



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUND
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

Άνδρας 27 ετών με πυρετό και θρομβοπενία

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμορραγικός πυρετός με νεφρική συμμετοχή
Θρομβοπενία
Λεπτοσπείρωση
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Το τελευταίο 10ήμερο του Αυγούστου του 2002 εισήχθη στην Παθολογική Κλινική ένας άνδρας 27 ετών λόγω πυρετού και θρομβοπενίας. Ο ασθενής είχε ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, ζούσε σε μη αστική περιοχή, 30 km βόρεια των Ιωαννίνων και εργαζόταν ως οδηγός φορτηγού αυτοκινήτου. Εξαιτίας της εργασίας του ταξίδευε συχνά στην κεντρική Ελλάδα. Ο ασθενής δεν είχε οικόσιτα ή κατοικίδια ζώα, ήταν ετεροφυλόφιλος και είχε μόνιμη ερωτική σύντροφο.

Η συμπτωματολογία του ασθενούς είχε αρχίσει 5 ημέρες πριν από την εισαγωγή του με κακουχία, ανορεξία, κεφαλαλγία, διάχυτα μυϊκά και οστικά άλγη και μη παραγωγικό βήχα. Δύο ημέρες πριν από την εισαγωγή του στην Κλινική, ο ασθενής εμφάνισε δεκαδική πυρετική κίνηση, ενώ λίγες ώρες πριν από την εισαγωγή η παραπάνω συμπτωματολογία επιδεινώθηκε και ο πυρετός έφθασε τους 39 °C. Η κλινική εξέταση έδειξε σχετική βραδυκαρδία (θερμοκρασία: 39 °C και σφύξεις: 80/min), ερύθημα θώρακα, τραχήλου, προσώπου και τριχωτού κεφαλής, υπεραιμία επιπεφυκότων, εξέρυθρα παρίσθημα, παρουσία πολυάριθμων μικρών τραχηλικών λεμφαδένων, ήπια σπληνομεγαλία (μέγεθος σπλήνα: 12 cm), καθώς και αυξημένους εντερικούς ήχους.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο (πίν. 1) διαπιστώθηκε θρομβοπενία (αιμοπετάλια: 72.000/μL), ήπια λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια: 3410/μL) με διεγερμένα λεμφοκύτταρα σε ποσοστό 4%, ήπια παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (41 sec, με μάρτυρα 30 sec),

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2004, 21(4):370-377
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2004, 21(4):370-377

Δ. Χρηστίδης,¹
Ι. Θεοδώρου,²
Μ. Ελυσάφ,¹
Κ. Σιαμόπουλος²

¹ Β' Παθολογική Κλινική
² Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

A 27-year-old male with fever
and thrombocytopenia

παρουσία χαμηλών επιπέδων D-διμερών (250-500 ng/mL), ήπια διαταραχή της ηπατικής βιολογίας (AST/ALT/γ-GT: 95/104/55 IU/L), υποχοληστερολαιμία (TC/HOL/TRG/HDL: 55/87/17 mg/dL) και ήπια λευκωματουρία (στο stick ούρων: +). Η CRP ήταν 16 mg/L, ενώ το Mono-test ήταν αρνητικό. Η ακτινογραφία θώρακα δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο ορολογικός έλεγχος έναντι πολλών λοιμωδών παραγόντων (ηπατίτιδα Α, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, κυτταρομεγαλοϊός, τοξόπλασμα, ερπητοϊός τύπου 1, ιός Epstein-Barr, ιός HIV, μυκόπλασμα, χλαμύδια, ρικέτσιες, βρουκέλα, λεπτόσπειρα, λεισθμάνια) ήταν αρνητικός. Αρνητικές ήταν και οι καλλιέργειες των βιολογικών υγρών (αίμα, ούρα, κόπρανα, μυελός των οστών).

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια ενυδάτωση και χορήγηση δοξυκυκλίνης από το στόμα. Ωστόσο, παρέμεινε εμπύρετος έως 39,4 °C τις 3 πρώτες ημέρες της νοσηλείας του, χωρίς να παρουσιαστεί ουσιαστική μεταβολή της κλινικής και εργαστηριακής του εικόνας (πίν. 1). Την 4η ημέρα της νοσηλείας εμφανίστηκε κοιλιακό άλγος, που συνοδευόταν από 5-6 διαρροϊκές κενώσεις με προσμίξεις αίματος, ήπια μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία (2+ στο stick ούρων). Την επόμενη ημέρα, εγκαταστάθηκε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ανουρία. Η ακτινογραφία κοιλίας έδειξε αεροπλήθεια τόσο στο παχύ όσο και στο λεπτό έντερο, αύξηση της απόστασης και πάχυνση των εντερικών ελίκων και εξαφάνιση της σκιάς των ψοϊτών μυών (εικ. 1). Το υπερηχογράφημα της κοιλίας ανέδειξε ήπια σπληνομεγαλία, μικρή ποσότητα ελεύθερου ασκίτικου υγρού, μικρή αμφοτερόπλευρη περινεφρική συλλογή, αύξηση της

Πίνακας 1. Αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς στην Παθολογική Κλινική.

