

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο λόγω λοίμωξης από εντεροϊό σε παιδιά με κακοήθεια και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κ. Κατσιμπάρδη¹
Μ. Μοσχόβη¹
Μ. Θεοδωρίδου²
Ν. Σπανάκης³
Π. Καλαμπαλίκης⁴
Α. Τσακρής³
Φ. Τζωρτζάτου-Σταθοπούλου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΣ) οφείλεται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανοσολογική διαταραχή, που οδηγεί σε ενεργοποίηση της κυτταρικής άμυνας, των Τ-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, καθώς και σε απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών. Μπορεί να είναι πρωτοπαθές, με κακοήθη οικογενή μορφή, ή δευτεροπαθές κυρίως από λοίμωξη.

Το δευτεροπαθές ΑΣ λόγω λοίμωξης από εντεροϊό αποτελεί σπάνια εκδήλωση στην παιδική ηλικία. Στην παρούσα μελέτη, καταγράφονται τρεις περιπτώσεις ασθενών που παρουσίασαν δευτεροπαθές ΑΣ λόγω λοίμωξης από εντεροϊό στη Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά την περίοδο 6/2000-6/2006. Κατά την περίοδο αυτή, συνολικά 56 ασθενείς είχαν πιστοποιημένη λοίμωξη από εντεροϊό.

Η διάγνωση του ΑΣ, και στις τρεις περιπτώσεις, τέθηκε μετά από βιοψία μυελού των οστών και παρακέντηση. Η ανίχνευση του εντεροϊού έγινε με τη μέθοδο Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) και με ανοσοϊστοχημεία, ενώ το στέλεχος του εντεροϊού τυποποιήθηκε με έμμεσο ανοσοφθορισμό. Κατά την αρχική φάση της νόσου, οι ασθενείς παρουσίασαν κυρίως χαμηλό πυρετό με παρατεταμένη διάρκεια, καθώς και πανκυτταροπενία. Σε μεταγενέστερη φάση της νόσου, παρουσίασαν υψηλό πυρετό, διάρροια με απώλεια βάρους, ηπατοσπληνομεγαλία και ηπατική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη και pleconaril, το οποίο έχει ειδική αντιϊκή δράση. Η έκβαση ήταν θανατηφόρος και στις τρεις περιπτώσεις. Οι δύο ασθενείς κατέληξαν λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας, ενώ ο τρίτος ασθενής λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής.

Το ΑΣ πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση παρατεταμένου εμπυρέτου αγνώστου αιτιολογίας ή ιογενούς συνδρόμου. Συνήθως έχει κακή πρόγνωση και δημιουργεί γρήγορα μη αναστρέψιμες ιστικές επιπλοκές. Γι' αυτό και η έγκαιρη διάγνωση, καθώς και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση ενδέχεται, να βελτιώσουν την έκβαση των ασθενών. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2008, 55(4):364-371)**

¹Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

²Τμήμα Λοιμώξεων Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

³Εργαστήριο Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

⁴Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

Λέξεις ευρετηριασμού: αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, εντεροϊός, κακοήθεια παιδικής ηλικίας, θεραπεία, γ-σφαιρίνη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΣ) αποτελεί σπάνια εκδήλωση στην παιδική ηλικία και συνήθως έχει κακή πρόγνωση. Χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, ηπατοσπληνομεγαλία, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, υπερτριγλυκεριδαιμία και υποϊνωδογοναιμία¹. Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που θέτουν τη διάγνωση του ΑΣ αναφέρονται αναλυτικότερα στον πίνακα 1.

Το ΑΣ οφείλεται σε αντιδραστική διαταραχή των μονοκυττάρων-μακροφάγων. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από γενικευμένη καλοήγη αύξηση των ιστοκυττάρων στο ήπαρ, το σπλήνα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, την καρδιά και τους λεμφαδένες, καθώς και από σημαντικού βαθμού αιμοφαγοκυττάρωση^{1,2}. Η αναγνώριση των αντιγόνων των ερυθροκυττάρων ως ξένο σώμα αποτελεί το σημείο έναρξης της διαδικασίας της αιμοφαγοκυττάρωσης. Αρχικά, το ερυθροκύτταρο προσκολλάται στη μεμβράνη του φαγοκυττάρου. Στη συνέχεια, το φαγοκύτταρο δημιουργεί ψευδοπόδια, με πολυμερισμό του συστήματος ακτίνης-μυοσίνης, τα οποία περιβάλλουν το ερυθροκύτταρο και σχηματίζουν ένα φαγώσωμα που το εμπεριέχει³.

