schweizerisches Tropeninstitut ble isolatet identifisert som *Leishmania infantum*.

Funnet i beinmargstryk førte til den endelige diagnosen – visceral leishmaniasis. Pasienten hadde gjentatte ganger benektet at han hadde hatt relevante utenlandsopphold, men han opplyste nå at han hadde vært på et tre ukers ferieopphold i Benidorm/Alicante i Spania ca. ti måneder tidligere. På stranden hadde han fått to insektbitt i fotsålen. Det ble startet intravenøs behandling med liposomal amfotericin B 3 mg/kg/d i fem dager, deretter to doser med en ukes mellomrom. Han kom seg raskt etter påbegynt behandling og var frisk ved siste kontroll etter tre måneder.

## Diskusjon

Leishmaniasis er en parasittinfeksjon med obligate intracellulære protozoer av slekten

*Leishmania*. Smitten overføres hyppigst ved sandfluebitt, sjeldnere ved blodsmitte. Globalt finnes det ca. 12 millioner infiserte i 88 land, med en årlig insidens på 0,5 millioner personer med visceral og 1,0–1,5 millioner med kutan type (2). Forekomsten i Europa begrenser seg hovedsakelig til middelhavslandene. Insidensen er økende i urbane områder og i slumstrøk med lav hygienisk standard, dårlig ernæring og høy befolknings tetthet. Koinfeksjon med hiv observeres hovedsakelig i Sørvest-Europa, med tyngdepunkt i byer og kystområder og blant sprøytenarkomane (3, 4). I Norge var leishmaniasis tidligere meldepliktig i Meldingsystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Det ble meldt fire tilfeller av sykdommen i perioden 1975–94 (ett i 1990 og tre i 1992) hos nordmenn, alle av visceral type. Smittested var i alle tilfellene Spania. Det skilles mellom tre hovedformer: visceral, kutan og mukokutan leishmaniasis. Både vertens individuelle immunforsvar og forskjellige parasittarter bidrar til en bred variasjon i den kliniske sykdomsmanifestasjonen.

Visceral leishmaniasis forårsakes vanligvis av *L. donovani* eller *L. infantum*. Mennesker og hunder er viktige reservoarer. Inkubasjonstiden er som regel 2–6 måneder (2). Sykdommen presenterer seg gjerne med residiverende feberepisoder, vektuttap, pancytopeni, hypergammaglobulinemi, lymfadenopati og uttalt hepatosplenomegali. Ubehandlet har den ofte et dødelig forløp innen to år (3, 5). Visceral leishmaniasis diagnostiseres som regel med serologiske antistoffundersøkelser og ved aspirat fra milt eller beinmarg.

Vår pasient hadde ingen glandelssvulst eller hepatomegali og bare lett forstørret milt. Fravær av splenomegali og lymfadenopati er vanligst hos immunosupprimerte pasienter med hiv (3). Vi påviste verken immunsvikt eller aktuell hivinfeksjon hos vår pasient. Ved revisjon av første beinmargstryk var det knapt mulig å oppdage parasittene. Den immunosupprimerende behandlingen bidro nok til å øke parasittantallet, slik at påvisning ble mulig.

Serologisk hadde pasienten et autoantistoffmønster som er karakteristisk for systemisk lupus erythematosus. Dette gjorde at sykdomsbildet ble tolket uriktig. Påvisning av ANA kan være et uspesifikt funn og kan ses ved en rekke andre tilstander, mens anti-ds-DNA regnes som mer spesifikk for systemisk lupus erythematosus (1). Det er beskrevet pasienter med den sykdommen der koinfeksjon med leishmaniaprotzoer har ført til betydelig klinisk forverring og økt autoantistoffnivå, noe som kan feiltolkes som økt sykdomsaktivitet (5). Positiv revmafaktor-IgM ses relativt hyppig ved visceral leishmaniasis, positiv antisyklisk citrullinpeptid forekommer, mens RF-IgA bare er beskrevet hos personer med revmatoid artritt (6). Videre er det rapportert funn av positive autoantistoffer av type anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, antikardiolipin, antifos-

folipid, anti-Ro, anti-La og antiglattmuskulatur og positive kryoglobuliner hos pasienter med visceral leishmaniasis. Dette forklares med økt polyklonal B-celleaktivisering og molekylær likhet mellom parasittære proteiner og cellulære ribonukleoproteiner (5). Hos vår pasient var de immunologiske funnene normalisert ved kontroll en måned etter avsluttet behandling.

En rekke symptomer på visceral leishmaniasis er immunologisk betinget, noe som gjør sykdommen til en viktig differensialdiagnose ved revmatologiske sykdomsbilder. Det finnes flere kasustikker i litteraturen som beskriver feiltolking av denne protozoonosen som revmatologisk sykdom. Sykdommen kan imitere det kliniske bildet av polyartritt (7), revmatoid artritt, juvenil revmatoid artritt (8), dermatomyositt, kutan vaskulitt og systemisk lupus erythematosus. Det er også beskrevet interstitiell og glomerulær nyreaffeksjon som senkomplikasjon til visceral leishmaniasis, sekundært til albuminuri og immunkompleksavleiringer (2, 5, 9).