	1η ημέρα	2η ημέρα	3η ημέρα	4η ημέρα	5η ημέρα
Ht (%)	44	44,2	43,7	47,8	42,8
WBC (/μL)	3410	4440	3670	8820	11170
PLT (/μL)	72.000	64.000	49.000	68.000	65.000
INR/aPTT (/sec)	0,99/41		0,95/40		1,05/42
D-dimers (ng/mL)	250-500		250-500		>2000
Διεγερμένα λεμφοκύτταρα	4%	4%	-		7%
Σχιστοκύτταρα	0-2 κ.ο.π.	0-2 κ.ο.π.	0-2 κ.ο.π.	0-2 κ.ο.π.	0-3 κ.ο.π.
CRP (mg/L)	16	17	6		14
Glu (mg/dL)	106	97	120		131
URE/CRE (mg/dL)	25/1,1	21/1	20/0,9		91/5,6
AST/ALT/γ-GT (IU/L)	95/104/55	44/51/45	53/55/31		54/54/31
TLB/dBL (mg/dL)	0,6/0,18	0,57/0,18	0,5/0,31		0,6/0,17
ALP (IU/L)	65	62	51		43
CK (IU/L)	81	75	85		70
LDH (IU/L)	393	402	393		476
K/Na (mEq/L)	3,78/138	4/138	4,35/139		4,7/137
Ca/PO ₄ (mg/dL)	8,6/2,7	7,8/2,7	7,7/2,6		7,2/3,6
Fe/Ferr/TIBC (μg/dL-ng/mL-μg/dL)	17/663/223				
CHOL/TRG/HDL (mg/dL)	55/87/17				
TSH/FT ₄ (μIU/mL-ng/dL)	0,35/ 0,84				

Συντομογραφίες και φυσιολογικές τιμές: Ht: αιματοκρίτης (42-49), WBC: λευκά αιμοσφαίρια (4500-11.000), PLT: αιμοπετάλια (140.000-350.000), aPTT: χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (27-38), D-dimers: δ-διμερή (<250), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (<5), Glu: γλυκόζη (70-125), URE: ουρία (11-54), CRE: κρεατινίνη (0,6-1,2), AST: οξολοξική αμινοτρανσφεράση (5-40), ALT: πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση (5-40), γGT: γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (10-52), TLB: ολική χολερυθρίνη (0,1-1), dBL: άμεση χολερυθρίνη (0,01-0,2), ALP: αλκαλική φωσφατάση (30-125), CK: κίνηση κρεατινίνης (40-190), LDH: γαλακτική δεϋδρογενάση (225-450), K: κάλιο (3,5-5,3), Na: νάτριο (135-153), Ca: ασβέστιο (8,2-10,6), PO₄: φωσφορικά (2,5-5), Fe: σίδηρος (55-170), Ferr: φερρίνη (30-230), TIBC: ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (225-450), CHOL: ολική χοληστερόλη (110-200), TRG: τριγλυκερίδια (40-175), HDL: HDL-χοληστερόλη (35-70), TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (0,5-4,8), FT₄: ελεύθερη θυροξίνη (0,7-1,85)

πχογένειας του παρεγχύματος των νεφρών και εξάλειψη της φλοιομυελικής τους διαφοροποίησης. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές του μεγέθους των νεφρών ή της δομής των πυελοκαλυκικών συστημάτων (εικ. 2). Στο σημείο εκείνο ο ασθενής διακομίστηκε στη Νεφρολογική Κλινική για περαιτέρω νοσηλεία, αφού προηγουμένως έγινε μια διαγνωστική εξέταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

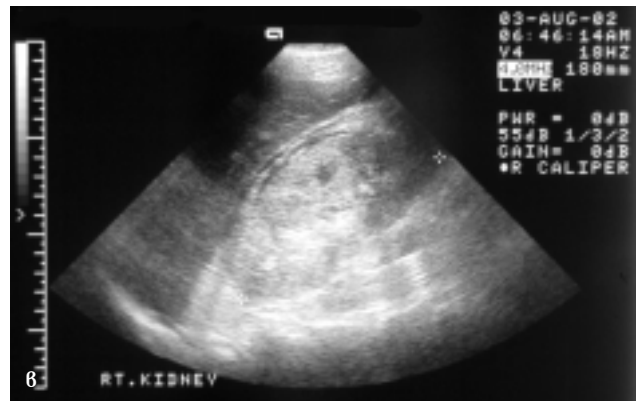
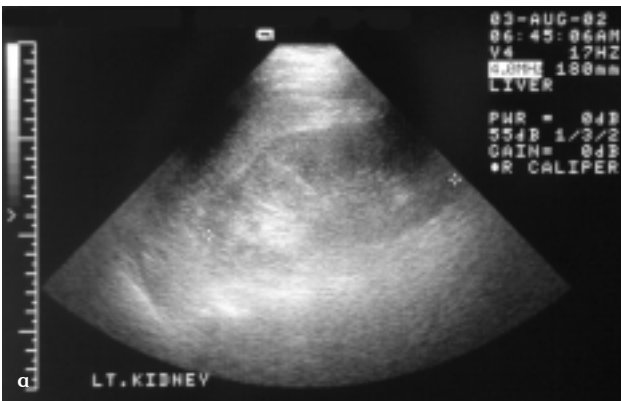
Το ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και η οξεία εγκατάσταση της συμπτωματολογίας είναι ενδεικτικά λοιμώδους εξεργασίας και γι' αυτόν το λόγο στη διαφορική διάγνωση δεν θα συμπεριληφθούν άλλες παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να εμφανιστούν με ορισμένα από τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς. Τα ιδιαίτερα γνωρίσματα της πιθανής υποκείμενης λοίμωξης κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ήταν (α) η οξυΐτητα της εγκατάστασης, (β) η

