

# Ελονοσία

## Ελονοσία

Η ελονοσία είναι μια λοιμώδης νόσος, η οποία διαδράμει με υφέσεις και εξάρσεις και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα πυρετό, έντονα ρίγη, μεγάλη κακουχία, διόγκωση του σπλήνα και αναιμία.

Η ελονοσία είναι μια από τις πλέον διαδεδομένες λοιμώδεις νόσους σε ολόκληρο τον κόσμο. Απαντάται σαν ενδημική ή επιδημική μορφή σε μεγάλες περιοχές της Αφρικής, της Ασίας και της Νότιας Αμερικής ή σαν μεμονωμένα κρούσματα, κυρίως σε ταξιδιώτες που επιστρέφουν από τις ενδημικές περιοχές.

### Αιτιολογία

Τέσσερα είδη πλασμοδίων ενοχοποιούνται για την πρόκληση της νόσου στον άνθρωπό: Το *Plasmodium falciparum*, το *Plasmodium vivax*, το *Plasmodium ovale* και το *Plasmodium malariae*. Από τα τέσσερα αυτά είδη, το *Plasmodium falciparum* προκαλεί λοιμώξεις, οι οποίες, αν δεν διαγνωστούν και θεραπευτούν έγκαιρα, είναι δυνατόν να οδηγήσουν στο θάνατο. Επίσης το στέλεχος αυτό των πλασμοδίων, αρκετά συχνά, είναι ανθεκτικό σε ορισμένα ανθελονοσιακά φάρμακα.

### Ιστορία

Η νόσος διεθνώς ονομάζεται malaria. Το όνομα αυτό πιθανόν προέρχεται από τις ιταλικές λέξεις mala aria (= κακός αέρας), γιατί η νόσος αποδιδόταν στο βρώμιχο αέρα των βάλτοτοπων.

Η νόσος είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων και στον Ιπποκράτη οφείλονται οι όροι “τριταίος και τεταρταίος πυρετός”.

Ιστορικοί σταθμοί στην ιστορία της νόσου είναι:

1600 μ.Χ. Αναγνωρίζεται η θεραπευτική δράση της κινίνης

1880 μ.Χ. Ο Charles Laveran αναγνωρίζει το πρωτόζωο σε επιχρίσματα αίματος.

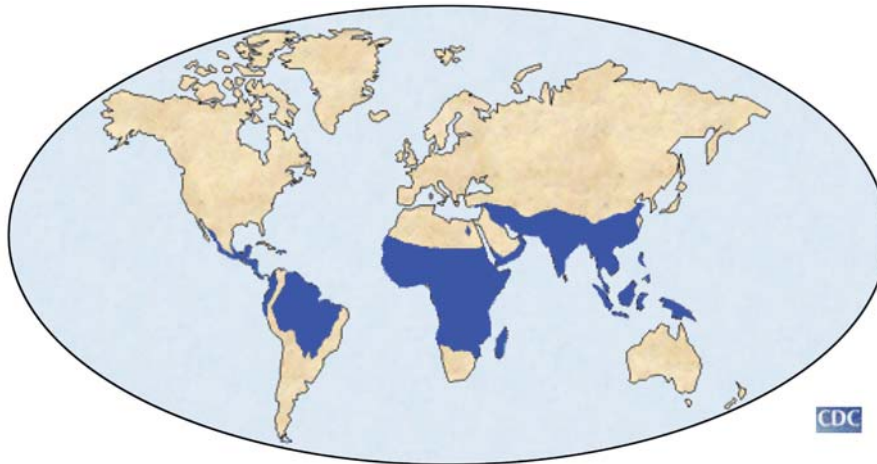
Ο ρόλος των ανωφελών κωνώπων στη διασπορά της νόσου αναφέρθηκε από τον Sir Patrick Manson και οι γνώσεις μας σχετικά με τον κύκλο ζωής των πλασμοδίων ολοκληρώθηκαν μόλις το 1948, όταν οι Shortt, Garnham, Bray και άλλοι, μελέτησαν και αναγνώρισαν την ύπαρξη και προερυθροκυτταρικής φάσης του πλασμοδίου μέσα στον άνθρωπο.

### Επιδημιολογία

Η ελονοσία απαντάται υπό ενδημική μορφή στην Αφρική, στην Ασία, στην Κεντρική και Νότια Αμερική (εικ. 1), σε περιοχές με υψηλές θερμοκρασίες, υγρό κλίμα και πολλά στάσιμα νερά, προϋποθέσεις ευνοϊκές για την εγκατάσταση και τον πολλαπλασιασμό των ανωφελών κωνώπων.

