

# Ο πυρετός που προβληματίζει τον Παιδίατρο Ογκολόγο

**Ανακοίνωση στην επιστημονική εκδήλωση:**  
«Παιδιατρική αιματολογία Ογκολογία από την υποψία στη διάγνωση»  
Αργοστόλι Κεφαλονιάς, 16-17 Οκτωβρίου 2015

## Ευθυμία Ρηγάτου

Παιδίατρος Επιμελήτρια Α΄

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας  
Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία» - Ογκολογική  
Μονάδα Μαριάννα Βαρδινογιάννη Ελπίδα

**Περίληψη:** Ο πυρετός δεν αποτελεί ειδικό σύμπτωμα παιδιατρικής κακοήθειας. Ποσοστό 2-9% πυρετού αγνώστου αιτιολογίας σε παιδιά αποδίδεται σε κακοήθεια, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ενήλικες αγγίζει το 25-30%. Αξιολογήσιμα είναι συνοδά συμπτώματα, όπως ανεξήγητη κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, κακουχία, παρατεταμένη και ανεξήγητη ανορεξία, νυχτερινοί ιδρώτες, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αιμορραγική διάθεση, καθώς και συγκεκριμένα κλινικά σημεία: απώλεια βάρους > 10%, ωχρότητα, λεμφαδενοπάθεια, εντοπισμένη ή γενικευμένη, ηπατοσπληνομεγαλία, ψηλαφητή μάζα. Δυσνηκτικά όλες οι κακοήθειες μπορεί να προβάλλουν με πυρετό, ωστόσο συχνότερο συνοδεύονται η λευχαιμία, τα λεμφώματα, οι νεφρικοί όγκοι, το μεταστατικό νευροβλάστωμα, το σάρκωμα Ewing, η εκτεταμένη μορφή της Ιστιοκύττωσης Langerhans και η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση. Είναι απαραίτητη η εξοικείωση ιατρών με χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά υποκείμενης κακοήθειας. Πολλές φορές απλός παρακλινικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Συχνά χρειάζεται επανεξέταση και επανατοποθέτηση του κλινικού ιατρού στην αρχική διάγνωση και συνεργασία πολλών ειδικοτήτων συχνά για την τελική οριστική διάγνωση, ώστε αυτή να γίνει όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα

## Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Λεβαδείας 8

Ηλ.Διεύθυνση: e\_rigat@yahoo.com

Τηλ: +306936721253, +302107452018

**Λέξεις κλειδιά:** Πυρετός, παιδιατρική κακοήθεια, συμπτώματα, κλινικά σημεία.

## Εισαγωγή

Η παιδιατρική κακοήθεια είναι σπάνια. Στις ανεπτυγμένες χώρες αναφέρονται 105-150 περιπτώσεις/1.000.000 παιδιά. Ωστόσο είναι η δεύτερη αιτία παιδικής θνητότητας στις ανεπτυγμένες χώρες μετά τα ατυχήματα.

Συχνά υπάρχει καθυστέρηση στη διάγνωση, που κυμαίνεται από 3 εβδομάδες σε λευχαιμία, 9 εβδομάδες σε όγκους εγκεφάλου έως και 11.6 εβδομάδες σε συμπαγείς όγκους. Η καθυστέρηση αυτή οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι τα συμπτώματά της παιδιατρικής κακοήθειας είναι μη ειδικά και συχνά προσομοιάζουν με εκείνα που απαντώνται σε καλοήθεις καταστάσεις. Έτσι πυρετός και συμπτώματα λοίμωξης,

ή άτυπα μη σταθερά οστικά άλγη ή οστικά ενοχλήματα χωρίς ευρήματα σε απλές ακτινογραφίες ή ακόμη και καταβολή και κατάθλιψη στην εφηβεία μπορεί να υποκρύπτουν κακοήθεια, αλλά να μας αποπροσανατολίσουν από τη διάγνωση. Τέλος δυστυχώς στα παιδιά δεν υπάρχουν οδηγίες για περιοδικό έλεγχο (screening) για κακοήθεια όπως στους ενήλικες.