απουσία σαφούς εντόπισης, (γ) η συστηματική προσβολή (λευκοπενία, θρομβοπενία, διαταραχές πήξης, σπληνομεγαλία, υπεραιμία δέρματος και βλεννογόνων, προσβολή του αναπνευστικού, ηπατίτιδα, πιθανή νεφρική προσβολή), (δ) η χαμηλή τιμή της CRP και (ε) η υποχοληστερολαιμία. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά είναι κοινά σε ένα μεγάλο αριθμό ιογενών, παρασιτικών ή άτυπων βακτηριακών λοιμώξεων (πίν. 2).

Συγκεκριμένα, πολλά από τα ευρήματα (ιδιαίτερα ο πυρετός, η θρομβοπενία, η σπληνομεγαλία, η λεμφαδενοπάθεια, η διαταραχή της ηπατικής βιολογίας, η ανεύρεση άτυπων λεμφοκυττάρων) θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μονοκυρηνικό σύνδρομο στα πλαίσια λοίμωξης από τον ιό *Epstein-Barr*¹ ή τον *κυτταρομεγαλοϊό*² σε ένα νεαρό ενήλικα. Ωστόσο, η απουσία λευκοκυττάρωσης, λεμφοκυττάρωσης και μεγάλου ποσοστού άτυπων λεμφοκυττάρων, φαρυγγοαμυγδαλίτιδας, αιμολυτικής αναιμίας και κυρίως ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος για IgM αντισώματα έναντι του καψιδιακού αντιγόνου



Εικόνα 1. Στην ακτινογραφία κοιλίας, που έγινε την 5η ημέρα νοσηλείας του ασθενούς (β), παρατηρείται αεροπλήθεια τόσο στο παχύ όσο και στο λεπτό έντερο, αύξηση της απόστασης και πάχυνση των εντερικών ελίκων και εξαφάνιση της σκιάς των ψοιτών μυών. Τα ευρήματα αυτά απουσίαζαν από την ακτινογραφία της εισαγωγής (α).



Εικόνα 2. Το υπερηχογράφημα νεφρών, που έγινε την 5η ημέρα νοσηλείας του ασθενούς, έδειξε αύξηση της ηχογένειας του παρεγχύματος και εξάλειψη της φλοιομελικής τους διαφοροποίησης. Δεν παρατηρούνται μεταβολές του μεγέθους των νεφρών ή της δομής των πυελοκαλυκτικών συστημάτων.

του ιού Epstein-Barr και του κυτταρομεγαλοϊού καθιστούν απίθανη τη λοίμωξη από τους δύο προαναφερθέντες ιούς.

Η πιθανότητα της λοίμωξης από τον ιό *HIV* πρέπει να διερευνάται σε κάθε εμπύρετη κατάσταση, η οποία συνοδεύεται από λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, λεμφοπενία και θρομβοπενία,³ ιδιαίτερα όταν πρόκειται για άτομο αναπαραγωγικής ηλικίας. Στην παρούσα όμως

περίπτωση, η απουσία ιστορικού μεταγγίσεων αίματος ή παραγώνων του, η ύπαρξη μόνιμης ερωτικής συντρόφου και κυρίως ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος αποκλείουν την πιθανότητα λοίμωξης από τον ιό *HIV*. Έτσι, αποκλείεται και η περίπτωση λοίμωξης από τους ιούς της ηπατίτιδας (*HAV, HBV, HCV*).

Πολλά επίσης από τα ευρήματα του ασθενούς (πυρετός, ξηρός βήχας, σχετική βραδυκαρδία, μυαλγίες, αρ-

Πίνακας 2. Συσχέτιση των λοιμώξεων που περιλαμβάνονταν στη διαφορική διάγνωση κατά την εισαγωγή του ασθενούς, με τα κλινικοεργαστηριακά του ευρήματα.

	EBV	CMV	HIV	Άτυπες λοιμώξεις αναπνευστικού	Βρουκέλλωση	Λεπτοσπείρωση	Αιμορραγικός πυρετός
Πυρετός	+	+	+	+	+	+	+
Λεμφαδενοπάθεια	+	+	+	+/-	+/-	+	+
Σπληνομεγαλία	+	+	+	+/-	+/-	+	+
Ερύθημα	-	-	-	-	-	-	+
Σχετική βραδυκαρδία	+	+	-	+	+	+	+
Διεγερμένα λεμφοκύτταρα	+	+	+	+	+	+	+
Θρομβοπενία	+	+	+	+/-	+/-	+	+
Ηπατίτιδα	+	+	-	+	+/-	+	+
Ορολογική επιβεβαίωση	-	-	-	-	-	-	#

EBV: ιός Epstein-Barr, CMV: κυτταρομεγαλοϊός, HIV: ιός της ανοσοανεπάρκειας

Κατά την εισαγωγή του ασθενούς δεν είχε σταλεί ορολογικός έλεγχος έναντι ιών που προκαλούν αιμορραγικό πυρετό