Η ανάπτυξη ΑΣ συνδέεται πιθανότερα με ανοσολογική διαταραχή, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κυτταρικής άμυνας του οργανισμού, την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων. Επίσης, παρατηρείται απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ιντερφερόνης-γ, παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), ιντερλευκινών (IL-1, IL-2, IL-6) και παράγοντα αύξησης των μονοκύτταρων (GM-CSF)⁴.

Αίτια που μπορούν να προκαλέσουν δευτεροπαθές ΑΣ είναι κυρίως λοιμώξεις ιογενείς, βακτηριδιακές, μυκητιασικές, λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, ρικέτσιες και πρωτόζωα^{5,6}. Σπανιότερα το ΑΣ συσχετίζεται με νεοπλασμάτα (αιματολογικές κακοήθειες), καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας και αυτοάνοσα νοσήματα (νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σύνδρομο Sjögren)⁷⁻¹⁰.

Από τους ιούς που εμπλέκονται στην εκδήλωση ΑΣ συχνότεροι είναι ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός της ιλαράς και ο ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα^{11,12}. Το ΑΣ από εντεροϊό αποτελεί σπάνια οντότητα στους ενήλικες

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ
ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ HLH 1991

Κλινικά ευρήματα

Πυρετός (> 38 0oC, για >7 ημέρες)
Ηπατοσπληνομεγαλία
Κυτταροπενία
(> 2 κυτταρικές σειρές στο περιφερικό αίμα)
Ίκτερος
Νεφρική ανεπάρκεια

Εργαστηριακά ευρήματα

Γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) >1.000 IU/l
Φερριτίνη >1.000 ng/ml
Υπερτριγλυκεριδαιμία > 2.0 mmol/l
Υποϊνωδογοναιμία <1.5 g/l

Ιστοπαθολογικά κριτήρια

Αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό των οστών
ή το σπλήνα
ή τους λεμφαδένες, χωρίς ένδειξη κακοήθειας

και ακόμη πιο σπάνια στην παιδική ηλικία, με ιδιαίτερα όμως υψηλό ποσοστό θνητότητας¹³. Λόγω απουσίας ειδικής αντιϊκής αγωγής, η θεραπευτική προσέγγιση του ΑΣ εξακολουθεί να προκαλεί έντονο προβληματισμό.

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η καταγραφή της επίπτωσης του ΑΣ λόγω λοίμωξης από εντεροϊό σε παιδιά με κακοήθεια, τα οποία παρακολουθούνται στη Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Παράλληλα, παρουσιάζεται η κλινική προβολή, η θεραπευτική προσέγγιση, η έκβαση των ασθενών, καθώς και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από το έτος 2000, σε όλα τα παιδιά με κακοήθεια που προσέρχονται στη Μονάδα Αιματολογίας Ογκολογίας με εικόνα ιογενούς συνδρόμου ή πυρετού αγνώστου αιτιολογίας, πραγματοποιείται ιολογικός έλεγχος με τις μεθόδους RT-PCR και PCR. Κατά το διάστημα Ιούνιος 2000-Ιούνιος 2006, 56 παιδιά παρουσίασαν τεκμηριωμένη λοίμωξη από εντεροϊό με RT-PCR και μελετήθηκε η επίπτωση δευτεροπαθούς ΑΣ.

Ιολογικός έλεγχος για την ανίχνευση των εντεροϊών

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ****1η Περίπτωση**Αρχική φάση

χαμηλός πυρετός (37.6°C)

ήπια προσβολή

ανώτερου αναπνευστικού

Μεταγενέστερη φάση

υψηλός πυρετός (39°C)

διάρροια, έμετοι

ίκτερος, ηπατομεγαλία

Εργαστηριακά ευρήματα

Ht (%): 21, Hb (g/dL): 7.1

WBC (x103/μL): 2.47, PLT (x103/μL): 30.0

LDH (IU/L): 1083

Φερριτίνη (mg/dL): 22500

Τριγλυκερίδια (mg/dL): 411

Ινωδογόνο (mg/dL): 67

SGOT (IU/L): 115, SGPT (IU/L): 62

Ολική χολερυθρίνη (mg/dL): 2.1,

άμηση (mg/dL): 0.9

CRP (mg/dL): 127

2η ΠερίπτωσηΑρχική φάση

χαμηλός πυρετός

(37.8°C)

διάρροια

Μεταγενέστερη φάση

υψηλός πυρετός (39°C)