Από την άλλη μεριά ο πυρετός μόνο μπορεί να είναι σύμπτωμα κακοήθειας στα παιδιά, αλλά δυστυχώς τις περισσότερες φορές δεν έχει ειδικά χαρακτηριστικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο το 2-9% πυρετού αγνώστου αιτιολογίας σε παιδιά αποδίδεται σε κακοήθεια, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ενήλικες αγγίζει το 25-30%<sup>1</sup>.

## Σκοπός

Να αναφερθούν αναλυτικά τα σημεία και συμπτώματα που συνοδεύουν τον πυρετό σε συγκεκριμένες παιδιατρικές κακοήθειες και να περιγραφούν τα ευρήματα από τον παρακλινικό έλεγχο, που μπορεί να οδηγούν στη διάγνωση.

## Μηχανισμοί πυρετού σε ασθενείς με κακοήθεια

Είναι γενικά γνωστό ότι η κακοήθεια μπορεί να προκαλέσει πυρετό με δύο τρόπους:

1. Πρωτοπαθώς μέσω έκκρισης κυτταροκινών (TNF, IL-1,2,6,12). Οι κυτταροκίνες δρουν άμεσα στο αγγειοκινητικό κέντρο του εγκεφάλου αλλά στον υποθάλαμο με αποτέλεσμα την έκκριση προσταγλανδινών οι οποίες έχουν και αυτές δράση στο αγγειοκινητικό κέντρο. Αποτέλεσμα αυτής της συνδυασμένης δράσης στο είναι η ενεργοποίηση των νευρώνων του συμπαθητικού συστήματος και ακολούθως η δερματική αγγειοσύσπαση που οδηγεί στη μειωμένη απαγωγή θερμότητας και τέλος τον πυρετό.

2. Δευτεροπαθώς με φλεγμονή, εξέλκωση ή νέκρωση του όγκου με δημιουργία φλεβοθρόμβωσης ή θρομβοφλεβίτιδας ή με υποθαλαμικές μεταστάσεις, που οδηγούν σε διαταραχές θερμορύθμισης<sup>2</sup>. Επίσης η κακοήθεια μπορεί να συνυπάρχει ή να προδιαθέτει σε λοίμωξη και επομένως πυρετό, λόγω διάσπασης επιδερμίδας και των βλεννογόνων από τον όγκο, μηχανικής απόφραξης δομών από τον όγκο με συνοδό φλεγμονή, ποσοτικών διαταραχών των φαγοκυττάρων ή διαταραχών στην κυτταρική ανοσία, όπως παρατηρούνται σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin<sup>3</sup>.

Δεν είναι πάντα εύκολο κανείς να διακρίνει έναν πυρετό που συνοδεύει κακοήθεια από εκείνον της λοίμωξης. Ωστόσο οι παρανεοπλασματικοί πυρετοί ανταποκρίνονται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ναπροξένη,

δικλοφενάκη, ιβουπροφένη) από ότι οι πυρετοί που οφείλονται σε λοίμωξη. Σε μικρές και γεωγραφικά περιορισμένες μελέτες τη δεκαετία του 1980, φάνηκε ότι η χορήγηση ναπροξένης σε ασθενείς με νεοπλασματικό πυρετό προκαλεί λύση αυτού σε διάστημα 24 ωρών, ενώ αντίθετα ο πυρετός από λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται. Αυτή η μέθοδος ονομάστηκε Naprosyn test και χρησιμοποιήθηκε για να τεθεί η διάγνωση κακοήθειας σε ασθενείς με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας<sup>4</sup>.