θραλγίες, σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, παρουσία άτυπων λεμφοκυττάρων, θρομβοπενία, διαταραχή ηπατικής βιολογίας) παρατηρούνται σε «άτυπες» λοιμώξεις του αναπνευστικού,⁴ που οφείλονται σε *μυκόπλασμα*, *χλαμύδια* ή *ρικότσιες*. Ωστόσο, η απουσία κλινικών και ακτινολογικών ενδείξεων προσβολής του αναπνευστικού, η απουσία των χαρακτηριστικών εξανθημάτων που συχνά συνοδεύουν τέτοιες λοιμώξεις (π.χ. πολύμορφο ερύθημα σε λοίμωξη από *μυκόπλασμα*⁵), η απουσία ενδείξεων αιμολυτικής αναιμίας και κυρίως ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος μπορούν να αποκλείσουν μια λοίμωξη που οφείλεται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς.

Αν και η πλειοψηφία των συμπτωμάτων και ευρημάτων του ασθενούς θα μπορούσαν να αποδοθούν σε λοίμωξη από βρουκέλα,⁶ ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος, οι αρνητικές καλλιέργειες αίματος και μυελού των οστών, καθώς και το αρνητικό επιδημιολογικό ιστορικό έκθεσης αποκλείουν την πιθανότητα της *βρουκέλλωσης*.

Η *λεπτοσπείρωση* είναι μια συστηματική λοίμωξη που συνοδεύεται από πυρετό, κακουχία, αρθραλγίες, μυαλγίες, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, επιπεφυκίτιδα, θρομβοπενία, διαταραχή της ηπατικής βιολογίας, ενώ η επίπτωσή της είναι μεγαλύτερη σε πληθυσμούς που διαβιώνουν σε μη αστικές περιοχές.⁷ Η απουσία ικτέρου, μυοσίτιδας, αιμορραγικών εκδηλώσεων και σοβαρής νεφρικής προσβολής στην εισαγωγή του ασθενούς απομάκρυναν τη διαφοροδιαγνωστική μας σκέψη από την ικτερική μορφή της νόσου (νόσος του Weil), ενώ για τον αποκλεισμό της πιθανότητας παρουσίας μιας ήπιας ανικτερικής μορφής της νόσου ζητήθηκε ορολογικός έλεγχος, που ήταν αρνητικός.

Η θρομβοπενία, που συχνά παρατηρείται στα πλαίσια οξέων εμπύρετων καταστάσεων, αποτελεί ένα εύρημα που κατευθύνει τη διαφορική διάγνωση σε λοιμώξεις από ιούς που προκαλούν αιμορραγικούς πυρετούς.⁸ Από τους πολλούς τύπους αιμορραγικών πυρετών, στην Ελλάδα απαντάται σχεδόν αποκλειστικά ο ιός που συνδυάζεται με νεφρική προσβολή. Πρόκειται για λοίμωξη η οποία εισβάλλει με μη ειδικά συμπτώματα και σημεία από τη φυσική εξέταση (παρόμοια με αυτά του ασθενούς) και, συγκεκριμένα, με πυρετό, αρθραλγίες, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ερύθημα κορμού και προσώπου, επιπεφυκίτιδα, λεμφαδενοπάθεια και σχετική βραδυκαρδία. Εκτός όμως από τη θρομβοπενία, η οποία αποτελεί χαρακτηριστική εργαστηριακή εκδήλωση της νόσου, τη διαταραχή της ηπατικής βιολογίας και την ήπια λευκοματουρία, δεν συνυπήρχαν οι χαρακτηριστικές για τη νόσο ενδείξεις σοβαρής νεφρικής προσβολής (αιματουρία, σημαντικού βαθμού λευκοματουρία, ολιγοανουρία), καθώς και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις (πετέχειες ή και αιμορραγικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, τους επιπεφυκότες ή το κεντρικό νευρικό σύστημα). Επιπρόσθετα, απουσίαζε και το επιδημιολογικό πλαίσιο όσον αφορά την έκθεση του ασθενούς στον υπεύθυνο ιό. Συγκεκριμένα, ο χώρος όπου ο ασθενής διέμενε δεν ανήκε ούτε γειτνίαζε με συγκεκριμένες περιοχές της βόρειας Πίνδου, οι οποίες θεωρούνται ενδημικές για τη νόσο,⁹ και ο ασθενής δεν είχε αγροτικές εργασίες ούτε άλλες δραστηριότητες στη φύση. Έτσι, κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, η διάγνωση της λοίμωξης από *αιμορραγικό πυρετό με νεφρικό σύνδρομο* αποτέλεσε μια απομακρυσμένη πιθανότητα.

Η διαφορική διάγνωση τροποποιήθηκε σημαντικά με βάση την πορεία της νόσου του ασθενούς. Συγκεκριμένα, η εμφάνιση κοιλιακού άλγους που συνοδεύεται από διάρροιας με αιμορραγικά στοιχεία και στη συνέχεια η εγκατάσταση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με ανουρία επικέντρωσε τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση είτε προς την κατεύθυνση κάποιας λοίμωξης από εντεροπαθογόνο στέλεχος (π.χ. *σαλμονέλα*, *σιγκέλα*, *καμπυλοβακτηρίδιο*, *εντεροπαθογόνο στέλεχος E. coli*), η οποία συνοδεύεται από νεφρική προσβολή, είτε προς την κατεύθυνση λοιμώξεων που χαρακτηρίζονται από αιμορραγικές εκδηλώσεις και νεφρική προσβολή, όπως η *λεπτοσπείρωση* και ο *αιμορραγικός πυρετός* (πίν. 3).

