Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Εξάνθημα σε συνδυασμό με εμπύρετο-παρουσίαση περιστατικού με διάγνωση T non – HODGKIN λεμφώματος

Τσιγαρίδας Νικόλαος[1], Πέλεχας Ελευθέριος[1]

[1] Ειδικευόμενοι Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας

Περίληψη: Στην παρούσα κλινική περίπτωση παρουσιάζεται ένα περιστατικό με εξάνθημα και εμπύρετο, το οποίο εισήχθη στη Β' Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας. Μετά από αρκετές μέρες νοσηλείας και δίχως να υφίεται η συμπτωματολογία, παρά την αντιβιοτική αγωγή και δίχως οι παρακλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις να οδηγήσουν τους ιατρούς σε κάποια διάγνωση, παραπέμφθηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Εκεί έγινε οστεομυελική βιοψία και ο ασθενής διαγνώσθηκε με T non-Hodgkin λέμφωμα. Κατά την εξέλιξη της εργασίας παρουσιάζονται συνοπτικά διάφορες ασθένειες με εμπύρετο και εξάνθημα που δεν θα πρέπει να λείπουν από τη διαφοροδιαγνωστική φαρέτρα του κλινικού ιατρού.

Εισαγωγή

Ο ασθενής με πυρετό και εξάνθημα αποτελεί συχνά μια διαγνωστική πρόκληση για τον ιατρό. Η εμφάνιση ενός εξανθήματος με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και σε συνδυασμό με λοιπά κλινικά στοιχεία μπορεί να οδηγήσει σε συγκεκριμένη διάγνωση και στη χορήγηση της κατάλληλης και απαραίτητης θεραπείας ή στο σημαντικό έλεγχο τυχόν υπεύθυνης λοίμωξης.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής άνδρας 41 ετών προσέρχεται περιπατητικός αιτιώμενος εμπύρετο έως 41^{0}C από 24ώρου χωρίς ρίγος, με φρίκια. Δεν αναφέρει δυσουρικά ενοχλήματα, διάρροιες, βήχα, κυνάγχη. Κατά την κλινική εξέταση ανευρέθησαν ψηλαφητό ήπαρ και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα διάχυτο, στην κοιλιακή χώρα (εικόνα 1). Λεμφαδένες τραχηλικοί και υπερκλείδιοι ήταν αψηλάφητοι, ενώ αντιθέτως ήταν ψηλαφητοί 2 βουβωνικοί λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα και 1 μασχαλιαίος αριστερά, οι οποίοι ήταν ευκίνητοι και ανώδυνοι. Από την υπόλοιπη κλινική εξέταση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Από το ατομικό του ιστορικό ανέφερε μία χειρουργηθείσα κύστη κόκκυγος προ 1,5 έτους. Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, που ακολούθησε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του και στα πλαίσια διερεύνησης του εμπύρετου, προέκυψαν τα στοιχεία, που παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Το πλακάκι από δείγμα περιφερικού αίματος έδειξε ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα στο 4% χωρίς τοξική κοκκίωση.

