

Περίπτωση ελονοσίας με «άτυπη» κλινική εικόνα.

Σωτήριος Βαρλάμης ¹,
 Πολυξένη Νίκζα ¹,
 Ιωάννης Στουπής ²,
 Ευάγγελος Αλμπάνης ²,
 Δημήτριος Λύκος ²,
 Ολγα Μπούροβα ²,
 Μυρτώ Τζίνεβη ¹,
 Αθανάσιος Λέττας ¹

¹ Βιοπαθολογικό Εργαστήριο Γ. Ν. Νάουσας

² Παθολογική Κλινική Γ. Ν. Νάουσας

Περίληψη: Τα περισσότερα κρούσματα της ελονοσίας στην Ελλάδα αφορούν σε άτομα που σχετίζονται με ταξίδι ή παραμονή σε ενδημικές για τη νόσο χώρες. Κανένα σύμπτωμα ή σημείο δεν θεωρείται απόλυτα ειδικό για τη διάγνωση της νόσου. Η παρουσία εργαστηριακών στοιχείων αιμόλυσης αντανακλά την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μικροσκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος αποτελεί εξέταση προσιτή και ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση και ταυτοποίηση του είδους του πλασμώδιου.

Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς από ενδημική χώρα, που προσήλθε στο Νοσοκομείο χωρίς πυρετό και η διάγνωση της ελονοσίας έγινε με μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος.

Εισαγωγή

Η ελονοσία είναι η πιο σημαντική παρασίτωση παγκοσμίως και, ακόμη και σήμερα, μετά από χρόνια προσπάθειας καταπολέμησής της, θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στις υποανάπτυκτες χώρες¹. Συγκεκριμένα, περισσότεροι από 300-500 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έχουν μολυνθεί από *Plasmodium spp* και 1,5-2,7 εκατομμύρια το χρόνο, παιδιά στην πλειονότητά τους, πεθαίνουν από ελονοσία². Η ελονοσία ενδημεί σε περισσότερες από 100 χώρες, κυρίως της υποσαχάριας Αφρικής, της Ασίας, της Ωκεανίας, της Κεντρικής και της Νότιας Αμερικής^{3,4}. Στην αρχαιότητα, η νόσος ήταν γνωστή και ο όρος «πυρετός» χρησιμοποιούταν αποκλειστικά για την ελονοσία. Η πρώτη καταγεγραμμένη διάκριση των μορφών της φαίνεται ότι ανήκει στον Ιπποκράτη, που περιέγραψε τους διαφορετικούς τύπους του πυρετού (τριταίος, τεταρταίος) και τη σπληνομεγαλία⁵.

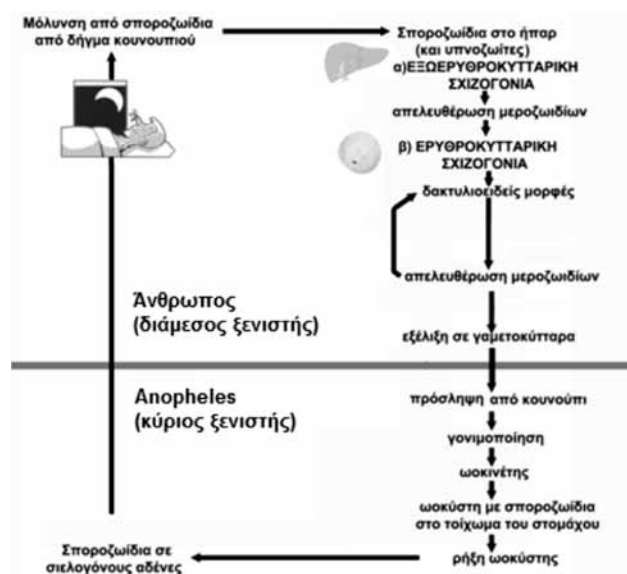
Στοιχεία υπεύθυνου συγγραφέα:

Βαρλάμης Σωτήριος, Λευκωσίας 26,
 TK 55133, Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη.
 Τηλ. 2310482220, 6977696040, email:
 sotirisvarlamis@yahoo.