επίμονη διάρροια,

κοιλιακό άλγος,

ηπατοσπληνομεγαλία,

ηπατική δυσλειτουργία

Εργαστηριακά ευρήματα

Ht (%): 20.3, Hb (g/dL): 7.4

WBC (x103/μL): 1.53, PLT (x103/μL): 8.0

LDH (IU/L): 1810

Φερριτίνη (mg/dL): 540

Τριγλυκερίδια (mg/dL): 505

Ινωδογόνο (mg/dL): 72

SGOT (IU/L): 192, SGPT (IU/L): 81

Ολική χολερυθρίνη (mg/dL): 2.3,

άμηση (mg/dL): 0.6

CRP (mg/dL): 158

3η ΠερίπτωσηΑρχική φάση

χαμηλός πυρετός

(37.7°C)

διάρροια

δυσφαγία

Μεταγενέστερη φάση

υψηλός πυρετός (39.5°C)

επίμονη διάρροια, κοιλιακό

άλγος, απώλεια βάρους,

εξάνθημα (άκρα, κορμός)

τονικοκλωνικοί σπασμοί,

αρρυθμία, βραδυκαρδία

Εργαστηριακά ευρήματα

Ht (%): 21.5, Hb (g/dL): 7.3

WBC (x103/μL): 0.3, PLT (x103/μL): 21.0

LDH (IU/L): 580

Φερριτίνη (mg/dL): 2365

Τριγλυκερίδια (mg/dL): 280

Ινωδογόνο (mg/dL): 110

SGOT (IU/L): 38, SGPT (IU/L): 12

Ολική χολερυθρίνη (mg/dL): 0.8,

άμηση (mg/dL): 0.3

CRP (mg/dL): 116

Ht: αιματοκρίτης, Hb: αιμοσφαιρίνη, WBC: λευκοκύτταρα, PLT: αιμοπετάλια,

LDH: γαλακτική δεϋδρογονάση

πραγματοποιήθηκε σε δείγματα αίματος, φαρυγγικού επιχρίσματος, εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), μυελού των οστών, κοπράνων και ούρων. Η ανίχνευση του γενετικού υλικού των εντεροϊών έγινε με RT-PCR. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για αποκλεισμό λοίμωξης από αδενοϊό, παρβοϊό, ιό του απλού έρπητα (HSV), CMV, EBV καθώς και ερπητοϊούς 6, 7, 8, με αναζήτηση αντισωμάτων ή με τη μέθοδο PCR σε δείγματα αίματος ή ENY. Επίσης, με τον ανάλογο εργαστηριακό έλεγχο αποκλείστηκαν βακτηριδιακές και μυκητιασικές λοιμώξεις.

RT-PCR ΓΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΝΤΕΡΟΪΟΥ

Εκχύλιση ολικού RNA από τα κλινικά δείγματα έγινε με το σύστημα ToTALLY RNA (Ambion Inc, TX, USA). Η ανίχνευση του RNA των εντεροϊών έγινε με τη μέθοδο nested RT-PCR, η οποία πολλαπλασιάζει τμήμα της συντηρημένης περιοχής 5'-UTR του γονιδιώματος των εντεροϊών¹⁴. Η πρώτη φάση της nested RT-PCR, η οποία περιλαμβάνει την ανάστροφη μεταγραφή και τον πρώτο πολλαπλασιασμό, έγινε με το σύστημα Reverse-IT One-Step RT-PCR (Abgene, UK). Η δεύτερη φάση πολλαπλασιασμού έγινε άμεσα σε παραγόμενο cDNA με τη χρήση της Thermoprime Plus DNA πολυμεράσης και του συμπλέγματος των dNTP (Abgene).

Κατά τη διάρκεια του εργαστηριακού ελέγχου ελήφθησαν όλες οι προφυλάξεις για αποφυγή επιμόλυνσης, ενώ παράλληλα χρησιμοποιήθηκαν γνωστά θετικά και αρνητικά RNA δείγματα. Από κάθε δείγμα έγινε εκχύλιση του γενετικού υλικού δύο φορές.

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΟΣ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ (IFA)

Τομές παραφίνης από τη βιοψία εντέρου και γαστρικού βλεννογόνου χρησιμοποιήθηκαν για ανίχνευση αντιγόνου εντεροϊών. Η ανίχνευση έγινε με ανοσοϊστοχημεία και χρησιμοποιήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα (Clone 5-D8/1, DAKO A/S, Denmark), που ανιχνεύουν το αντιγόνο της Ν-τελικής περιοχής της καψιδικής πρωτεΐνης VP1, συντηρημένης στο γονιδίωμα των εντεροϊών.

ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΟΡΟΤΥΠΟΥ ΜΕ ΕΜΜΕΣΟ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟ (IFA)

Προκειμένου να γίνει τυποποίηση του στελέχους του εντεροϊού έγινε ειδική ανίχνευση του αντιγόνου του ορότυπου του ιού coxsackie B3 με τη μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού. Χρησιμοποιήθηκαν ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα MAB948 κατά του ιού coxsackie B3, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Chemicon International, Temecula, CA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο λόγω λοίμωξης από εντεροϊό παρουσίασαν τρία παιδιά με αιματολογική κακοήθεια (2 αγόρια και 1 κορίτσι), ηλικίας 11-18 χρονών (μέση ηλικία 14.3 έτη). Η επίπτωση του ΑΣ ήταν 5.3% των τεκμηριωμένων λοιμώξεων με εντεροϊό.

1η Περίπτωση: Αγόρι, ηλικίας 18 ετών, με κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια και νόσο Hodgkin σε ύφεση. Τρία χρόνια μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, προσήλθε στο νοσοκομείο με χαμηλό πυρετό (37.8°C) από 10ημέρου και ήπια προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, δίνοντας την κλινική εικόνα κοινής ιογενούς λοίμωξης. Στη συνέχεια παρουσίασε υψηλό πυρετό, προσβολή του γαστρεντερικού (έμετοι, διάρροιες), χολοστατικό ίκτερο και ηπατομεγαλία. Ο κλινικός, εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος ήταν αρνητικός για λέμφωμα.

Λόγω της συμμετοχής του γαστρεντερικού συστήματος πραγματοποιήθηκε γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση. Στην οστεομυελική βιοψία και το μυελόγραμμα, παρατηρήθηκαν αρκετά άτυπα λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα με αιμοφαγοκυττάρωση, χωρίς ένδειξη κακοήθειας, στοιχείο που έθεσε τη διάγνωση ΑΣ. Η κλινική εικόνα του ασθενούς (κατά την αρχική και τη μεταγενέστερη φάση της νόσου), καθώς και τα εργαστηριακά ευρήματα συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Η λοίμωξη από εντεροϊό τεκμηριώθηκε με ανεύρεση του γονιδιώματος του ιού με RT-PCR σε δείγματα αίματος, φαρυγγικού επιχρίσματος, ούρων και κοπράνων. Η οστεομυελική βιοψία ήταν επίσης θετική για εντεροϊό. Στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου και του εντέρου ανιχνεύθηκε αντιγόνο του εντεροϊού με ανοσοϊστοχημεία, ενώ ταυτοποιήθηκε ο ιός coxsackie B3 με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού.

Η λοίμωξη του ασθενούς οφειλόταν σε ενδοοικογενειακή μετάδοση του εντεροϊού. Προηγήθηκε λοίμωξη της γιαγιάς του, η οποία είχε την ίδια κλινική προβολή με τον ασθενή. Στην περίπτωση της γιαγιάς ανιχνεύθηκε εντεροϊός σε δείγμα αίματος με RT-PCR. Ακολούθησε νουκλεοτιδική ανάλυση η οποία τεκμηρίωσε την ύπαρξη ιού coxsackie B3.

Το ΑΣ εξελίχθηκε σε πολυοργανική ανεπάρκεια και στον ασθενή χορηγήθηκε θεραπεία με χαμηλή δόση γ-σφαιρίνης ενδοφλεβίως (400 mg/kg, εφ'άπαξ). Επίσης, χορηγήθηκε ειδική αντιϊκή θεραπεία με pleconaril (Viropharma, Inco, Exton, PA), από του στόματος, 5 mg/kg/δόση, 3 φορές/ημέρα για

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΣ ΛΟΓΩ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΝΤΕΡΟΙΟ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

	Βιβλιογραφία/ αριθμός ασθενών	Ηλικία στη διάγνωση/ Φύλο	Υποκείμενη νόσος	Θεραπεία	Έκβαση	Γεωγραφική κατανομή
1.	Chen et al 2004 2 ασθενείς	1.4 έτη/ Θ 6.4 έτη/ Θ	Καμία-υγιής	IVIG, ΣΤ, ET	K	Ασία
2.	Heaton et al 1985 1 ασθενής	12 έτη/ Θ	Νεανική αρθρίτιδα	KΘ	B	Ευρώπη
3.	Barre et al 1998 1 ασθενής	3 ημέρες	Καμία-υγιής Εντεροϊός σε νεογνό		B	Ευρώπη
4.	Letsas et al 2006 1 ασθενής	17 έτη/A	Καμία-υγιής	IVIG	B	Ευρώπη
5.	Imashuku et al 2005 4 ασθενείς	<6 μήνες	Καμία-υγιής Εντεροϊός σε νεογνό	IVIG, ΣΤ	B	Ασία