Μεμονωμένα κρούσματα ελονοσίας απαντώνται σε όλα τα μέρη της γης. Υπολογίζεται ότι περίπου 30.000 Αμερικανοί και Ευρωπαίοι νοσούν κάθε χρόνο, μετά από ταξίδια σε ενδημικές περιοχές. Στις περιπτώσεις της “εισαγόμενης” ελονοσίας η διάγνωση καθυστερεί σημαντικά, εξαιτίας της μη ευαισθητοποίησης των γιατρών σχετικά με τη νόσο, με αποτέλεσμα δυσάρεστα αποτελέσματα στην έκβασή της. Έχει υπολογιστεί ότι για λοίμωξη από *Plasmodium falciparum*, η καθυστέρηση στη διάγνωση ανέρχεται σε 7,6 ημέρες.

Από τη νόσο προσβάλλονται κάθε χρόνο περίπου 270.000.000 άνθρωποι και από αυτούς 1.000.000 με 2.000.000 πεθαίνουν.



Εικόνα 1. Γεωγραφική κατανομή της ελονοσίας.

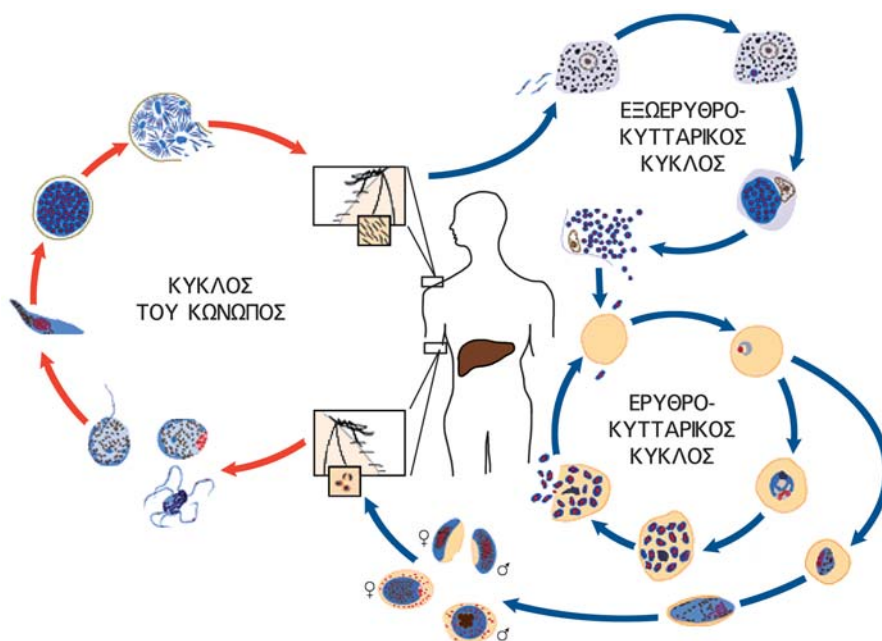
### Κύκλος ζωής

Τα πλασμώδια πολλαπλασιάζονται και αναπαράγονται σεξουαλικά μέσα στο θηλυκό κώνωπα του γένους *anopheles*. Η μετάδοση της νόσου στον άνθρωπο γίνεται μετά από δήξη του θηλυκού κώνωπα, ο οποίος χρειάζεται να απομυζήσει αίμα για την ανάπτυξη των ωαρίων του.

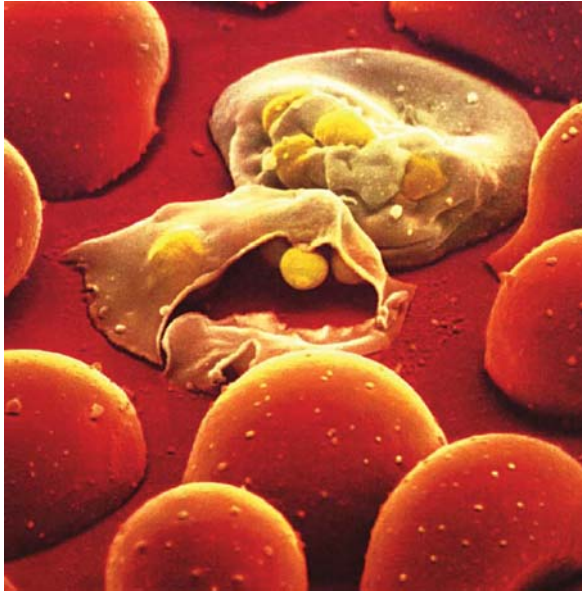
Για τον κύκλο ζωής των πλασμωδίων (εικ. 2) χρειάζονται δύο ξενιστές: ένας διάμεσος ξενι-

στής (κώνωπας) και ένας τελικός ξενιστής (άνθρωπος), μέσα στους οργανισμούς των οποίων εξελίσσονται οι διάφορες μεταμορφώσεις τους.