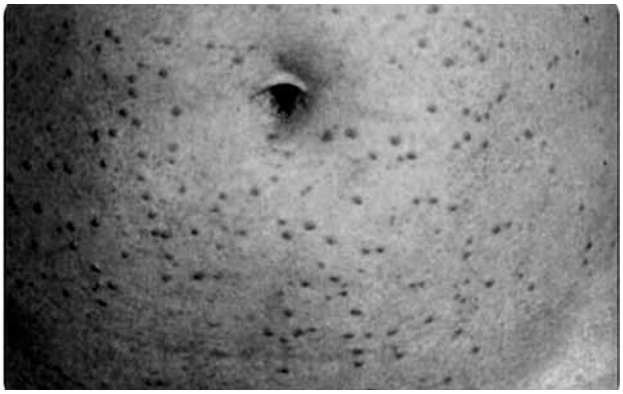
Παράμετρος	**Αποτελέσματα ασθενούς**	**Φυσιολογικές τιμές**
Λευκά	7890 K/μl	4500 – 10500 K/μl
Κοκκιοκύτταρα	**82%**	40-75%
Λεμφοκύτταρα	**11%**	20-45%
Μονοκύτταρα	5,65%	2-10%
Ηωσινόφιλα	**0,16%**	1-6%
Αιματοκρίτης	44,1%	40-52%
Θρομβοκύτταρα	204 K/μl	150-400 K/μl
Ουρία	22 mg/dl	15-45 mg/dl
Κρεατινίνη	0,9 mg/dl	0,6-1,3 mg/dl
LDH	**501 IU/l**	170-480 IU/l
SGOT	**139 IU/l**	5-33 IU/l
SGPT	**112 IU/l**	5-31 IU/l
ALP	49 U/l	25-125 U/l
γ-GT	**43 IU/l**	7-32 IU/l
TBIL	0,4 mg/dl	0,3-1,9 mg/dl
K^+	3,5 mEq/l	3,5-5,1 mEq/l
Na^+	**135 mEq/l**	136-145 mEq/l
Ολικά λευκώματα	7,6 g/dl	6,2-8,5 g/dl
Λευκωματίνη	4,4 g/dl	3,5-5,2 g/dl
Αμυλάση ορού	47 U/l	23-90 U/l
β2 μικροσφαιρίνη	**3,2 μg/ml**	0-3 μg/ml
IgG	1180 mg/dl	800-1800 mg/dl
ΤΚΕ	**62 mm/h**	0-20 mm/h
CRP	**63 mg/l**	<6 mg/l

Πίνακας 1.
Εργαστηριακό προφίλ ασθενούς

Ελήφθησαν αιμοκαλλιέργειες και καλλιέργειες ούρων και κοπράνων, οι οποίες ήταν στείρες μικροβίων. Η παρασιτολογική κοπράνων ήταν αρνητική, ενώ στη γενική κοπράνων ανευρέθησαν μύκητες, πυοσφαίρια και ερυθρά. Οι καρκινικοί δείκτες ήταν αρνητικοί, όπως και ο εργαστηριακός ανοσολογικός έλεγχος (ANA, ANCA, AMA M2). Από τον ορολογικό έλεγχο προέκυψαν αυξημένοι τίτλοι IgG για CMV, VCA, HSV, RUBE, οι οποίοι θεωρήθηκαν διασταυρούμενη αντίδραση. Η β-HCG δεν ήταν ανιχνεύσιμη και η TSH ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

΄Εγινε ΟΝΠ (οσφυονωτιαία παρακέντηση). Η μικροσκοπική εξέταση του ΕΝΥ (εγκεφαλονωτιαίου υγρού) έδειξε 5 κύτταρα (λεμφοκύτταρα) και η χρώση Gram δεν ανέδειξε μικροοργανισμούς. Η βιοχημική ανάλυση του ΕΝΥ είχε ως εξής: γλυκόζη 66mg/dl, LDH 50IU/l και το λεύκωμα 48mg/dl. Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών έδειξε αλβουμίνη 48,7%, α1 σφαιρίνη 4,5%, α2 12,3%, β 13,2%, γ 21,3%. Τέλος, HBsAg/Anti-HCV/Anti-HBcII/HBcAb-IgM/HIV Ag-Ab: (-), ενώ η εξέταση RPR για τη σύφιλη ήταν αρχικά αρνητική και θετικοποιήθηκε κατά την 7η ημέρα της νοσηλείας του. Το Triplex καρδιάς δεν έδειξε ιδιαίτερα ευρήματα, το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας έδειξε αύξηση ορίων ΑΡ λοβού του ήπατος και η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν είχε παθολογικά ευρήματα. Η αξονική τομογραφία θώρακος έδειξε τα εξής: πολύ μικρή πλευριτική συλλογή άμφω και ομάδα λεμφαδένων (διαμέτρου <1 εκ.) σε αμφότερες τις μασχαλιαίες κοιλότητες. Αξονική τομογραφία κοιλίας ανέδειξε αύξηση των διαστάσεων ήπατος (ΚΟΔ 17,5 εκ) και σπληνός 14 εκ., ελάχιστη ποσότητα υγρού ενδοπυελικά δεξιά, χωρίς παραορτικούς ή ενδοπυελικούς λεμφαδένες με παρουσία όμως μικρών δεξιών βουβωνικών λεμφαδένων (διαμέτρου <1εκ.).