Θ: θήλεα, Α: άρρεν, Κ: κατέληξε; Β: βελτίωση, IVIG: ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη;, ΣΤ: στεροειδή, ET : ετοποσίδη, ΚΘ: κυτταροτοξική θεραπεία

10 ημέρες. Ο ασθενής παρουσίασε αρνητική RT-PCR για εντεροϊό 24 ώρες μετά το τέλος της θεραπείας με pleconaril. Παρόλα αυτά, κατέληξε λόγω της ήδη εγκατεστημένης πολυοργανικής ανεπάρκειας, ως αποτέλεσμα του ΑΣ. Η γιαγιά του ασθενούς κατέληξε επίσης λόγω της λοίμωξης από τον εντεροϊό.

2η Περίπτωση: Κορίτσι, ηλικίας 11 ετών, με μη-Hodgkin λέμφωμα σε ύφεση. Έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας προσήλθε στο νοσοκομείο με χαμηλό πυρετό από 10ημέρου και διάρροια. Στη συνέχεια, παρουσίασε υψηλό πυρετό, κοιλιακό άλγος, επίταση των διαρροϊκών κενώσεων, ηπατοσπληνομεγαλία και προοδευτική ηπατική ανεπάρκεια. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς συνοψίζεται στον πίνακα 2.

Η πιστοποίηση της λοίμωξης από εντεροϊό έγινε με RT-PCR σε δείγματα αίματος, φαρυγγικού επιχρίσματος, ούρων, κοπράνων και μυελού των οστών της ασθενούς. Θετικές για εντεροϊό ήταν και οι βιοψίες πυλωρικού άντρου και εντέρου. Ιός coxsackie B3 ανιχνεύθηκε με τη μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού.

Σε τρία μέλη της οικογένειας προηγήθηκε πυρετός και ήπια προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος, αλλά αρνήθηκαν να υποβληθούν σε έλεγχο, γι' αυτό δεν ήταν εφικτή η τεκμηρίωση ενδοοικογενειακής μετάδοσης.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ασθενούς περιελάμβανε χαμηλή δόση γ-σφαιρίνης ενδοφλεβίως (400 mg/kg, εφ'άπαξ) και pleconaril, όπως στην περίπτωση 1. Η ασθενής παρουσίασε μείωση του ιϊκού φορτίου και ασθενώς θετική RT-PCR για εντεροϊό την τρίτη ημέρα της θεραπείας με pleconaril, κατέληξε όμως πριν ολοκληρώσει τη θεραπεία, λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση του pleconaril, στις περιπτώσεις 1 και 2, έγινε κατόπιν γραπτής συγκατάθεσης των γονέων των ασθενών και κατόπιν έγκρισης από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας.

Περίπτωση 3η: Αγόρι, ηλικίας 14 ετών, με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), 3 μήνες μετά το τέ-

λος της χημειοθεραπείας αναφέρεται ότι παρουσίασε χαμηλό πυρετό για 10 ημέρες και πανκυτταροπενία, ως εξωνοσοκομειακός ασθενής. Όταν προσήλθε στο νοσοκομείο διερευνήθηκε άμεσα η πιθανότητα ΑΣ, ελήφθη ο ανάλογος εργαστηριακός έλεγχος και ο ασθενής έλαβε αμέσως υψηλή δόση γ-σφαιρίνης ενδοφλεβίως (400 mg/kg/ημέρα, για 5 ημέρες, συνολικά 2 gr/kg), πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της λοίμωξης από εντεροϊό με RT-PCR. Δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση της κλινικής του εικόνας, ούτε των εργαστηριακών ευρημάτων. Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Στη συνέχεια, ο ασθενής παρουσίασε επεισόδιο τονικοκλωνικών σπασμών, ενώ η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο ασθενής παρουσίασε αργότερα διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία, βραδυκαρδία) και νοσηλεύθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Κατά τη νοσηλεία του στη ΜΕΘ εμφάνισε κοιλιακές έκτακτες συστολές και κατέληξε λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής.