Λέξεις κλειδιά:

ελονοσία, πλασμώδιο, αιμόλυση

Προκαλείται από παρασιτικά πρωτόζωα του γένους *Plasmodium* και μεταδίδεται στον άνθρωπο μόνο από το θηλυκό κουνούπι του γένους *Anopheles*⁴. Τα είδη του παρασίτου, που μολύνουν τον άνθρωπο, είναι τα *P. vivax* και *P. ovale* (καλοήθης τριταίος), *P. falciparum* (κακοήθης τριταίος), *P. malariae* (τεταρταίος), και το *P. knowlesi*, που πλέον αναγνωρίζεται ως το πέμπτο αίτιο ελονοσίας στον άνθρωπο^{4,6}. Το *P. falciparum* είναι το πιο διαδεδομένο και επικίνδυνο για τον άνθρωπο είδος και σχετίζεται με την πλειονότητα των περιπτώσεων αντοχής στα ανθελονοσιακά φάρμακα⁷. Στην Ελλάδα, η ελονοσία εκριζώθηκε το 1974 μετά από εντατικό πρόγραμμα καταπολέμησης (1946-1960). Έκτοτε, καταγράφονται ετησίως περίπου 30-50 περιστατικά, που κυρίως σχετίζονται με ταξίδι ή παραμονή σε ενδημική για την ελονοσία χώρα³.



Εικόνα 1.

Ο βιολογικός κύκλος του *Plasmodium spp*
(Τροποποιημένη από Βακάλης, 2004⁸).

Ο κύκλος ζωής του παρασίτου αναπαρίσταται στην Εικόνα 1. Η έναρξη της νόσου είναι οξεία, αν και ενίοτε υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα (κακουχία, πυρετός, κεφαλαλαγία). Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν: πυρετός, εφίδρωση, ρίγη, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλαγία, διάρροια, βήχα. Απόλυτα ειδικό σύμπτωμα ή σημείο για τη διάγνωση της ελονοσίας δεν υπάρχει⁸. Ο πυρετός εμφανίζεται ανά 48 ώρες για τα *P. vivax* και *P. ovale* και ανά 72 ώρες για το *P. malariae*. Οι ασθενείς με λοίμωξη από *P. falciparum* έχουν συνήθως ακανόνιστο πυρετό, παρά το γεγονός ότι ο κύκλος ζωής του είδους αυτού είναι 48ωρος⁹. Στη λοίμωξη από *P. falciparum* η συμπτωματολογία είναι εντονότερη, εκτός από το ρίγος που είναι λιγότερο έκδηλο σε σχέση με λοίμωξη από τα άλλα είδη. Λόγω της καταστροφής των ερυθρών, παρατηρείται αιμόλυση και νορμόχρωμη αναιμία, με παροξυσμούς λευκοπενίας στα μεσοδιαστήματα των πυρετικών κρίσεων¹⁰. Σε λοίμωξη από *P. falciparum* υπάρχει η πιθανότητα

να αναπτυχθεί επιπλεγμένη ελονοσία, όταν συνυπάρχει ≥ 1 από τα εξής: μείωση επιπέδου συνείδησης ή σπασμοί (απαιτείται μέτρηση σακχάρου), υπογλυκαιμία, παρασιταϊμία $\geq 2\%$, μεγάλη πτώση αιμοσφαιρίνης < 8 g/dL, αιμορραγία/διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αιμοσφαιρινουρία (χωρίς ανεπάρκεια G6PD), νεφρική ανεπάρκεια/οξεοβασικές διαταραχές (pH <7.3), πνευμονικό οίδημα ή ARDS, shock (πρέπει να αποκλειστεί βακτηριαϊμία από Gram αρνητικά μικρόβια)⁸. Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης επίσης δεν είναι ειδικά, συνήθως υπάρχει σπληνομεγαλία, ενώ σε περιπτώσεις χωρίς θεραπεία το ήπαρ είναι διογκωμένο, υπόσκληρο και υπεραϊμικό.