Από την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, τη βυθοσκόπηση και την οδοντιατρική εξέταση, δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα. ΄Εγινε μυελόγραμμα, το οποίο ήταν φυσιολογικό, χωρίς ξένα κύτταρα ή παράσιτα. ΄Εγινε βιοψία δεξιού βουβωνικού λεμφαδένα με λεπτή βελόνα (FNA), η οποία ανέδειξε άφθονο λεμφικό ιστό, αποτελούμενο κυρίως από ώριμα λεμφοκύτταρα



Εικόνα 1.
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στην κοιλιακή χώρα

και λιγότερα ανοσοβλαστικά κύτταρα, εικόνα συμβατή με ανοσολογικού τύπου διέγερση του λεμφαδένα. Χρειάστηκε περαιτέρω έλεγχος με βιοψία του λεμφαδένα, την οποία ο ασθενής αρνήθηκε επανειλημμένως.

Ύστερα από 14ήμερη παραμονή και διερεύνηση και χωρίς ύφεση του εμπύρετου, ο ασθενής παραπέμφθηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο, όπου τελικά έγινε οστεομυελική βιοψία και τέθηκε εν τέλει η διάγνωση του T non Hodgkin λεμφώματος.

Συζήτηση

Η εκτίμηση ενός ασθενούς με εμπύρετο και εξάνθημα οποιασδήποτε μορφολογίας είναι πρόκληση, καθώς η διαφοροδιάγνωση αυτής της κατάστασης είναι ιδιαίτερα εκτενής[2]. Τα πιθανά αίτια παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Ιοί
Βακτήρια
Σπειροχαίτες
Ρικέτσιες
Φάρμακα
Ανοσολογικοί παράγοντες
Κακοήθειες

Πίνακας 2.
Πιθανά αίτια εξανθήματος

Σημαντικό κατά την προσέγγιση του ασθενούς είναι αρχικά η λήψη σωστού ιστορικού, ενώ επίσης επικουρικά στοιχεία για τη διάγνωση προκύπτουν από την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο[3]. Συγκεκριμένα, κατά τη λήψη ιστορικού θα πρέπει να συλλέγονται πληροφορίες σχετικά με πρόσφατο ταξίδι σε κάποια αναπτυσσόμενη χώρα, τυχόν επαφή με φύση ή ζώα, λήψη φαρμάκων, επαφή με νοσούντες με παρόμοια κλινική εικόνα, ιστορικό βαλβιδοπάθειας, τυχόν ανοσοκαταστολή ή ύπαρξη σεξουαλικώς μεταδιδόμενου νοσήματος (ΣΜΝ)[4].

Σημαντικό επίσης κατά τη λήψη του ιστορικού είναι η διευκρίνιση της χρονικής συσχέτισης πυρετού και εξανθήματος, η αρχική εντόπιση του εξανθήματος και στη συνέχεια ο τρόπος διασποράς του.

Κατά την κλινική εξέταση θα πρέπει αρχικά να προσδιοριστεί το είδος της βλάβης. Εν προκειμένω, στο περιστατικό, που παρουσιάστηκε ανωτέρω, επρόκειτο για κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα. Είναι χρήσιμο να διακρίνουμε όμως τις κηλιδοβλατιδώδεις βλάβες, από τις πετέχειες, τις φυσαλιδώδεις, τις πομφολυγώδεις, τις φλυκταινώδεις δερματικές αλλοιώσεις, τις πετέχειες, τα οζίδια και τις εσχάρες. Στη συνέχεια, κατά την κλινική εξέταση των συστημάτων είναι απαραίτητη και η νευρολογική εκτίμηση του ασθενούς, όπως επίσης ο έλεγχος για τυχόν λεμφαδενοπάθεια ή και ηπατομεγαλία και ο έλεγχος τυχόν προσβολής στοματικού, οφθαλμικού ή και γεννητικού βλεννογόνου[5].