Η λοίμωξη από εντεροϊό πιστοποιήθηκε με RT-PCR σε δείγμα αίματος, ενώ το ENY ήταν αρνητικό για εντεροϊό. Η νουκλεοτιδική ανάλυση του γενετικού υλικού των εντεροϊών τεκμηρίωσε το στέλεχος του εντεροϊού, το οποίο ήταν coxsackie B3.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι πρώτες περιγραφές του ΑΣ έγιναν το 1979 και αφορούσαν ανοσοκατασταλμένους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού¹⁵. Η εξέλιξη της νόσου είναι συνήθως κεραυνοβόλος. Το ποσοστό θνητότητας είναι 40%, ενώ σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς περίπου 20%^{4,16}.

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια HLH 1991 για τη διάγνωση του ΑΣ, τα οποία αναφέρονται στον πίνακα 1. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Histiocyte Society υπάρχει και αναθεωρημένη έκδοση των κριτηρίων διάγνωσης του ΑΣ, HLH 2004. Στα κριτήρια HLH 2004, προστίθεται 1) η απουσία ή χαμηλή δραστηριότητα των κυττάρων NK και 2) τα υψηλά επίπεδα sIL-2r17.

Το ΑΣ σπάνια οφείλεται σε λοίμωξη από εντεροϊό. Στην αγγλική βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο 9 περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΑΣ λόγω λοίμωξης από εντεροϊό σε παιδιατρικό πληθυσμό, πέντε από τις οποίες σε νεογνά και 4 σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (πίνακας 3)^{9,10,18-21}. Περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΑΣ με υποκείμενη κακοήθεια δεν αναφέρονται στην αγγλική βιβλιογραφία, εκτός από τις 3 αυτές περιπτώσεις των ασθενών μας, που δημοσιεύθηκαν σε δύο προηγούμενες μελέτες μας^{10,22}. Οι τρεις ασθενείς είχαν θανα-

τηφόρο έκβαση²².

Στις επιπλοκές του ΑΣ συμπεριλαμβάνονται η ηπατική και η νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές της ημικτότητας του αίματος, ενώ συχνά αναφέρεται ότι το ΑΣ μπορεί να μεταπέσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια^{23,24}.

Η αιτιολογική σχέση μεταξύ ΑΣ και πολυοργανικής ανεπάρκειας δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι υπάρχουν αρκετά κοινά στοιχεία που συνδέουν τις δύο καταστάσεις. Το ΑΣ και η πολυοργανική ανεπάρκεια προκαλούνται από το ίδιο εκλυτικό αίτιο, δηλαδή κάποια λοίμωξη από βακτηρίδιο ή ιό²². Η μελέτη της παθοφυσιολογίας των δύο καταστάσεων αποδεικνύει ότι οι ίδιες κυτοκίνες συμμετέχουν και στις δύο περιπτώσεις²⁵. Τέλος, όπως φαίνεται κυρίως στα παιδιά, το ΑΣ εμφανίζεται και υποχωρεί ταυτόχρονα με την πολυοργανική ανεπάρκεια²³. Τα επιδημιολογικά στοιχεία αλλά και οι ομοιότητες στον παθογενετικό μηχανισμό υποδηλώνουν ότι πιθανότατα το ΑΣ και η πολυοργανική ανεπάρκεια αποτελούν δύο διαφορετικά πρόσωπα της ίδιας οντότητας.

Λόγω της σοβαρότητας της κλινικής εικόνας αλλά και της κακής έκβασης του ΑΣ δύο σημαντικά ερωτηματικά προκύπτουν, ως προς την αντιμετώπισή του: α) ποια πρέπει να είναι η θεραπευτική προσέγγιση του ΑΣ και β) πότε πρέπει να αρχίζει η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής.

Αποτελεσματικότερη φαίνεται να είναι η χορήγηση γ-σφαιρίνης σε παιδιά με ΑΣ²⁶. Ο μηχανισμός δράσης της γ-σφαιρίνης έγκειται στον αποκλεισμό των Fc υποδοχέων του μονοκυτταρικού συστήματος, στην εξουδετέρωση των αυτοαντισωμάτων από αντιϊδιοτυπικά αντισώματα, στη μείωση του αριθμού αλλά και της δραστηριότητας των υποπληθυσμών των T-λεμφοκυττάρων, καθώς και στη μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών^{25,27}. Φαίνεται δηλαδή ότι η χορήγηση της γ-σφαιρίνης μπορεί να βελτιώσει την κυτταρική ανοσία και τελικά να αναστείλει την ιστική βλάβη που προκαλείται από τον ιό²⁶.