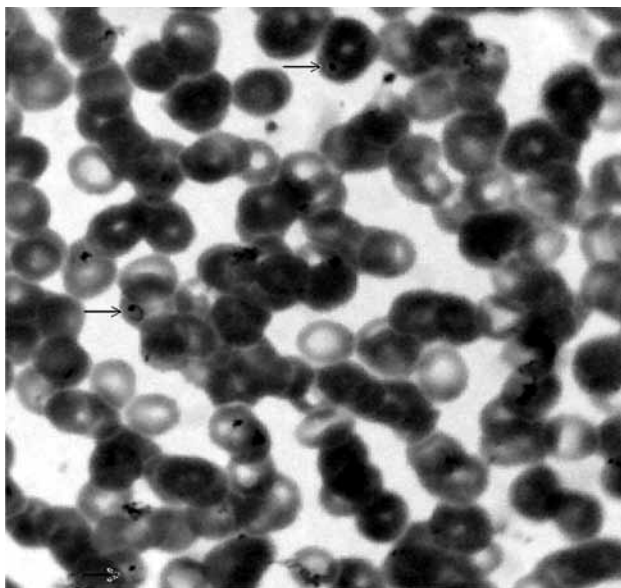
Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς από ενδημική χώρα, που προσήλθε στο Νοσοκομείο χωρίς πυρετό και η διάγνωση της ελονοσίας έγινε με μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος.

Περιγραφή της περίπτωσης

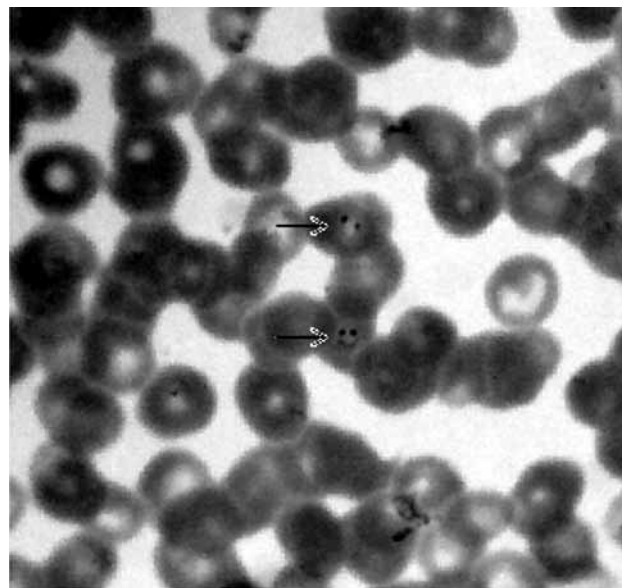
Καμερουνέζος άνδρας, αθλητής, ηλικίας 22 ετών, που ήρθε για πρώτη φορά στην Ελλάδα πριν από μία εβδομάδα από το Καμερούν, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου, λόγω έντονου ρίγους, καταβολής και αισθήματος μετωπιαίας κεφαλαλαγίας από τριήμερο. Από το πρόσφατο ατομικό ιστορικό, του οποίου η λήψη ήταν δύσκολη λόγω μη καλής γνώσης της ελληνικής και αγγλικής γλώσσας, διαπιστώθηκε ότι τις απογευματινές ώρες «αισθανόταν θερμός», χωρίς όμως να θερμομετρηθεί.

Κατά την κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκε πυρετός (θερμοκρασία 36.7ο C), ούτε ευρήματα από το αναπνευστικό και κυκλοφορικό σύστημα και απουσίαζε νευρολογική σημειολογία. Η αρτηριακή πίεση ήταν 120/80 mm Hg και ο κορεσμός οξυγόνου 99%. Διαπιστώθηκε ήπια ευαισθησία αριστερού υποχονδρίου, ψηλαφητός σπλήνας και ψηλαφητό ήπαρ. Η κοιλιά ήταν μαλακή και ευπίεστη.