Ο θηλυκός κώνωπας, μαζί με το αίμα, προσλαμβάνει τα γαμετοκύτταρα των πλασμωδίων. Τα γαμετοκύτταρα δεν αντιγράφονται μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ γονιμοποιούνται και αντιγράφονται μέσα στον εντερικό σωλήνα του ανωφελούς κώνωπα. Οι προερχόμενοι από τη



Εικόνα 2. Ο επιδημιολογικός κύκλος των πλασμιδίων.



Εικόνα 3. Αποικισμένα με πλασμοδία ερυθρά.

γονιμοποίηση *σποροζωίτες* μεταναστεύουν στους σιελογόνους αδένες του κώνωπα, θέση από την οποία μολύνουν τον άνθρωπο, όταν αυτός δηχθεί από τον ανωφελή κώνωπα, οπότε και αρχίζει ο δεύτερος κύκλος ζωής των πλασμοδίων.

Μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό τα πλασμοδία εξελίσσονται σε δύο φάσεις, την εξωερυθροκυτταρική και την ερυθροκυτταρική.

Η *εξωερυθροκυτταρική φάση* αρχίζει με την είσοδο των πλασμοδίων στην αιματική κυκλοφορία, με την οποία μεταφέρονται στο ήπαρ και εγκαθίστανται στα ηπατικά κύτταρα. Εκεί αναπαράγονται και πολλαπλασιάζονται εξελισσόμενα σε *μεροζωίτες*. Τα αποικισμένα ηπατικά κύτταρα ρήγνυνται και οι μεροζωίτες απελευθερώνονται και εισέρχονται κατά χιλιάδες στην αιματική κυκλοφορία. Εκεί εισέρχονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και αρχίζει η δεύτερη φάση εξέλιξης και πολλαπλασιασμού τους (ερυθροκυτταρική φάση).

Στην *ερυθροκυτταρική φάση* οι μεροζωίτες ωριμάζουν μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και δημιουργούν μια νέα γενιά μεροζωιτών. Τα αποικισμένα ερυθρά (εικ. 3) ρήγνυνται και οι απελευθερούμενοι μεροζωίτες εισέρχονται σε άλλα ερυθρά.

Τα στελέχη του *Plasmodium falciparum* μολύνουν όλα τα ερυθρά, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, ενώ τα υπόλοιπα στελέχη των πλασμοδίων

μολύνουν συνήθως τις νεαρές μόνο μορφές των ερυθρών (δικτυερυθροκύτταρα). Για το λόγο αυτό η παρασιταϊμία από *P. falciparum* είναι μεγάλη και η κλινική εικόνα βαριά.

Η φυσική μετάδοση της νόσου απαιτεί και την ύπαρξη ενός σεξουαλικού τρόπου αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια της ερυθροκυτταρικής φάσης. Δέκα περίπου ημέρες μετά την έναρξη της παρασιταϊμίας εμφανίζονται στην κυκλοφορία ώριμα άρρενα και θηλυκά γαμετοκύτταρα. Τα γαμετοκύτταρα δεν είναι λοιμογόνα για τον άνθρωπο, αλλά προσλαμβάνονται από τον ανωφελή κώνωπα κλείνουν τον κύκλο ζωής των πλασμοδίων.

Στις περιπτώσεις που η λοίμωξη οφείλεται σε *P. vivax* ή σε *P. ovale*, ορισμένα ηπατικά παράσιτα μετατρέπονται σε μεροζωίτες και εισέρχονται στην κυκλοφορία, ενώ άλλα παραμένουν, σε λανθάνουσα κατάσταση. Αυτά ονομάζονται *υπνοζωίτες*. Ένα σημαντικό ποσοστό των υπνοζωιτών ωριμάζει και εξελίσσεται σε μεροζωίτες, μήνες ή και χρόνια και αυτοί ευθύνονται για τις υποτροπές της νόσου.

Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο είναι ότι στην επιφάνεια των ερυθρών που έχουν μολυνθεί από *P. falciparum*, αναπτύσσονται προσεκβολές, με τις οποίες τα παρασιτισμένα ερυθρά, με τη βοήθεια συγκολλητινών, προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων πολλών οργάνων, προκαλώντας αποφράξεις και ισχαιμία των οργάνων αυτών. Επιπλέον, η προσκόλληση αυτή τα προστατεύει από την καταστροφή τους από τα κύτταρα του Δ.Ε.Σ.

### Παθογένεια

Η νόσος του ανθρώπου οφείλεται στον παρασιτισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η δυνατότητα των πλασμοδίων να προσκολλώνται και να εισέρχονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν είναι σαφώς κατανοητή. Φαίνεται ότι ένα κλάσμα μυοσίνης, το Pfmyo-A παρέχει αυτή τη δυνατότητα.

Η εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου αρχίζει μετά από την απελευθέρωση των ηπατικών μεροζωιτών προς τη συστηματική κυκλοφορία. Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από:

1. Το είδος του πλασμοδίου.
2. Την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.
3. Τον αριθμό των παρασιτισμένων ερυθρών.

**Το είδος του παράσιτου.** Οι λοιμώξεις από *P. falciparum* είναι οξείες, βαριές και συχνά θανατηφόρες (*κακοήθης ελονοσία*), ενώ αντίθετα οι λοιμώξεις από τα άλλα στελέχη προκαλούν ηπιότερα συμπτώματα (*καλοήθης ελονοσία*) και ευθύνονται για τις χρόνιες και υποτροπιάζουσες μορφές της νόσου.

Η διαφορά αυτή στην έκφραση της κλινικής εικόνας ερμηνεύεται από τη διαφορά στην ένταση της παρασιταϊμίας.

**Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.** Πλήρης ανοσία στη νόσο δεν αναπτύσσεται. Η έκφραση της μερικής ίσως ανοσίας επηρεάζεται ευνοϊκά από δύο προστατευτικούς μηχανισμούς: Από την ανάπτυξη μερικής ανοσίας ή ημιανοσίας και από την ύπαρξη ορισμένων παθολογικών καταστάσεων, τόσο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όσο και της αιμοσφαιρίνης.

Η ημιανοσία αναπτύσσεται σχεδόν αποκλειστικά σε κατοίκους ενδημικών περιοχών. Για την ανάπτυξή της απαιτείται να έχουν επανειλημμένα μολυνθεί από ελονοσία οι άνθρωποι τα τελευταία 4-10 χρόνια και μάλιστα οι λοιμώξεις αυτές να οφείλονται σε γενετικά διαφοροποιημένα στελέχη *P. falciparum*. Η μερική ανοσία μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια περιεργητικών περιόδων, κατά τη διάρκεια μιας άλλης σοβαρής νόσου και κατά την εγκυμοσύνη.

Οι παθολογικές καταστάσεις του αίματος που ασκούν ευεργετική επίδραση στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έναντι της ελονοσίας είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η ωοκύττωση, η β-θαλασσαιμία και η έλλειψη της G-6-PD. Οι καταστάσεις αυτές επηρεάζουν την ικανότητα των παρασίτων να προσβάλλουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά και να επιβιώσουν μέσα σε αυτά.

Η απουσία του αντιγόνου duffy από την επιφάνεια των ερυθρών επίσης προσφέρει μερική ανοσία, επειδή το αντιγόνο αυτό λειτουργεί σαν αντιγονοϋποδοχέας για τις χημειοκίνες των μεροζωϊτών.

Η μεγάλη συχνότητα της ελονοσίας στις ίδιες περιοχές μεγάλης συχνότητας συγγενών αιμοσφαιρινοπαθειών επιτρέπει την υπόθεση ότι η ελονοσία ίσως υπήρξε ο κύριος υπεύθυνος για την πρόκληση μεταλλάξεων στο μόριο της αιμοσφαιρίνης.

**Ο αριθμός των παρασιτισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.** Η βαρύτητα της νόσου είναι ανάλογη του αριθμού των παρασιτισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

**Υπερπαρασιταϊμία** χαρακτηρίζεται η κατάσταση εκείνη που ο αριθμός των παρασιτισμένων ερυθρών είναι μεγαλύτερος του 5% του συνόλου των ερυθρών.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι σε ενδημικές περιοχές οι άνθρωποι ανέχονται καλύτερα παρασιταϊμία μεγαλύτερη και από το 30%.

Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου φαίνεται να διαδραματίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως είναι η απόσυρση παρασιτισμένων ερυθρών στην περιφερική κυκλοφορία και οι κυτταροκίνες.

Η προσκόλληση των μολυσμένων από *P. falciparum* ερυθρών στα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας γίνεται με υποδοχείς (thrombospondine, intracellular adhesion molecule I, CD36), οι οποίοι ενεργοποιούνται από τις κυτταροκίνες. Η έκκριση των κυτταροκινών ρυθμίζεται από την αιμοζωΐνη, μια χρωστική που βρέθηκε να παράγεται κατά την πορεία της ελονοσίας. Σε πάσχοντες από ελονοσία οφειλόμενη σε *P. falciparum*, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της αιμοζωΐνης (anti-haemozoin IgM), ενώ στους ίδιους ασθενείς παρατηρήθηκε ελαττωμένη παραγωγή κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα. Αυτή η παραγωγή των αντισωμάτων ερμηνεύει, ως ένα βαθμό τουλάχιστον, τη διαφορά στην ένταση της κλινικής εικόνας σε ασθενείς με παρόμοιο βαθμό παρασιτισμού.

Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της ελονοσίας και ιδιαίτερα ο TNF-α, φαίνεται ότι ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την πρόκληση βαριάς κλινικής εικόνας, καθώς επίσης και για την εμφάνιση ορισμένων από τις επιπλοκές της νόσου, όπως είναι η εγκεφαλική ελονοσία. Αντίθετα, η ιντερφερόνη-γ φαίνεται να ασκεί αντιπαρασιτική δράση έναντι των εξωερυθροκυτταρικών μορφών του παρασίτου.

Η κακή θρέψη τέλος, παρά τις αντίθετες εντυπώσεις που υπάρχουν, δεν αυξάνει την ευαισθησία των ανθρώπων έναντι των πλασμοδίων, όταν όμως υπάρχει, επιβαρύνει την πρόγνωση.

Η παθογένεια των επιμέρους εκδηλώσεων και των επιπλοκών της ελονοσίας ερμηνεύονται, ως ένα βαθμό τουλάχιστον, ως εξής:

**Αναιμία:** Η αναιμία της ελονοσίας είναι νορμόχρωμη και νορμοκυτταρική και επιδεινώνεται όταν αναπτύχθει επιπρόσθετη λοίμωξη, αιμορραγία πεπτικού και κατά την κύηση.

Η κύρια αιτία της αναιμίας είναι η αιμόλυση των παρασιτισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και για το λόγο αυτό είναι βαρύτερη στις περιπτώσεις λοίμωξης από *P. falciparum*. Συχνά όμως η ένταση της αναιμίας είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη από το βαθμό της παρασιταϊμίας. Αυτό είναι μια ισχυρή ένδειξη ότι, εκτός από την αιμόλυση, στην εμφάνιση της αναιμίας συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί. Οι διάφοροι μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί να συμβάλλουν, σε μικρότερο βαθμό, στην ανάπτυξη αναιμίας είναι:

- Η αιμόλυση των μη παρασιτισμένων ερυθρών, που πιθανόν οφείλεται σε αυτοάνοσο αιμολυτικό μηχανισμό
- Η ελαττωμένη παραγωγή αίματος από τον μυελό των οστών, όπου σε εξέταση του μυελού συχνά παρατηρούνται ευρήματα συμβατά με δυσερυθροποίηση
- Η υπερλειτουργία του σπλήνα (υπερσπληνισμός). Η διόγκωση και η υπερλειτουργία του σπλήνα είναι πιο έκδηλα σε χρόνιες υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (υπεραντιδραστική μεγαλοσπληνία ή σύνδρομο τροπικής μεγαλοσπληνίας)
- Η εξάντληση των αποθεμάτων φολικού οξέος
- Η ανάπτυξη συνδρόμου διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Disseminated Intravascular Coagulation – DIC). Σε αρρώστους που έχουν προσβληθεί από *P. falciparum* αναπτύσσεται συχνά μηχανισμός διάχυτης ενδαγγειακής πήξης που ενεργοποιείται από τις θρομβοπλαστίνες, οι οποίες απελευθερώνονται κατά την αιμόλυση, αλλά και από βλάβη του ενδοθηλίου των τριχοειδών, οφειλόμενη στα παρασιτισμένα ερυθρά.