## Είδος πυρετού και κακοήθεια

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο μοτίβο πυρετού παθολογικό κακοήθειας. Σίγουρα θα μας προβληματίσει ο πυρετός που συνοδεύεται από νυχτερινούς ιδρώτες (ο σπάνιος πυρετός Pel-Ebstein σχετίζεται με Λέμφωμα Hodgkin και χαρακτηρίζεται από 7-14 ημέρες πυρετού) και που διακόπτονται από ίσης διάρκειας επεισόδια απυρεξίας. Επίσης ο διαλείπων πυρετός, που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, αλλά χωρίς επιστροφή στο φυσιολογικό και μάλιστα μοιάζει να είναι διακοπτόμενος αν χορηγούνται αντιπυρετικά. Απασχολεί επίσης ο παρατεινόμενος πυρετός, που διαρκεί περισσότερο από 2εβδομάδες χωρίς να ανευρίσκεται εστία. Τέλος δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ένας ασθενής με κακοήθεια μπορεί να εμφανίσει πυρετό με ρίγος ως αποτέλεσμα βακτηριαμίας για τους λόγους που προαναφέρθηκαν.

## Συνοδά συμπτώματα

Προβληματίζουν συγκεκριμένα συμπτώματα που συνοδεύουν τον πυρετό, όπως ανεξήγητη κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, κακουχία, παρατεταμένη και ανεξήγητη ανορεξία, νυχτερινοί ιδρώτες, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αιμορραγική διάθεση (πετέχειες, εκχυμώσεις επίσταξη, ουλοραγίες), οστικά άλγη, μη παραγωγικός βήχας παρατεινόμενος<sup>5</sup>.

## Κλινικά σημεία

Ύποπτα είναι κλινικά σημεία συνδυαζόμενα με τον πυρετό, όπως απώλεια βάρους > 10% , ωχρότητα, λεμφαδενοπάθεια εντοπισμένη ή γενικευμένη, ηπατοσπληνομεγαλία ή ψηλαφητή μάζα.

Αυξημένη υποψία τέλος τίθεται και σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητο πυρετό και πάσχουν από συγκεκριμένα σύνδρομα, που προδιαθέτουν σε κακοήθεια και ακόμα σε επιζώντες από παιδική κακοήθεια (πίνακας 1).<sup>5</sup>

Δεν είναι ασύνηθες κακοήθεια να εμφανίζεται με πυρετό και να μιμείται λοίμωξη να συνυπάρχει με λοίμωξη ή να δρά ως εστία φλεγμονής. Έτσι δυνητικά όλες

οι κακοήθειες μπορεί σε ένα βαθμό να προβάλλουν με πυρετό. Ωστόσο ορισμένες προβάλλουν ή συνοδεύονται με πυρετό συχνότερα (πίνακας2)<sup>5</sup>.

Σύνδρομο ή κατάσταση	Κακοήθεια
Βλάβες DNA (Αταξία Τελαγγειεκτασία, σ. Bloom, αναιμία Fanconi	ΟΜΛ, NHL, ΜΔΣ, όγκοι εγκεφάλου
Σ. Denys-Drash	Όγκος Wilms
Σ. Down	ΟΛΛ, ΟΜΛ
Σ. Ημιϋπερτροφίας (Beckwith Wideman)	Ηπατοβλάστωμα, Wilms
Ανοσοανεπάρκειες (Wiskott Aldrich, Κοινή ποικίλη)	Λευχαιμία, NHL
Σ. Li Fraumeni	Όγκοι Επινεφριδίων εγκεφάλου, σαρκώματα μαλακών μορίων, σαρκώματα οστών
Νευροδερματικά σύνδρομα (Νευροϊνωμάτωση, οζώδης σκλήρυνση, Von Hippel Lindau	Λευχαιμία, όγκος Wilms, γλοιώματα, όγκοι εγκεφάλου, νευροϊνοσάρκωμα
Σ. WAGR	Όγκος Wilms
Turner	Νευροβλάστωμα
Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση, σ. Gardner	Όγκοι Γ.Ε.Σ, Ηπατοβλάστωμα, Μυελοβλάστωμα
Noonan	Λευχαιμία, Νευροβλάστωμα
Επιζώντες από παιδική κακοήθεια (αλκυλιούντες παράγοντες, ακτινοβολία, μεταμόσχευση)	ΟΜΛ, όγκοι εγκεφάλου NHL, ΜΔΣ

**Πίνακας 1.**

Πυρετός και σύνδρομα - καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας.