Πράγματι, οξεία νεφρική προσβολή είναι δυνατό να παρατηρηθεί στα πλαίσια λοιμώξεων από εντεροπαθογόνα στελέχη μικροβίων.^{10,11} Οι συνηθέστεροι μηχανισμοί είναι ανάλογοι με αυτούς στους οποίους αποδίδεται η νεφρική προσβολή στην πλειοψηφία των λοιμώξεων. Συγκεκριμένα: (α) η συστολή του ενδαγγειακού όγκου, που συνοδεύεται από προνεφρική αζωθαιμία ή και οξεία σωληνιακή νέκρωση εξαιτίας της απώλειας υγρών (διάρροιας, άδηλης απώλειες και εφίδρωση εξαιτίας του πυρετού) ή της αιμοδυναμικής αστάθειας σε περιπτώσεις βακτηριαιμίας και σηπτικής καταπληξίας, (β) η οξεία σωληνιακή προσβολή στα πλαίσια ραβδομύλωσης,¹² (γ) η πειραματική προσβολή, η οποία είναι κατά κανόνα σπάνια (π.χ. διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα στον τυφοειδή πυρετό¹³). Επιπρόσθετα, (δ) ειδικά σε λοιμώξεις από συγκεκριμένα στελέχη βακτηριδίων (στελέχη *E. coli* που παράγουν βεροτοξίνη, όπως το O157:H7, ή η *Shigella dysenteriae*), είναι δυνατό να παρατηρηθεί οξεία νεφρική προσβολή που συσχετίζεται με μικροαγ-

γιοπάθεια (θρόμβωση σπειραματικών τριχοειδών και νέκρωση αρτηριολίων), κατάσταση που είναι γνωστή ως *ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο* (ΟΑΣ). Στο συγκεκριμένο περιστατικό, η περίπτωση της δυσεντερίας, που να οδήγησε σε επιπλοκή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με τους 3 πρώτους μηχανισμούς, αποκλείστηκε, αφού οι καλλιέργειες κοπράνων, αίματος και μυελού των οστών ήταν αρνητικές, δεν υπήρχε αιμοδυναμική αστάθεια σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς και δεν υπήρχαν ενδείξεις ραβδομύλωσης ή σπειραματικής προσβολής (ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι ή δύσμορφα ερυθρά στο ίζημα των ούρων). Η συζήτηση του 4ου μηχανισμού νεφρικής προσβολής, που συσχετίζεται με διαρροϊκό σύνδρομο, είχε αυτονόητο ενδιαφέρον στο παρόν περιστατικό, εξαιτίας της συνύπαρξης εμπυρέτου με αιμορραγικές διάρροιας, θρομβοπενία και νεφρική προσβολή, χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου. Ωστόσο, η ηλικία του ασθενούς (το ΟΑΣ προσβάλλει κυρίως παιδιά), η απουσία στοιχείων μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (σχιστοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα LDH, έμμεση υπερκολερυθριναιμία), οι αρνητικές καλλιέργειες για τα υπεύθυνα βακτήρια και η ταυτόχρονη έναρξη του διαρροϊκού συνδρόμου με τη νεφρική προσβολή (στο ΟΑΣ, το διαρροϊκό σύνδρομο συνήθως προηγείται 7–10 ημέρες της εμφάνισης της νεφρικής προσβολής)¹⁴ καθιστούν αμφίβολη τη διάγνωση της δυσεντερίας που συσχετίζεται με το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο.

Η πιθανότητα η υποκείμενη λοίμωξη να οφείλεται σε κάποιο «νεφροτρόπο» λοιμώδη παράγοντα (δηλαδή, λοίμωξη που προσβάλλει τους νεφρούς με χαρακτηριστικό τρόπο) έγινε μεγαλύτερη μετά την εμφάνιση οξείας

Πίνακας 3. Συσχέτιση των λοιμώξεων που περιλαμβάνονταν στη διαφορική διάγνωση μετά την εγκατάσταση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, με τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς.

	Κοινή δυσεντερία	ΟΑΣ	Λεπτοσπείρωση	ΑΠΝΓ
Πυρετός	+	+	+	+
Λεμφαδενοπάθεια	-	-	+	+
Σπληνομεγαλία	+/-	+/-	+	+
Ερύθημα	-	-	-	+
Σχετική βραδυκαρδία	+	-	+	+
Διεγερμένα λεμφοκύτταρα	+/-	-	+	+
Θρομβοπενία	-	+	+	+
Ηπατίτιδα	-	-	+	+
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	+/-	+	+	+
Απουσία σχιστοκυττάρων	+	-	+	+
Θετική καλλιέργεια ή ορολογική επιβεβαίωση	-	-	-	+

ΟΑΣ: ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, ΑΠΝΓ: αιμορραγικός πυρετός με νεφρική προσβολή