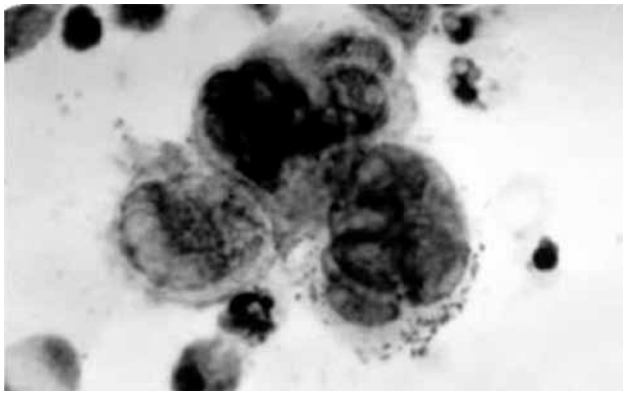
Επόμενο βήμα στην προσέγγιση του ασθενούς είναι ο εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος. Σε αυτή τη φάση, πλην του αδρού ελέγχου με λευκά αιμοσφαίρια και περιφερικό πλακάκι, ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ηπατική βιολογία και νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητη η καλλιέργεια βιολογικών υγρών (ούρα, αίμα, εκκρίσεις αναπνευστικού, υγρό πομφόλυγας).

Ο ορολογικός έλεγχος είναι χρήσιμος (όχι όμως στην οξεία φάση της νόσου) και κυρίως για την επιβεβαίωση της διάγνωσης σύφιλης, HIV, συστηματικού ερυθηματώ-

Πίνακας 3.
Βήματα για την τελική διάγνωση

δους λύκου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας[6].

Σε περίπτωση που η δερματική βλάβη είναι φυσαλιδώδης είναι χρήσιμη μία εξέταση, που ονομάζεται Tzanck test, κατά την οποία λαμβάνεται δείγμα από τη βάση της φυσαλίδας, αφού προηγηθεί ρήξη αυτής[7]. Στη συνέχεια, ακολουθεί μικροσκοπική εξέταση του δείγματος για τυχόν ύπαρξη κυττάρων Tzanck (εικόνα 2), τα οποία εμφανίζονται σε κοινή πέμφιγα, CMV, HSV, έρπη ζωστήρα και ανεμευλογιά. Σε περίπτωση που οι δερματικές βλάβες είναι φλεγμονώδη οζίδια ή έλκη ή εμμένουσες πετέχειες, είναι χρήσιμη η λήψη βιοψιών[8].



Εικόνα 2.
Tzanck κύτταρα (πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα)

Ασθένειες, οι οποίες μπορούν να επιβεβαιωθούν ιστολογικά, είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το πολύμορφο ερύθημα, η δευτεροπαθής σύφιλη, αλλεργική αγγειίτιδα, ερπητικές λοιμώξεις, μυκητιασικές λοιμώξεις και ο Rocky Mountain spotted fever (πίνακας 4).

Ασθένειες που επιβεβαιώνονται ιστολογικά

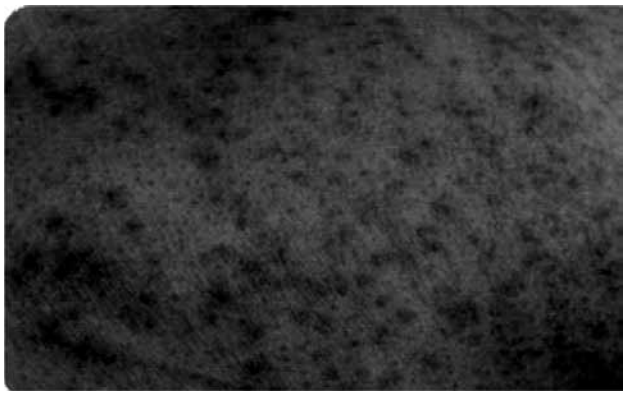
Σύφιλη
HIV
ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)
ΡΑ (Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)
Κοινή πέμφιγα
CMV (Μεγακυτταροϊός)
HSV (Απλός έρπης)
Έρπης ζωστήρας
Ανεμευλογιά
Πολύμορφο ερύθημα
Αλλεργική αγγειίτιδα
Ερπητικές λοιμώξεις
Μυκητιασικές λοιμώξεις

Πίνακας 4.
Tzanck κύτταρα (πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα)

Γενικά στοιχεία για κλινικές περιπτώσεις που εμφανίζουν εμπύρετο με εξάνθημα

Το κηλιδοβλατιδώδες και κεντρικής κατανομής εξάνθημα με διασπορά προς τα άκρα είναι η συχνότερη από τις περιπτώσεις, στις οποίες κατηγοριοποιούνται τα αίτια του εμπύρετου εξανθήματος. Στον πίνακα 5 αναφέρονται τα αίτια που θα πρέπει να διερευνηθούν σε περίπτωση που το εξάνθημα του ασθενούς είναι κηλιδοβλατιδώδες και εμφανίζεται αρχικά κεντρικά. Από αυτά τα αίτια τα συχνότερα είναι οι ιοί και τα αυτοάνοσα νοσήματα[9].