**Ειδικότερα:**

Η **Λευχαιμία** μπορεί να προβάλλει με ανεξήγητο παρατεταμένο πυρετό χωρίς εμφανή εστία, ο οποίος να συνοδεύεται με ωχρότητα, κόπωση, ανορεξία, επίμονες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, πετέχειες, εκχυμώσεις ή ουλορραγίες. Ένα παιδί με λευχαιμία μπορεί να παλεύει να κρατήσει στο ίδιο επίπεδο τη φυσιολογική του δραστηριότητα ή μπορεί να μην έχει καθόλου ενέργεια να κάνει ακόμη και τις πιο αγαπημένες του δραστηριότητες. Πολλοί γονείς αναφέρουν ότι τα συμπτώματα ξεκίνησαν από μια λοίμωξη ή γρίπη, αλλά δεν παρήλθαν για αρκετές εβδομάδες. Τέλος αναφέρουν ότι κάτι δεν πήγαινε καλά με το παιδί τους, χωρίς όμως να μπορούν να εξηγήσουν ακριβώς<sup>6</sup>.

Μπορεί με τον πυρετό να συνυπάρχουν διάχυτα οστικά άλγη ή χλωτότητα, λόγω λευχαιμικής διήθησης του περιostίου, υπέγερσης του περιostίου από την υποκείμενη φλοιώδη νόσο, οστικά έμφρακτα, και /ή επέκτασης της μυελικής κοιλότητας από τα λευχαιμικά κύτταρα. Σε ποσοστό 40% η λευχαιμία προβάλλει μόνο με οστικά άλγη<sup>7</sup>. Λιγότερο συχνά ο πυρετός μπορεί να συνδυάζεται με οίδημα των αρθρώσεων και μεταναστευτική αρθραλγία και τότε να τεθεί λανθασμένα η διάγνωση της συστηματικής μορφής της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή του ρευματικού πυρετού<sup>8</sup>. Ακόμη από την κλινική εξέταση μπορεί να ανευρίσκονται λεμφαδενοπάθεια ή σε ποσοστό 30-50% ηπατοσπληνομεγαλία. Σπανιότερα, ακόμα και σε παιδιά με λευχαιμική διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος, μπορεί να συνυπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα, όπως εκδηλώσεις από αυξημένη ενδοκράνια πίεση (έμετοι, κεφαλαλγία, οίδημα οπτικής θηλής και λήθαργος), σπασμοί και αυχενική δυσκαμψία. Λιγότερο συχνά μπορεί να εμφανίζεται πάρεση κρανιακών νεύρων με συχνότερη εκείνη του προσωπικού, η οποία μάλιστα προηγείται των συμπτωμάτων της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Τον πυρετό μπορεί να συνο-

ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ(%)
Λευχαιμία (ΟΛΛ, ΟΜΛ)	34.1
Λέμφωμα Hodgkin ή non Hodgkin	11.5
Νευροβλάστωμα	7.6
Νεφρικοί όγκοι	5.8
Σάρκωμα Ewing	0.03
Ιστοκύττωση LANGERHANS	0.0009
Αιμοφαγοκυτταρική Λεμφοϊστοκυττάρωση	0.0001

**Πίνακας 2.**

Κακοήθειες παιδικής ηλικίας που συνοδεύονται από πυρετό.

δύει σοβαρού βαθμού αναπνευστική δυσχέρεια λόγω λευχαιμικής διήθησης των πνευμόνων και του μεσοθωρακίου, ύπαρξης πλευριτικού υγρού και διόγκωσης του θύμου αδένου.