Σε περιπτώσεις ΑΣ λόγω λοίμωξης από εντεροϊό, μπορεί επίσης να χορηγηθεί το pleconaril, ένα σχετικά νέο αντιϊκό φάρμακο. Το pleconaril ενσωματώνεται στο καψίδιο του πικονοϊού και εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό του αναστέλλοντας τη διαδικασία εξάπλωσης και την προσκόλληση του ιού στους υποδοχείς του κυττάρου ξενιστή^{28,29}. Δεν αναφέρονται σημαντικές παρενέργειες του φαρμάκου. Είναι αποτελεσματικό σε σοβαρές λοιμώξεις από εντεροϊό, σε νεογνά, σε παιδιά με χρόνια μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, καθώς και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Όμως, δεν μπορεί να αναστρέψει την ήδη εγκατεστημένη ιστική καταστροφή, γι' αυτό θεωρείται ότι έχει ήπια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που βρίσκονται σε στάδιο πολυοργανικής ανεπάρκειας²⁸⁻³⁰.

Έντονος προβληματισμός υπάρχει και ως προς το χρόνο έναρξης της θεραπείας, διότι συνήθως όταν τεθεί η διάγνωση ή ξεκινήσει η θεραπευτική αγωγή, η ιστική καταστροφή έχει ήδη αρχίσει. Εκφράζεται η άποψη ότι εάν η θεραπευτική αγωγή αρχίσει από τη στιγμή που υπάρξει υπόνοια ΑΣ, δηλαδή πριν την εκδήλωση μη αναστρέψιμων ιστικών βλαβών, τότε ίσως να βελτιωθεί σημαντικά η έκβαση των ασθενών με ΑΣ.

Στην παρούσα μελέτη, οι δύο πρώτοι ασθενείς παρουσίασαν αρχικά μη ειδικές κλινικές εκδηλώσεις και αντιμετωπίστηκαν, αφού τέθηκε η διάγνωση του ΑΣ και πιστοποιήθηκε η λοίμωξη από εντεροϊό. Και στις δύο περιπτώσεις, το ΑΣ εξελίχθηκε σε πολυοργανική ανεπάρκεια και οι ασθενείς κατέληξαν παρά τη θεραπευτική παρέμβαση. Ο τρίτος ασθενής αντιμετωπίστηκε άμεσα, με την είσοδό του στο νοσοκομείο, αφού τέθηκε πιο γρήγορα η υπόνοια ΑΣ, λόγω της πανκυτταροπενίας που παρουσίαζε ως εξωνοσοκομειακός ασθενής. Η κλινικοεργαστηριακή του εικόνα δεν παρουσίασε επιδείνωση. Παρόλα αυτά, ο ασθενής κατέληξε λόγω κοιλιακής μαργαρυγής, εκδήλωσης που οφειλόταν άμεσα στον ιό coxsackie B3.

Η μη επιδείνωση του ΑΣ στον τρίτο ασθενή και η αποφυγή μετάβασης σε πολυοργανική ανεπάρκεια ενδεχομένως να οφείλεται στην έγκαιρη χορήγηση υψηλής δόσης γ-σφαιρίνης. Αν και δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα από τη μη επιδείνωση ενός ασθενούς, εντούτοις αξίζει να επισημανθεί και να χρησιμοποιηθεί ευρύτερα η χορήγηση υψηλής δόσης γ-σφαιρίνης, ως θεραπευτική αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς ΑΣ. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες και σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότερης θεραπευτικής παρέμβασης και τη διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης στεροειδών είναι υπό συζήτηση.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με κλινική εικόνα ιογενούς συνδρόμου, με εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας ή με ανεξήγητη πανκυτταροπενία, πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη ΑΣ. Ακόμη επί υπόνοιας δευτεροπαθούς ΑΣ λόγω υποκείμενης νόσου, ενδεχομένως να είναι αποτελεσματική η άμεση έναρξη θεραπείας με υψηλή δόση γ-σφαιρίνης. Η έγκαιρη θεραπευτική προσέγγιση του ΑΣ πιθανόν να αποτρέψει σε σημαντικό βαθμό την εκδήλωση πολυοργανικής ανεπάρκειας και να συντελέσει σημαντικά στη βελτίωση της έκβασης της νόσου.

Hemophagocytic syndrome due to enterovirus in children with malignancy and literature review

Katsibardi K, Moschovi MA, Theodoridou M, Spanakis N, Kalabalikis P, Tsakris A, Tzortzatou-Stathopoulou F
(*Ann Clin Paediatr* 2008, 55(4):364-371)

Hemophagocytic syndrome (HS) is a primary or secondary immune disorder, leading to activation of the cellular immune response, activation of T-lymphocytes and macrophages, as well as, production of inflammatory cytokines. HS may be primary, as in the malignant familial form, or secondary to an insult such as an infectious process.