Στον πίνακα 6 καταγράφονται οι αιτίες κατά τις οποίες το εξάνθημα εμφανίζεται εξ' αρχής περιφερικά. Εδώ περιλαμβάνεται και το λέμφωμα, που διαγνώστηκε στον ασθενή, που παρουσιάσθηκε ανωτέρω.



Εικόνα 3.
Χαρακτηριστικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα από αλλεργία σε αντιβιοτικό με αμοξυκιλλίνη

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με κεντρική κατανομή (συχνότερο από την περιφερική)

Εντεροϊοί (Echo viruses, Coxsackie viruses)	Νόσος Lyme (*Borrelia*)
EBV	Colorado tick
CMV	Φάρμακα (αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, διουρητικά κ.τ.λ.) (*εικόνα 3*)
Τοξόπλασμα	ΣΕΛ
HSV-6	Νόσος Still
HIV	Ρευματικός πυρετός
HBV	*Rickettsiae typhi*
Ωχρά σπειροχαίτη	Ιλαρά
Salmonella typhi/paratyphi	Ερυθρά
Leptospira interrogans	Παρβοϊός Β19

Πίνακας 5.
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κεντρικής κατανομής

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα - περιφερική κατανομή	
Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα	Rocky mountain spotted fever
Πολύμορφο ερύθημα	Κυτταρίτιδα
Hand-foot-and mouth disease	Δήγμα ποντικού
(Coxsackie A)	(Haverhill fever/rat-bite fever)
Δευτεροπαθής σύφιλη	Ερυσίπελας (εικόνα 4)
Άτυπη ιλαρά	Λέμφωμα

Πίνακας 6.
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα περιφερικής κατανομής

Εικόνα 4.
Ερυσίπελας

Ακολουθεί ο πίνακας 7 με την καταγραφή των αιτιών του φυσαλιδώδους εξανθήματος[10] . Εδώ παρατηρείται η καταγραφή για 2η φορά της νόσου Hand-foot-and mouth disease (η οποία έχει αναφερθεί και στο περιφερικό εξάνθημα). Αυτό συμβαίνει, γιατί σε πολλές ασθένειες το εξάνθημα σταδιακά αλλάζει μορφολογία και χαρακτηριστικά. Συνεπώς σε κάποιες περιπτώσεις, αναλόγως με τη φάση της νόσου, μπορεί να καταγραφούν διαφορετικά

Φυσαλιδώδες εξάνθημα	
Έρπης ζωστήρ	Γαγγραινώδες έκθυμα
	(*Pseudomonas aeruginosa*)
Απλός έρπης (*εικόνα 5*)	Θυλακίτιδα “hot-tub”
	(*Pseudomonas aeruginosa*)
Χολέρα	Hand-foot-and mouth disease
	(Coxsackie A)

Πίνακας 7.
Φυσαλιδώδες εξάνθημα

Εικόνα 5.
Χαρακτηριστικό εξάνθημα από έρπη ζωστήρα

δερματολογικά χαρακτηριστικά.

Στον πίνακα 8 αναφέρονται οι αιτίες του πετεχειώδους εξανθήματος σε συνδυασμό με εμπύρετο. Σε αυτή την κατηγορία των εξανθημάτων περιλαμβάνεται η μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία, κατάσταση την οποία θα πρέπει ο κλινικός ιατρός να υποψιάζεται εγκαίρως, λόγω της αυξημένης σοβαρότητας και θνητότητας, που παρουσιάζει.

Πετεχειώδες εξάνθημα
Neisseria meningitides
(οξεία και χρόνια μηνιγγιτιδοκοκκαιμία)
Neisseria gonorrhoeae
(διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη)
Ενδοκαρδίτιδα
(*streptococcus viridans*)
Εντεροϊοί (echovirus 9 – Coxsackie A9)
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα /
ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
Ιογενής αιμορραγικός πυρετός
Αγγειίτιδα μικρών αγγείων
(δερματική λευκοκυτταροκλαστική)
Σηψαιμία με επιπλοκή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Πίνακας 8.
Πετεχειώδες εξάνθημα

Στον επόμενο πίνακα (πίνακας 9) αναφέρονται τα αίτια για το συρρέον αποφολιδωτικό ερύθημα[11].