Στο **Λέμφωμα Hodgkin** ο πυρετός μπορεί να συνδυάζεται με λεμφαδενοπάθεια. Οι λεμφαδένες, εδώ έχουν «ζυμώδη» υφή, είναι ανώδυνοι, ακίνητοι, έχουν παθολογική εντόπιση (οπίσθιοι τραχηλικοί, υπερκλείδιοι, μασχαλιαίοι) και παθολογικό μέγεθος (>1 εκ). Συνήθως είναι τραχηλικοί ή υπερκλείδιοι και είναι παρόντες για εβδομάδες ή μήνες με μέγεθος που αυξομειώνεται άσχετα από τη χορήγηση ή μη αντιβιοτικής θεραπείας. Στο 80% των παιδιών προσβάλλονται οι τραχηλικοί λεμφαδένες άμφω. Σε ποσοστό 30 % το Λέμφωμα Hodgkin εκδηλώνεται με Β συμπτωματολογία που περιλαμβάνει πυρετό >38 για 3 συνεχόμενες ημέρες μαζί με νυκτερινούς ιδρώτες και απώλεια βάρους >10% τους τελευταίους 6 μήνες. Με τον πυρετό μπορεί να συνυπάρχουν ωχρότητα, κόπωση, κνησμός, πετέχειες ή εκχυμώσεις, ηπατοσπληνομεγαλία. Ένα λέμφωμα Hodgkin μπορεί να προβάλλει και με επικίνδυνη για τη ζωή απόφραξη των αεραγωγών<sup>9</sup>.

Στο Λέμφωμα **Non Hodgkin** η εικόνα δεν είναι πάντα πολύ ξεκάθαρη. Έτσι μπορεί να έχουμε ένα παρατεταμένο ιστορικό «νόσου» με πυρέτια, απώλεια βάρους και ήπια διακυμαινόμενη λεμφαδενοπάθεια μέχρι τελικά γρήγορη εξέλιξη. Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του λεμφώματος. Μπορεί με τον πυρετό ή τα πυρέτια να συνυπάρχουν: διογκωμένος λεμφαδένας, διογκωμένη αμυγδαλή, δερματικό οζίδιο, οστικά άλγη, κοιλιακό άλγος, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα, ναυτία και εμετός, δυσκοιλιότητα, οξεία κοιλία, εγκολεασμός, ασκίτης, ειλεός, διάτρηση εντέρου, ανουρία. Ακόμη το Λέμφωμα Non Hodgkin μπορεί να προβάλλει με χρόνια βήχα ή πλευροδυνία και να αντιμετωπίζεται ως χρόνια βρογχίτιδα ή άσθμα ή με κατάσταση απειλητική για τη ζωή, όπως αναπνευστική δυσχέρεια από πλευριτική συλλογή, σύνδρομο άνω κοίλης από πίεση σε όργανα του μεσοθωρακίου, ή καρδιακή ανεπάρκεια από περικαρδιακή συλλογή<sup>9</sup>.

Πυρετός επίσης είναι εκδήλωση της μεταστατικής μορφής του νευροβλαστώματος, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις. Μπορεί να συνοδεύεται δε από οστικά άλγη και /ή χλωτότητα, λεμφαδενοπάθεια, ωχρότητα, αιμορραγική διάθεση, κακουχία, ευερεθιστότητα, περιοφθαλμικές εκχυμώσεις (raccoon eyes) και ακόμη πρόπτωση οφθαλμού<sup>10</sup>.

Οι νεφρικοί όγκοι στα παιδιά συνήθως προβάλλουν ως κοιλιακή μάζα την οποία ο γονέας μπορεί να ανακαλύψει τυχαία ενώ κάνει το παιδί του μπάνιο ή με κοιλιακό άλγος. Ο πυρετός δεν είναι ασύνηθες σύμπτωμα. Στο νεφροβλάστωμα φτάνει σε ποσοστό 22%. Επιπλέον μπορεί να συνυπάρχουν υπέρταση, μικροσκοπική ή μα-

κροσκοπική αιματουρία, έμετοι, δυσκοιλιότητα<sup>11</sup>.