Secondary HS due to enterovirus is a rare entity in childhood. In the present study, three cases of secondary HS due to enterovirus are documented in University Hematology-Oncology Pediatric unit, within the period 6/2000-6/2006. During this period, 56 patients had documented enteroviral infection.

Diagnosis of HS was confirmed by bone marrow aspiration and biopsy. Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and immunohistochemistry were performed in order to detect the enterovirus, while the type of enterovirus was specified by indirect immunofluorescence assay. At the early phase of the disease, patients mainly presented persistent unexplained fever of low grade and pancytopenia. At the late phase, patients had high fever, diarrhea weight loss, hepatosplenomegaly and hepatic dysfunction. Patients were treated with intravenous immunoglobulin and pleconaril, a specific antiviral agent. The outcome was fatal in all three cases. Two patients succumbed to multiorgan failure, while one patient succumbed to ventricular fibrillation.

HS should always be included in the differential diagnosis of persistent fever of unknown origin or a viral syndrome. HS usually has poor prognosis and leads to irreversible tissue complications. Thus, early diagnosis and prompt therapeutic intervention may improve patients' outcome.

Keywords: *hemophagocytic syndrome, enterovirus, childhood malignancy, treatment, immunoglobulin.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18:29-33.
2. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114:761-769.

3. Ν. Μασσανιώτης, Θ. Καρπάθιος και συν. Παιδιατρική 1ος τόμος, σελ 39. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας; 1995.
4. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130:352-357.
5. Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54:2968-72.
6. Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Hematol* 2000; 13:163-178.
7. Sekigawa I, Suzuki J, Nawata M, Ikeda K, Koike M, Iida N, et al. Hemophagocytosis in autoimmune disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:333-338.
8. Takahashi N, Chubachi A, Kume M, Hatano Y, Komatsuda A, Bawabata Y, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol* 2001; 74:209-213.
9. Heaton DC, Moller PW. Still's disease associated with Cocksackie infection and haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:341-344.
10. Moschovi AM, Katsibardi K, Theodoridou M, Michos AG, Tsakris A, Spanakis N, et al. Enteroviral infections in children with malignancy; a 5-year study in a single Institution. *J Infect* 2007; 54:387-92.
11. Close P, Friedman D, Uri A. Viral-associated hemophagocytic syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18:119-122.
12. Takeola Y, Hino M, Nishi S, Koh KR, Yamane T, Ohta K, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome due to rubella virus and varicella-zoster virus dual infection in patients with adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2001; 80:361-364.
13. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan S. Hemophagocytic syndrome in children: An important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001; 36:306-312.
14. Read SJ, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 1999; 3:1352-5.
15. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44:993-1002.
16. Close P, Friedman D, Uri A. Viral-associated hemophagocytic syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18:119-122.
17. Henter JI, Horner AC, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. Review. HLH-2004. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
18. Barre V, Marret S, Mendel I, Lesesve JF, Fessard CI. Enterovirus-associated haemophagocytic syndrome in a neonate. *Acta Paediatr* 1998; 87:469-471.
19. Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, Hung IJ, Jang CP, Chang LY, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:157-163.
20. Imashuku S, Ueda I, Teramura T, Mori K, Morimoto A, Sako M, et al. Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients. *Eur J Pediatr* 2005; 164:315-329.
21. Letsas KP, Filippatos GS, Delimpasi S, Spanakis N, Kounas SP, Efremidis M, et al. Enterovirus-induced fulminant myocarditis and hemophagocytic syndrome. *J Infect* 2007; 54:75-77.
22. Katsibardi K, Moschovi AM, Theodoridou M, Spanakis N, Kalabalikis P, Tsakris A, et al. Enterovirus-associated hemophagocytic syndrome in children with malignancy: report of three cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2007; [Epub ahead of print].
23. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:3341-3345.
24. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:51-54.
25. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15:92-98.
26. Freeman B, Rathore MH, Salman E, Joyce MJ, Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:479-481.
27. Ν. Μασσανιώτης, Θ. Καρπάθιος και συν. Παιδιατρική 1ος τόμος, σελ 108. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 1995.
28. Rotbart HA, Webster D. Treatment of potentially life-threatening Enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001; 32:228-35.
29. Rotbart HA. Antiviral therapy for enteroviral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:632-633.
30. Webster D. The potential use of anti-enteroviral drugs in the immunocompromised. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:625-629.