Από τον απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: Η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική. Η γενική αίματος ανέδειξε φυσιολογικό αριθμό λευκών (6.290/μL) με ουδετερόφιλα 84.50%, λεμφοκύτταρα 8.99%, μεγάλα μονοπύρηνια 5.26%, Hct 40.70%, Hb 13.20 g/dL, MCV 74.60 fL, MCH 24.20 pg, MCHC 32.40 g/dL και αιμοπετάλια 93.100 /μL. Από τον βιοχημικό έλεγχο εκτός φυσιολογικών ορίων ήταν τα εξής: Na⁺ 129 mmol/L, SGOT 46 IU/mL, ολική χολερυθρίνη 1.4 mg/dL με έμμεση χολερυθρίνη 1.2 mg/dL, LDH 324 IU/mL και CRP 73 mg/dL. Η άμεση δοκιμασία Coombs ήταν θετική. Κατά τη μικροσκόπηση του δείγματος περιφερικού αίματος με χρώση Giemsa (εξέταση παρασκευάσματος λεπτής στιβάδας) διαπιστώθηκαν ενδοερυθροκυτταρικές μορφές του παρασίτου (δακτυλιοειδείς σχηματισμοί με ένα ή, συχνά, δύο πυρήνες). Μορφές του παρασίτου παρατηρήθηκαν και στην περιφέρεια των

**Εικόνα 2.**

Τροφοζώιτες από *Plasmodium falciparum* (ενδοερυθροκυτταρικοί δακτυλιοειδείς σχηματισμοί με έναν πυρήνα). Χρωματισμένο με Giemsa παρασκεύασμα λεπτής στιβάδας.

**Εικόνα 3.**

Τροφοζώιτες από *Plasmodium falciparum* (ενδοερυθροκυτταρικοί δακτυλιοειδείς σχηματισμοί με δύο πυρήνες). Χρωματισμένο με Giemsa παρασκεύασμα λεπτής στιβάδας.

ερυθρών (επικυτταρικές μορφές) και, ορισμένες φορές, στο ίδιο ερυθρό παρατηρήθηκαν δύο τροφοζώιτες, ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση της διαμέτρου των ερυθρών. Τα παραπάνω ευρήματα θεωρήθηκαν ενδεικτικά για *P. falciparum* (Εικόνες 2, 3). Τέλος, από το επίχρισμα περιφερικού αίματος επιβεβαιώθηκε η χαμηλή τιμή των αιμοπεταλίων του αιματολογικού αναλυτή.

Στον ασθενή συστάθηκε εισαγωγή και αγωγή με μεφλοκίνη, αλλά αποχώρησε από το Νοσοκομείο οικεία βουλήσει. Το επίχρισμα περιφερικού αίματος στάλθηκε στο Κέντρο Αναφοράς Ελονοσίας (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας – ΕΣΔΥ), όπου επιβεβαιώθηκε η απομόνωση του *Plasmodium falciparum* και το περιστατικό δηλώθηκε στο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ).

Συζήτηση

Λόγω του είδους του πυρετού και του γεγονότος ότι κανένα σύμπτωμα ή σημείο δεν είναι απόλυτα ειδικό για τη διάγνωση της ελονοσίας, σε ασθενείς που σχετίζονται με ταξίδι ή παραμονή σε ενδημικές για την ελονοσία χώρες, η υποψία για τη νόσο πρέπει να υπάρχει ακόμη και όταν ο ασθενής εμφανίζεται απύρετος, όπως συνέβη στην περίπτωση μας. Σε ασθενείς, όμως, που εμφανίζονται με πυρετό η διαφορική διάγνωση, πρέπει να συμπεριλάβει ηπατίτιδα, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και άλλες λοιμώξεις ταξιδιωτών: τυφοειδής πυρετός, δάγγειος πυρετός ή άλλος αιμορραγικός πυρετός, γρίπη των πτηνών⁸. Η ελονοσία μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή χρόνιας αιμόλυσης, αλλά και οξέων αιμολυτικών κρίσεων (με