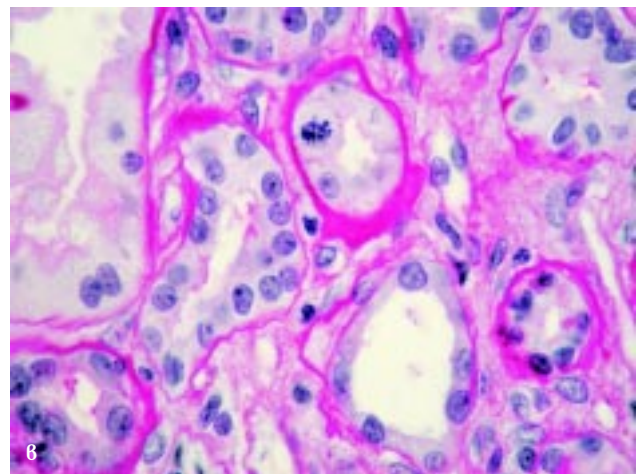
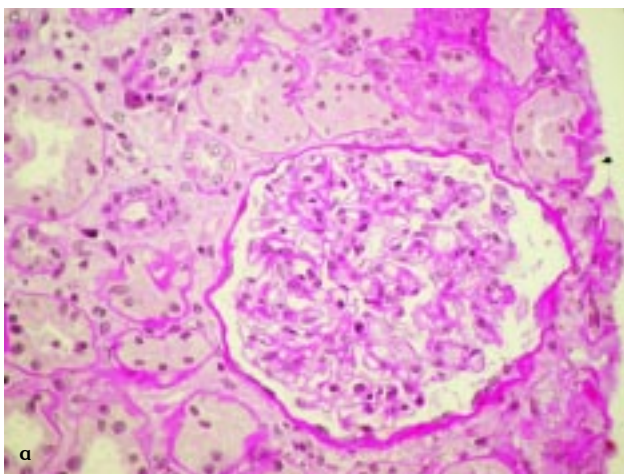
νεφρικής ανεπάρκειας. Λοιμώξεις που προσβάλλουν χαρακτηριστικά το νεφρό,¹⁵ όπως η *λεπτοσπείρωση* ή ο *αιμορραγικός πυρετός*, είχαν ήδη συμπεριληφθεί και στην αρχική διαφορική διάγνωση. Και οι δύο αυτές λοιμώξεις συνοδεύονται τόσο από αιμορραγικές εκδηλώσεις, όσο και από προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος. Ωστόσο, απουσίαζαν (α) το επιδημιολογικό πλαίσιο για την έκθεση του ασθενούς και στους δύο αυτούς μικροοργανισμούς (επαγγελματικές ή ψυχαγωγικές ασχολίες στη φύση) και (β) οι χαρακτηριστικές κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις (ίκτερος, μυοσίτιδα) και κυρίως η ορολογική επιβεβαίωση όσον αφορά τη *λεπτοσπείρωση*. Έτσι, η πλέον πιθανή διάγνωση ήταν λοίμωξη από *αιμορραγικό πυρετό με νεφρική προσβολή*. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε την 5η ημέρα νοσηλείας με την ανεύρεση υψηλού τίτλου IgG αντισωμάτων έναντι του ιού Hantaan στον ορό του ασθενούς, με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού (1:128), και υψηλού τίτλου IgM αντισωμάτων με τη μέθοδο ELISA (index 3). Ο ασθενής υποστηρίχθηκε με 4 συνεδρίες αιμοκάθαρσης και 5 ημέρες μετά τη μεταφορά του στη Νεφρολογική Κλινική παρατηρήθηκε αποκατάσταση της διούρησης. Η νεφρική λειτουργία επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα 15 περίπου ημέρες από την έναρξη της νόσου. Η βιοψία νεφρού, που διενεργήθηκε 3 ημέρες μετά την εγκατάσταση ανουρίας, έδειξε μορφολογικές αλλοιώσεις ήπιας ενεργού σωληναριακής βλάβης σε αρχόμενη αποδρομή, όπως μιτώσεις, εμφανή πυρήνια, αύξηση του μεγέθους των πυρήνων και πρωτεϊνικούς κυλίνδρους εντός του αυλού των σωληναρίων. Παρατηρήθηκε επίσης μέτριου βαθμού ινώδης πάχυνση μερικών αρτηριδίων και ήπιου βαθμού οίδημα και ίνωση του υποστρώματος.

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν ουσιώδεις βλάβες από τα σπειράματα, πέρα από μια ήπιου βαθμού διάχυτη κυτταρική υπερπλασία του μεσαγγείου και υπερτροφία των τοιχωματικών ποδοκυττάρων σε μερικά σπειράματα. Ο ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικός (εικ. 3).