Πυρετός εμφανίζεται στο 15-20% των ασθενών με **σάρκωμα Ewing** και μάλιστα μπορεί να είναι αρχικά το μόνο σύμπτωμα. Συχνά υπάρχει πόνος σχετιζόμενος με ελαφρύ μυοσκελετικό τραυματισμό ή ψηλαφητή μάζα ή και τα δύο. Δεν είναι πόνος που ξυπνά το παιδί τη νύχτα και έτσι μπορεί να διαλάθει της προσοχής. Τα συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν για εβδομάδες ή μήνες προτού ο ασθενής να προσέλθει στον γιατρό, γι αυτό στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται καθυστέρηση στη διάγνωση από τρεις έως πέντε μήνες<sup>12,13,14</sup>. Στην εκτεταμένη μορφή της **Ιστιοκύτωσης Langerhans** συνυπάρχουν πυρετός, ίκτερος, λεμφαδενοίτιδα και οργανομεγαλία<sup>15</sup>.

Τέλος στην σπάνια **Αιμοφαγοκυτταρική Λεμφοεισοκυττάρωση** έχουμε ένα εξαιρετικά πάσχον παιδί με συνεχή πυρετό >38.5 και σπληνομεγαλία<sup>15</sup>.

## Πυρετός και Παρακλινικές εξετάσεις

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι :

Επίμονος ή ανεξήγητος πυρετός και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, ωχρότητα, κακουχία, αιμορραγικές εκδηλώσεις, ηπατοσπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια, χρήζει διερεύνησης με γενική αίματος και επίχρισμα περιφερικού αίματος.

Πυρετός και Διογκωμένοι λεμφαδένες > 2 εκ που επιμένουν για διάστημα >4-6 εβδομάδων, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους, ηπατοσπληνομεγαλία, μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια ή ορθόπνοια, χρήζει διερεύνησης με Γενική Αίματος, επίχρισμα περιφερικού αίματος, ΤΚΕ, Ακτινογραφία θώρακος.

Πυρετός και κοιλιακή μάζα ή ηπατοσπληνομεγαλία με συνοδά ανορεξία, εμέτους, πόνο, χρήζει διερεύνησης με υπερηχογράφημα.

Παθολογική γενική αίματος σε παιδί με πυρετό μας υποψιάζει. Σε επίχρισμα περιφερικού αίματος σε παιδιά με κακοήθεια μπορεί να ανευρίσκονται αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία ως αποτέλεσμα της διήθησης του μυελού από το νεόπλασμα.

Ειδικότερα στην παιδική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία το επίχρισμα του περιφερικού αίματος παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα παθολογικών ευρημάτων. Ανευρίσκεται νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία με χαμηλό αριθμό δικτυερυθροκυττάρων. Μπορεί να υπάρχουν εμπύρνηνα ερυθρά - αποτέλεσμα της λευχαιμικής διήθησης του μυελού. Επιπλέον σε ποσοστό 20% παρουσιάζεται λευκοκυττάρωση (WBC > 50.000/μl) και σε 10% υπερλευκοκυττάρωση (WBC > 100.000/μl)<sup>16</sup>. Ακόμη και με λευκοκυττάρωση μπορεί να συνυπάρχει ουδετεροπενία. Τα περισσότερα παιδιά έχουν αριθμό αιμοπεταλίων <100,000 /μl στη διάγνωση, και τα αιμοπετάλια είναι συνήθως φυσιολογικού μεγέθους. Σε αντίθεση με την

ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα η θρομβοπενία στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία συνοδεύεται από άλλες αιματολογικές και κλινικές εκδηλώσεις της λευχαιμίας. Υπερρωσινοφιλία ανευρίσκεται σε Β-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία και μετάθεση t(5;14)(q31;q32). Συχνά προηγείται της διάγνωσης και μπορεί να υφεθεί με τη θεραπεία εφόδου. Παθολογικό εύρημα της λευχαιμίας στο επίχρισμα περιφερικού αίματος είναι η εμφάνιση βλαστών, οι οποίοι ωστόσο μπορεί να μην ανευρίσκονται, ιδιαίτερα σε λευκοπενικούς ασθενείς. Χρειάζεται προσοχή στην εκτίμηση, διότι βλάστες ανευρίσκονται και σε οστεοπέτρωση, μυελοίνωση, κοκκιωματώδεις λοιμώξεις και ακόμη και μεταστατικούς όγκους. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι οι βλάστες στο περιφερικό αίμα μπορεί σπάνια να εκληφθούν ως άτυπα λεμφοκύτταρα. Η ανίχνευση του ιού EBV δεν πρέπει πάντα να μας καθησυχάζει. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς που τελικά διαγνώστηκαν με λευχαιμία και είχαν παθολογικές τιμές λευκών και αιμοσφαιρίνης στο περιφερικό αίμα, ανιχνεύθηκε πρόσφατη λοίμωξη από EBV και CMV, πιθανά λόγω της συνυπάρχουσας ανοσοκαταστολής. Συνεπώς η ανίχνευση ιών σε παιδί με πυρετό και παθολογικές τιμές λευκών και αιμοσφαιρίνης δεν αποκλείει τη διάγνωση κακοήθειας.

Σε Λεμφώματα Hodgkin- non Hodgkin συχνά στο επίχρισμα περιφερικού αίματος ανευρίσκουμε νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία και λόγω έκκρισης κυτταροκινών, Λευκοκυττάρωση, Μονοκυττάρωση, Θρομβοκυττάρωση, Ηωσινοφιλία. Η Λεμφοπενία είναι χαρακτηριστική

στα Λεμφώματα Hodgkin. Ακόμη μπορεί να συνυπάρχουν και αυτοάνοσα φαινόμενα, όπως αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία ή συνδυασμός αυτών. Αυξημένη CRP και ΤΚΕ είναι δείκτες ενεργότητας της νόσου, αυξημένη Αλκαλική Φωσφατάση υποδηλώνει οστική συμμετοχή και τέλος μπορεί να ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα χαλκού.

Σημαντικά είναι τα εργαστηριακά ευρήματα στην αιμοφαγοκυτταρική ιστοκυττάρωση, τα οποία αποτελούν και κριτήριο για να τεθεί η διάγνωση: Κυτταροπενίες, (Hb<9g/dl, PLT's<100.000/μl, ουδετερόφιλα<1000/μl), υπερτριγλυκεριδαίμια και ή υποινωδογοναιμία, υπερφερριτιναίμια>500μg/l, αύξηση CD25>/2500U/l, ελαττωμένη ή απύουσα η λειτουργία των NK κυττάρων<sup>17</sup>.

Σε ακτινογραφία θώρακος σε παιδί με πυρετό και λευχαιμία μπορεί να έχουμε πνευμονικά διηθήματα από βλάστες, τα οποία λανθασμένα μπορεί να εκληφθούν ως λοίμωξη.

Συμπερασματικά ο πυρετός δεν αποτελεί ειδικό σύμπτωμα παιδιατρικής κακοήθειας. Ωστόσο υψηλός δείκτης υποψίας πρέπει να υπάρχει σε εμμένοντα πυρετό χωρίς σαφή αιτιολογία. Είναι απαραίτητη η εξοικείωση ιατρών με χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά υποκείμενης κακοήθειας(πίνακας3). Συχνά χρειάζεται επανεξέταση και επανατοποθέτηση του κλινικού ιατρού στην αρχική διάγνωση και συχνά συνεργασία πολλών ειδικοτήτων για την τελική οριστική διάγνωση, ώστε αυτή να γίνει όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα.