πυρετό, ρίγος, οσφυαλγία, ηπατοσπληνομεγαλία), οπότε η εργαστηριακή ανεύρεση στοιχείων αιμόλυσης βοηθάει στη διαφορική διάγνωση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στον ασθενή μας (μείωση Hct, αύξηση έμμεσης χολερυθρίνης, αύξηση LDH, θετικοποίηση της άμεσης δοκιμασίας Coombs). Η μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση και ταυτοποίηση των πλασμοδίων¹⁰, με τον καθορισμό του είδους και του σταδίου των πλασμοδίων να γίνεται με βάση τα χαρακτηριστικά τους, και αποτελεί μία οικονομική εξέταση, που μπορεί να πραγματοποιηθεί στο σύνολο των Βιοπαθολογικών Εργαστηρίων των Νοσοκομείων, ακόμη και των Κέντρων Υγείας, αρκεί να υπάρχει εμπειρία από τον ιατρό που μικροσκοπεί και ο απαραίτητος χρόνος για την εξέταση. Αν και η εξέταση παρασκευάσματος παχείας σταγόνας είναι η μικροσκοπική μέθοδος εκλογής⁸, στην περίπτωση μας, η μικροσκοπική εξέταση λεπτής στιβάδας ήταν αρκετή για την ανίχνευση και ταυτοποίηση του είδους του πλασμοδίου, όπως άλλωστε επιβεβαιώθηκε από το Κέντρο Αναφοράς Ελονοσίας (ΕΣΔΥ). Οι υπόλοιπες εργαστηριακές μέθοδοι για τη διάγνωση της ελονοσίας περιλαμβάνουν: α) τη χρήση φθορίζουσας χρωστικής (QBC) (μικροσκοπική μέθοδος), β) την ανίχνευση αντιγόνων HRP-2 και pLDH των παρασίτων με ανοσοχρωματογραφία και την περιορισμένης αξίας ανίχνευση αντισωμάτων (ορολογικές εξετάσεις), γ) PCR (μοριακές τεχνικές), που θεωρείται ότι έχουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία¹¹ και είναι ανεξάρτητες από υποκειμενικά κριτήρια (εμπειρία για τη μικροσκοπική εξέταση).

Είναι σημαντικό ότι η κλινική κατάσταση των ασθενών με ελονοσία μπορεί να επιβαρυνθεί αιφνίδια και

ότι όλοι οι ασθενείς με πυρετό και ταξιδιωτικό ιστορικό σε χώρα ενδημική για ελονοσία τους προηγούμενους 6 μήνες πρέπει να εκτιμούνται άμεσα (ο χρόνος επώασης για non-falciparum ελονοσία μπορεί να είναι >6 μήνες). Η ελονοσία από *P. falciparum* μπορεί να εκδηλωθεί μέσα σε διάστημα 3 μηνών από την επιστροφή, αλλά και αργότερα σε άτομα που έχουν λάβει χημειοπροφύλαξη ή μερική θεραπεία⁸.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι στις χώρες όπου ενδημεί η ελονοσία, είναι συχνό το φαινόμενο της υποθεραπείας ή και της παντελούς έλλειψης αντιμετώπισής της. Για το λόγο αυτό οι υποτροπές της νόσου είναι συχνές στον ξενιστή και μπορούν να επανέρχονται για μήνες ή και χρόνια μετά από την αρχική μόλυνση⁴. Επίσης, η πρόωρη διακοπή της αγωγής από τους ασθενείς, εξαιτίας της σύντομης εξαφάνισης των συμπτωμάτων της νόσου, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα ανθελονοσιακά φάρμακα¹². Η ανθεκτική στα ήδη υπάρχοντα φάρμακα ελονοσία αποτελεί πρόκληση για τη διεθνή έρευνα¹³.