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Ο *αιμορραγικός πυρετός με νεφρική προσβολή* (ΑΠΝΠ) είναι μια ζωονόσος που οφείλεται σε χανταϊούς (Hantaviruses), οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια Bunyaviridae. Ο ΑΠΝΠ περιγράφηκε ως νέα νοσολογική οντότητα για πρώτη φορά το 1951, όταν προσέβαλε πάνω από 3000 άνδρες των στρατευμάτων των Ηνωμένων Εθνών στην Κορέα. Η κατανομή των χανταϊών είναι παγκόσμια και από το 1977, οπότε απομονώθηκε το πρώτο στέλεχος, έχουν απομονωθεί πάνω από 20 είδη. Η φυσική πηγή των ιών είναι συγκεκριμένα είδη τρωκτικών. Ο άνθρωπος μολύνεται συνήθως διαμέσου εισπνοής αερολυμάτων που περιέχουν στοιχεία μολυσματικών εκκρίσεων (ούρα, κόπρανα, σάλιο). Σε αντίθεση με τα στελέχη που στο δυτικό ημισφαίριο προκαλούν κυρίως πνευμονική προσβολή,^{16,17} στην Ευρώπη και την Ασία οι χανταϊοί προκαλούν το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της πήξης και νεφρική προσβολή (*αιμορραγικός πυρετός με νεφρική προσβολή*).

Μετά από μια περίοδο επώασης που κυμαίνεται από 4–42 ημέρες, η νόσος εισβάλλει με μη ειδικά συμπτώματα, όπως πυρετό, κεφαλαλγία, οσφυαλγία, αρθραλγίες, μυαλγίες, κυνάγχη, ερύθημα προσώπου, επιπεφυκίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, ναυ-



Εικόνα 3. Η βιοψία νεφρού, που έγινε 3 ημέρες μετά την εγκατάσταση της ανουρίας, έδειξε σπειράματα με φυσιολογική δομή και μικρή αύξηση του μεσαγγείου (α). Στα ουροφόρα σωληνάκια (β) παρατηρήθηκαν στοιχεία αναγέννησης του επιθηλίου, όπως μιτώσεις, εμφανή πυρήνια και αύξηση του μεγέθους των πυρήνων.

τία, έμετος), λεμφαδενοπάθεια και σχετική βραδυκαρδία.¹⁸ Εργαστηριακά, παρατηρούνται θρομβοπενία, παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης, ήπια διαταραχή της ηπατικής βιολογίας (συνηθέστερα αύξηση των τρανσαμινασών και πιο σπάνια αύξηση της γ-GT και της αλκαλικής φωσφατάσης),¹⁹ ενδείξεις διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας (λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματουρία, αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης), αύξηση της LDH και αύξηση της CK.²⁰ Χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα της νόσου είναι η εξάλειψη της παρυφής των ψοϊτών και η αύξηση ή η εξαφάνιση του περιγράμματος των νεφρών, ενώ η ακτινογραφία θώρακα αναδεικνύει συχνά μειωμένη έκπτυξη των πνευμόνων, ύπαρξη διάμεσου οιδήματος, υπομνηματικές ατελεκτασίες ή πλευριτικές συλλογές.²¹

Στην πορεία της νόσου διακρίνονται συνήθως 5 αλληλοδιάδοχες φάσεις: (1) η εμπύρετη φάση, η οποία διαρκεί 3–7 ημέρες, (2) η φάση της υπότασης, η οποία χαρακτηρίζεται από πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και αιμορραγικές εκδηλώσεις και διαρκεί από λίγες ώρες έως 2 ημέρες, (3) η ολιγουρική φάση, που διαρκεί 3–7 ημέρες και συνοδεύεται από τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας, (4) η φάση της διούρησης, που διαρκεί ημέρες έως και εβδομάδες και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ηλεκτρολυτικών διαταραχών και (5) η φάση της αποκατάστασης, που διαρκεί 2–3 μήνες και οδηγεί σε πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στην πλειοψηφία των ασθενών.²² Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς είναι δυνατό να παραμείνει μετά την αποδρομή της νόσου ένας βαθμός διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, η οποία κατά κανόνα δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.²³

Με δεδομένη τη μη ειδική συμπτωματολογία και σημειολογία της νόσου, η διάγνωσή της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανάπτυξη ορολογικών ή άλλων μεθόδων ανίχνευσης του ιού (ανοσοφθορισμός, ELISA, PCR).²⁴ Συνήθως, ισχυρή ανοσιακή απάντηση (ανάπτυξη IgM αντισωμάτων) έναντι του ιού παρατηρείται μεταξύ της 8ης και 25ης ημέρας από την έναρξη της νόσου.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και συνίσταται σε υποστήριξη με υγρά και ηλεκτρολύτες στις πρώτες φάσεις της νόσου και σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση στην ολιγοανουρική φάση της. Η χορήγηση ριμπαβιρίνης συσχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ολικής θνητότητας και εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών ή ολιγοανουρίας, με την προϋπόθεση ότι η έναρξη της αγωγής θα γίνει τις πρώτες ημέρες της νόσου.