Υποπτα κλινικά χαρακτηριστικά	Σημεία και συμπτώματα	Πιθανές κακοήθειες
Ανεξήγητος <b>πυρετός</b> και σημεία που υποδηλώνουν διήθηση μυελού (υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αιμορραγική διάθεση και η λεμφαδενοπάθεια)	Ωχρότητα, κόπωση κακουχία	Λευχαιμία, Λέμφωμα, νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing, Ιστοκύττωση
<b>Πυρετός</b> και παρατεταμένη και ανεξήγητη ανορεξία, απώλεια βάρους, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, ωχρότητα, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία	Ανορεξία και απώλεια βάρους	Λευχαιμία, Λέμφωμα , όγκοι ΚΝΣ, όγκοι κοιλιάς
<b>Πυρετός</b> και νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους κακουχία, ωχρότητα ηπατοσπληνομεγαλία	Λεμφαδενοπάθεια γενικευμένη ή εντοπισμένη	Λέμφωμα, λευχαιμία, Νευροβλάστωμα
Παρατεινόμενος <b>πυρετός</b> >2εβδομάδες χωρίς εμφανή εστία, και απώλεια βάρους, νυκτερινοί ιδρώτες, ωχρότητα, πετέχειες, ψηλαφητή μάζα, οστικά άλγη, λεμφαδενοπάθεια	<b>Πυρετός</b>	Λευχαιμία, Λέμφωμα νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing, όγκος Wilms, ιστιοκύττωση, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα

**Πίνακας 3.**

*Πυρετός και Σοβαρές κλινικές ενδείξεις που σχετίζονται με παιδιατρικές κακοήθειες.*

## Summary

### Fever troubles Oncologist Pediatrician.

Fever is not a specific symptom of childhood malignancy. 2-9% of fever of unknown origin in children is due to malignancy although the percentile in adults is 25-30% respectively. Constitutional symptoms such as fatigue, loss of appetite, night sweats, loss of body weight >10%, recurrent infections, bleeding episodes as well as certain clinical signs such as weight loss > 10% , paleness, generalized or localized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, palpable mass, can be taken into account. Fever can be a symptom of any malignancy but more often fever is a symptom in leukemias, lymphomas, renal tumors, metastatic neuroblastoma, Ewing's sarcoma, Langerhans cell Histiocytosis, Haemophagocytic Histiocytosis. Clinicians must be familiar with clinical symptoms and signs indicative of malignancy. Diagnosis can often be made by using simple laboratory tests and other times reevaluation of the patient as well as collaboration with many subspecialists are required in order to establish a proper diagnosis.

**Key words:** Fever, childhood malignancy, symptoms, clinical signs.

## Βιβλιογραφία

1. Forgie SE, Robinson JI. Pediatric malignancies presenting as a possible infectious disease BMC Infectious Diseases 2007 May; 7:44
2. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of fever. 2006;4:9-16. <http://www.SupportiveOncology.net> [PubMed]
3. Slivnick DJ, Ellis TM, Nawrocki JF, Fisher RI: The impact of Hodgkin's disease on the immune system. Semin Oncol. 17:673-682 1990
4. Chang JC, Gross HM Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. Am J Med. 1984 Apr;76(4):597-603.
5. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition Am Fam Physician. 2013 Aug 1;88(3):185-192.
6. Silverman B Lewis. Acute lymphoblastic leukemia In: Orkin H, Fisher E, et al. Oncology of Infancy and Childhood, ed Saunders Elsevier 2009, p333-334
7. Riccio I , Marcarelli M, et al. Musoskeletal problems in pediatric acute leukemia. J of Ped Orthopedics 2013;22:264-269
8. Jones OY, Spencer CH, et al. A multicenter case control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2006;117:840-844
9. Reiter A, Ferrando A: Malignant Lymphomas and Lymphadenopathies In: Orkin H, Fisher E, et al. Oncology of Infancy and Childhood, ed Saunders Elsevier 2009, p 459-463
10. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. Lancet. 369:2106-2120 2007
11. Green DM: Diagnosis and Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children. 1985 Martinus Nijhoff Boston pp 129-186
12. Widhe B, Widhe T: Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. J Bone Joint Surg Am. 82:667-674 2000
13. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK: Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. Cancer. 58:2551-2555 1986
14. Elomaa I, Blomqvist CP, Saeter G, et al.: Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience with the SSG IX protocol. Eur J Cancer. 36:875-880 2000
15. Degar B, Fleming M, Rollins B.J Histiocytoses In: Orkin H, Fisher E, et al. Oncology of Infancy and Childhood, ed Saunders Elsevier 2009, p 966-973
16. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al.: Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2005 45:10-15
17. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124-131