Η καταγραφή των κρουσμάτων ελονοσίας θεωρείται μείζονος σημασίας για την καταπολέμηση της νόσου στην Ελλάδα, δεδομένου ότι αυτή τη στιγμή, σύμφωνα με μία από τις τελευταίες ενημερώσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ³:

- α) Η Ελλάδα αποτελεί τόπο διαμονής και εργασίας μεταναστών από χώρες στις οποίες ενδημεί η νόσος,
- β) σε πολλές περιοχές της Ελλάδας κυκλοφορούν κουνούπια του γένους *Anopheles* που αποτελεί το μέσο μετάδοσης της ελονοσίας,
- γ) σημειώνεται αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος με συνακόλουθη αύξηση του πληθυσμού και της δραστηριότητας των κουνουπιών. Το καλοκαίρι του 2011 υπήρξαν σποραδικά περιστατικά χωρίς αναφερόμενο ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές χώρες σε διάφορες περιοχές της Ελλάδας³, γεγονός που καθιστά επιβεβλημένη την ενημέρωση γύρω από τη νόσο.

Summary

A case of malaria with "non typical" clinical course

Varlamis S.¹, Nikza P.¹, Stoupis I.², Albanis Ev.², Lykos D.², Bourova O.², Tzinevi M.¹, Lettas Ath.¹.

¹ Laboratory of Biopathology, General Hospital of Naoussa.

² Pathology Clinic, General Hospital of Naoussa.

Most cases of malaria in Greece concern patients related to travel or staying in malaria-endemic countries. No symptom or sign is considered specific for the diagnosis of the disease. The presence of laboratory findings of haemolysis reflects the rupturing of the red blood cells. Microscopy of peripheral blood smear is an easily accessible and very useful test for the detection and identification of the species of *Plasmodium*.

We describe a case of a patient from a malaria-endemic country, presenting without fever. The diagnosis of malaria was made by the microscopic examination of peripheral blood smear.

Key words: malaria, *Plasmodium*, haemolysis

Βιβλιογραφία

1. Na-Bangchang K, Congpuong K. Current malaria status and distribution of drug resistance in East and Southeast Asia with special focus to Thailand. *Tohoku J Exp Med*. 2007 Feb;211(2):99-113.
2. Garcia LS. Malaria. *Clin Lab Med*. 2010 Mar;30(1):93-129.
3. ΚΕΕΛΠΝΟ – Ελονοσία – Malaria. http://www.keelpno.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=372&Itemid=1
4. Eckert J. *Plasmodium*, στο: Eckert J. Protozoa, στο: Kayser HF, Bienz AK, Eckert J, Zinkernagel MR. *Medical Microbiology*, Thieme, Stuttgart, New York 2005, pp 520-537.
5. Cunha CB, Cunha BA. Brief history of the clinical diagnosis of malaria: from Hippocrates to Osler. *J Vector Borne Dis*. 2008 Sep;45(3):194-9.
6. Singh B, Daneshvar C. *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2010 Sep;65(3):166-72.
7. Le Bras J, Durand R. The mechanisms of resistance to antimalarial drugs in *Plasmodium falciparum*. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Apr;17(2):147-53.
8. ΚΕΕΛΠΝΟ Ελονοσία – Αλγόριθμος για την αρχική αξιολόγηση και αντιμετώπιση ενηλίκων. http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/malaria/2011/algorithmos_gr_2011.pdf
9. Πιπεράκη ΕΘ, Λεγάκης ΝΙ. Ανθελονοσιακά φάρμακα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2003;20(4):344-355.
10. Βακάλης Ν. Πλασμώδια, στο: Βακάλης Ν. *Ιατρική Παρασιτολογία, Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις*, Αθήνα 2003-2004;73-96.
11. Lima GF, Levi JE, Geraldi MP, Sanchez MC, Segurado AA, Hristov AD, et al. Malaria diagnosis from pooled blood samples: comparative analysis of real-time PCR, nested PCR and immunoassay as a platform for the molecular and serological diagnosis of malaria on a large-scale. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011 Sep;106(6):691-700.
12. WHO. Malaria – Drug resistance. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>
13. Nzila A, Ma Z, Chibale K. Drug repositioning in the treatment of malaria and TB. *Future Med Chem*. 2011 Sep;3(11):1413-26.