Η μετάδοση της νόσου στον άνθρωπο επηρεάζεται από κλιματολογικές και άλλες περιβαλλοντικές αλλαγές. Έτσι, παρατηρήθηκε ότι στα εύκρατα κλίματα η νόσος εμφανίζεται κυρίως τους θερινούς μήνες, οπότε αυξάνονται οι ανθρώπινες δραστηριότητες στη φύση, ενώ στα βόρεια κλίματα αυτό συμβαίνει στις αρχές του φθινοπώρου, οπότε τα τρωκτικά αναζητούν καταφύγιο κοντά στις ανθρώπινες κατοικίες. Σε κάθε περίπτωση, οι περίοδοι με θερμό κλίμα και αυξημένες βροχοπτώσεις, καθώς και η καταστροφή του φυσικού περιβάλλοντος (αποψιλώσεις δασικών εκτάσεων, δημιουργία υδάτινων φραγμάτων), αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εξάπλωση της νόσου.²⁵

Στη χώρα μας, υπάρχουν συγκεκριμένες περιοχές στη βόρεια Πίνδο και τη Μακεδονία, που θεωρούνται ενδημικές για τη νόσο.^{26–28}

ABSTRACT

A 27-year-old male with fever and thrombocytopenia

D. CHRISTIDIS,¹ I. THEODOROU,² M. ELISAF,¹ K. SIAMOPOULOS²

¹2nd Department of Internal Medicine, ²Department of Nephrology,

University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(4):370–377

Βιβλιογραφία

1. BORER A, GILAD J, HAIKIN H, RIESENBERG K, PORATH A, SCHLAEFER F. Clinical features and costs of care for hospitalised adults with primary Epstein-Barr virus infection. *Am J Med* 1999, 107:144–148
2. ZAIA JA. Epidemiology and pathogenesis of cytomegalovirus disease. *Semin Hematol* 1990, 2(Suppl):5–10
3. SCARADAVOU A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002, 16:73–76
4. SMYTH A. Pneumonia due to viral and atypical organisms and their sequelae. *Br Med Bull* 2002, 61:247–262
5. HAMMERSCHLAG MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001, 14:181–186
6. SAURET JM, VILISSOVA N. Human brucellosis. *J Am Board Fam Pract* 2002, 15:401–406
7. VINETZ JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001, 14:527–538
8. CROWCROFT NS, MORGAN D, BROWN D. Viral haemorrhagic fevers in Europe—effective control requires a co-ordinated response. *Euro Surveill* 2002, 7:31–32
9. SIAMOPOULOS K, ANTONIADIS A, ACRITIDIS N, CONSTANTOPOULOS S, TSIANOS E, PAPANAGIOTOU I ET AL. Outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1985, 4:132–134
10. GOLDFARB JP, BRASITUS TA, CLERI DJ. *Shigella enterocolitis* and acute renal failure. *South Med J* 1982, 75:492–493
11. KHAN M, COOVADIA Y, STURM AW. Typhoid fever complicated by acute renal failure and hepatitis: case reports and review. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:1001–1003
12. BRNCIC N, VISKOVIC I, SASSO A, KRAUS I, ZAMOLO G. *Salmonella* infection-associated acute rhabdomyolysis. Some pathogenic considerations. *Arch Med Res* 2002, 33:313–315
13. PANCHAROEN C, WONGSAWAT J, PHANCHAROEN S, THISYAKORN U. Typhoid glomerulonephritis in a child: a rare complication of typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001, 32:869–871
14. MOAKE JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002, 347:589–600
15. BOONPUCKNAVIG V, SOONTORNNIYOMKIJ V. Pathology of renal diseases in the tropics. *Semin Nephrol* 2003, 23:88–106
16. CLEMENT JP. Hantavirus. *Antiviral Res* 2003, 57:121–127
17. LEDNICKY JA. Hantaviruses. A short review. *Arch Pathol Lab Med* 2003, 127:30–35
18. SION ML, HATZITOLIOS AI, ARMENAKA MC, TOULIS EN, KALAMPALIKA D, MIKOUDI KD. Acute renal failure caused by leptospirosis and hantavirus infection in an urban hospital. *Eur J Intern Med* 2002, 13:264–268
19. ELISAF M, STEFANAKI S, REPANTI M, KORAKIS H, TSIANOS E, SIAMOPOULOS KC. Liver involvement in hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1993, 17:33–37
20. COUROUBLE P, VANPEE D, DELGRANGE E, DONCKIER J, POCHET JM, GILLET JB. Hantavirus infections: clinical presentation in the emergency room. *Eur J Emerg Med* 2001, 8:17–20
21. ELISAF M, SIAMOPOULOS KC. Pulmonary involvement in patients with HFRS. *Chest* 1995, 107:588–589
22. FAULDE M, SOBE D, KIMMIG P, SCHARNINGHAUSEN J. Renal failure and hantavirus infection in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:751–753
23. ELISAF M, KORAKIS H, SIAMOPOULOS KC. Chronic renal dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome patients. *Ren Fail* 1993, 15:623–627
24. VAPALAHTI O, MUSTONEN J, LUNDKVIST A, HENTTONEN H, PLYUSNIN A, VAHERI A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:653–661
25. BI P, TONG S, DONALD K, PARTON K, NI J. Climatic, reservoir and occupational variables and the transmission of haemorrhagic fever with renal syndrome in China. *Int J Epidemiol* 2002, 31:189–193
26. LeDUC JW, ANTONIADES A, SIAMOPOULOS K. Epidemiological investigations following an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *Am J Trop Med Hyg* 1986, 35:654–659
27. SIAMOPOULOS KC, ELISAF M, ANTONIADIS A, MOUTSOPOULOS HM. Hemorrhagic fever with renal syndrome in an endemic area of Greece. *Am J Nephrol* 1992, 12:170–173
28. PAPA A, ANTONIADIS A. Hantavirus infections in Greece—an update. *Eur J Epidemiol* 2001, 17:189–194

Corresponding author:

S. Efremides, Scientific Educational Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
e-mail: sefremid@cc.uoi.gr