En viktig lærdom å trekke av denne sykehistorien er at det kan være avgjørende å få grundig reiseanamnese og at også reiser til europeiske land er medisinsk interessante. Visceral leishmaniasis har lang inkubasjonstid. Hos vår pasient var det seks måneder mellom tidspunkt for reisen og sykdomsdebuten.

Det er noen ganger i vanskelige utredninger avgjørende å gjenta tidligere negative undersøkelser. Det at man ikke finner en infeksjons årsak til et sykdomsbilde og ikke får effekt av antibiotika, utelukker ikke infeksjonssykdom. Immunsuppresjon kan gjøre en infeksjon verre.

### Karin Hedwig Moser

karin.moser@stolav.no  
Hudavdelingen

### Erik Rødevand

Revmatologisk avdeling

### Jens Hammerstrøm

Hematologisk avdeling

### Harald Otto Steinum

Avdeling for infeksjonsmedisin

### Raisa Hannula

Avdeling for medisinsk mikrobiologi

St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

>>>

**Litteratur**

1. Nakamura RM, Eng MT. Clinical and laboratory evaluation of systemic lupus erythematosus and lupus-related disorders. I: Nakamura RM, Keren DF, Bylund DJ. Clinical and laboratory evaluation of human autoimmune diseases. Chicago: ASCP press, 2002: 112–39.
2. Dedet JP, Pratloug F. Leishmaniasis. I: Cook GC, Zumla A. Manson's tropical diseases. London: Saunders, 2003: 1339–64.
3. Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 3–15.
4. Desjeux P. Urbanisation: an increasing risk factor for leishmaniasis. *Weekly Epidemiological Record* 2002; 77, nr. 4: 365–72.
5. Ossandon A, Bompiane D, Allesandri C et al. Leishmania in SLE mimicking an exacerbation. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 186–90.
6. Atta AM, Carvalho EM, Jeronimo SM et al. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *J Autoimmun* 2007; 28: 55–8.
7. Mellor-Pita S, Yebra-Bango M, Tutor de Ureta P et al. Polyarthritis caused by Leishmania in a patient with human immunodeficiency virus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 131.
8. Galanakis E, Siamapoulou A, Lapatsanis PD. Leishmania mimicking collagen disease. *Lancet* 1997; 350: 368–9.
9. Peng SL. Rheumatic manifestations of parasitic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 228–47.

*Manuskriptet ble mottatt 21.9. 2007 og godkjent 29.1. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.*

## Kommentar

### Kortreist importsykdom

Jeg tror de fleste som leser denne historien vil tenke: Kan jeg ha oversett noen med visceral leishmaniasis (kala azar)? Denne pasienten hadde normalt beinmargsutstryk og ingen splenomegali (normal ultralyd abdomen) ved innkomst – og tilsynelatende negativ reiseanamnese. De supplerende undersøkelsene kunne tyde på at han hadde en immunologisk sykdom.

Da dette åpenbart var en alvorlig syk pasient, så man seg tvunget til å iverksette immunsuppressiv behandling, noe som i sin tur gjorde det kliniske bildet vanskeligere å tolke. Denne pasienten kunne gått ad mortem uten riktig diagnose om ikke beinmargspunksjonen var blitt gjentatt eller om den som vurderte utstryket ikke hadde forstått at det var amastigoter han eller hun så. Disse kan være vanskelig å finne – man må lete etter dem og ville finne dem. Vi får her bare ta av oss hatten for Moser og medarbeidere, som greide å løse gåten.

Med dagens eksotiske reiseaktivitet blant nordmenn er en tur til Middelhavslandene knapt verdt å nevne i reisemedisinsk sammenheng, men det er nettopp i disse landene nordboere får visceral leishmaniasis. Av øvrige tropesykdommer som kan være aktuelle i landene rundt Middelhavet kan nevnes Mediterranean spotted fever (*Rickettsia conorii*) og brucellose. Det er viktig å spørre eksplisitt om Middelhavslandene når man tar opp en reiseanamnese.

En leishmaniaantistofftest kunne kanskje ha gitt diagnosen tidligere. Sensitiviteten ved en slik test skal være nær 100%, både når det gjelder visceral leishmaniasis i den gamle (1) og i den nye (2) verden. Men testen koster 775 svenske kroner på Smittskyddsinstituttet og ville neppe blitt ansett som indisert ut fra de foreliggende fakta ved innkomsten. Man burde nok ha en lavere terskel for å ta leishmaniaantistoffprøve ved uklare febertilstander når pasienten har vært i endemiske områder (3).

**Gunnar Hasle**

hasle@reiseklinikken.com  
Reiseklinikken  
St. Olavs plass 3  
0165 Oslo

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

**Litteratur**

1. Sinha R, Sehgal S. Comparative evaluation of serological tests in Indian kala-azar. *J Trop Med Hyg* 1994; 97: 333–40.
2. Badaró R, Reed SG, Carvalho EM. Immunofluorescent antibody test in American visceral leishmaniasis: sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 480–4.
3. The Leishmania Laboratory – Leishmaniasis. [www.wehi.edu.au/research/divisions/inf/labs/handman/leishmaniasis.html](http://www.wehi.edu.au/research/divisions/inf/labs/handman/leishmaniasis.html) (4.2.2008).

*Manuskriptet ble mottatt 4.2. 2008 og godkjent 8.2. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.*