Συρρέον αποφολιδωτικό ερύθημα
Συρρέον αποφολιδωτικό ερύθημα
Toxic shock syndrome
(*staphylococcus aureus*, *streptococcus* group A)
Οστρακιά
Αποφολιδωτικό ερυθηματώδες σύνδρομο
(red man syndrome)
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Νόσος Kawasaki

Πίνακας 9.
Συρρέον αποφολιδωτικό ερύθημα

Στην περίπτωση που το εξάνθημα έχει τη μορφολογία οζιδίου, τα πιθανότερα αίτια, όταν αυτό συνδυάζεται με πυρετική κίνηση[12], είναι τρία και καταγράφονται στον πίνακα 10.

Οζώδεις δερματικές βλάβες
Οζώδες ερύθημα
Sweet's syndrome - οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερματοπάθεια
(*yersinia*, λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, ιδιοπαθής)
Μύκητες, μυκοβακτηρίδια

Πίνακας 10.
Οζώδεις δερματικές βλάβες

Στον τελευταίο πίνακα (πίνακας 11) αναφέρονται τα αίτια των ελκωτικών και κνιδωτικών εξανθημάτων, πάντα με την προϋπόθεση ότι συνυπάρχει εμπύρετο.

Ελκωτικά και κνιδωτικά εξανθήματα	
Έλκη / Εσχάρες	Ουρτικάρια / Κνίδωση
Τουλαραιμία	Κνιδωτική αγγειίτιδα
(*Francisella tularensis*)	
Άνθρακας (*Bacillus anthracis*)	

Πίνακας 11.
Ελκωτικά και κνιδωτικά εξανθήματα

Summary

«Fever and Rash - Clinical Case presentation of non - Hodgkin lymphoma

Tsigaridas N., Pelechas E.

In the current clinical case we present an incident with fever and rash, which was internated in the Second Department of Internal Medicine of the General Hospital of Corfu. After several days of hospitalization with the symptoms to persist despite treatment with antibiotics and without any diagnosis from the paraclinical and laboratory examinations, the patient was sent to a tertiary hospital. There, the patient undergone a bone marrow biopsy and was diagnosed with a non-Hodgkin T-cell lymphoma. In the course of the current presentation there are summarized various diseases with fever and rash that should not be missing from the differential diagnosis of the clinical doctor.

Βιβλιογραφία

1. Kasper D., Braunwald E., Fauci A., et al., Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed., New York, McGraw-Hill, 2005
2. Fitzpatrick TB, et al. Color atlas and synopsis of clinical dermatology: common and serious diseases. 3d ed. New York, McGraw-Hill, Health Professions Division, 1997
3. Habif T. et al., Δερματικά νοσήματα – Διάγνωση και θεραπεία, Εκδόσεις Παρισιάνου, 2002
4. Kumar P., Clarck M., Clinical Medicine, 5th ed., W. B. Saunders, New York, 2002
5. Mosby's Medical, Nursing & Allied Health Dictionary, 6th ed., Mosby, United States, 2002
6. McPhee S., Papadakis M., Current Medical Diagnosis and Treatment, 48th ed., McGraw-Hill, New York, 2009
7. Fever and Rash – http://www.doctorslounge.com/infections/diagnosis/fever/fever3.htm (ημερομηνία προσπέλασης 15/03/2012)
8. Pickering LK., 2000 Red Book – Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th edition, American Academy of Pediatrics, Illinois, 2000
9. Ghislain PD., Roujeau JC., Treatment of severe drug reactions – Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome, Dermatololy Online Journal, 2002
10. Carr DR., Houshmand E., Heffernan MP., Approach to the acute, generalized, blistering patient, Semin Cutan Med Surg, 2007
11. Yamamoto LG., Kawasaki disease, Pediatric Emergency Care, 2003
12. Psychos DN., Voulgari PV., Skopouli FN et al., Erythema nodosum: the underlying conditions, Clinical Rheumatology, 2000