**Ίκτερος:** Ο ίκτερος είναι συχνό εύρημα, ειδικά στους ενήλικες και είναι αιμολυτικού τύπου, χωρίς όμως να αποκλείεται η ανάπτυξη ικτέρου με ηπατικό ή χολοστατικό χαρακτήρα, παρά την απουσία έκδηλης ηπατικής βλάβης.

**Εγκεφαλική ελονοσία:** Είναι η βαρύτερη επιπλοκή της ελονοσίας και συνοδεύεται από θνητότητα που αγγίζει το 20%. Η κύρια αιτία της είναι η απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και οι μικροαιμορραγίες του Κ.Ν.Σ. Άλλοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη εγκεφαλικής ελονοσίας είναι η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και η υπογλυκαιμία, όταν αυτή υπάρχει.

**Νεφρική βλάβη:** Η ελονοσία είναι δυνατόν να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια ολιγοανουρικού τύπου και ανοσυμπλεγματική σπειροματωπάθεια, κυρίως σε λοιμώξεις από *P. malariae*.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια παρατηρείται κυρίως σε ενήλικες και οφείλεται σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και για την εμφάνισή της ενοχοποιούνται η ανοξαιμία του οργάνου εξαιτίας της απόφραξης των μικρών αγγείων, η υπογλυκαιμία, η οποία συχνά συνοδεύει τις βαριές μορφές της νόσου, όπως επίσης και η τοξική επίδραση της αιματίνης, παραγώγου της διάσπασης της αιμοσφαιρίνης, στα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων.

Ο συνδυασμός της βαριάς αιμόλυσης, της αιμοσφαιρινουρίας και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας συνθέτουν μια ιδιαίτερα βαριά κλινική εικόνα, γνωστή σαν “blackwater fever” (πυρετός του μαύρου νερού).

**Υπογλυκαιμία.** Η υπογλυκαιμία, όταν υπάρχει, οφείλεται στο συνδυασμό αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης από το μεγάλο αριθμό των παρασίτων, υπολειμματικής ηπατικής λειτουργίας και ένδειας γλυκογόνου, ειδικά σε αρρώστους που παραμένουν νηστικοί για αρκετές ημέρες.

Η υπογλυκαιμία είναι συχνότερη και πιο έντονη σε αρρώστους που θεραπεύονται με κινίνη, η οποία προκαλεί αυξημένη απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας.

**Υπογλυκαιμικό shock.** Οφείλεται στην αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και την επακόλουθη διαφυγή υγρών στο διάμεσο χώρο.

**Πνευμονικό οίδημα.** Το πνευμονικό οίδημα, όταν εμφανίζεται, δεν είναι αποτέλεσμα καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά οφείλεται σε απόφραξη των αγγείων και επακόλουθη ιστική υποξία.

*Γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές του μυοκαρδίου.* Αίτιό τους είναι η απόφραξη των μικρών αγγείων.

### Κλινική εικόνα

Η νόσος είναι δυνατόν να διαδράμει είτε υπό οξεία είτε υπό χρόνια μορφή.

**Οξεία ελονοσία.** Η περίοδος επώασης της νόσου συνήθως κυμαίνεται από 10 έως 16 ημέρες, αν και ποικίλλει στα διάφορα στελέχη πλασμοδίων.

Η έναρξή της είναι αιφνίδια και χαρακτηρίζεται από πολύ έντονα ρίγη, από υψηλό πυρετό, από έντονη κεφαλαλγία, κυρίως μετωπιαία, και από μυαλγίες.

Ο πυρετός κατά την έναρξη της νόσου είναι συνεχής. Στη συνέχεια εμφανίζει, κατά κανόνα, περιοδικότητα και στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα εμφανίζονται περιοδικά κάθε 48 ή 72 ώρες (*τριταίος, τεταρταίος πυρετός*). Είναι δυνατόν τόσο ο πυρετός, όσο και τα υπόλοιπα συμπτώματα της νόσου να εμφανίζονται σε άτακτα περιοδικά διαστήματα.

Στα ενδιάμεσα των κρίσεων οι άρρωστοι είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ οι κρίσεις της νόσου διαρκούν λιγότερο από 6 ώρες.

Στην κακοήθη ελονοσία από *P. falciparum* τα συμπτώματα είναι πολύ πιο έντονα και παρατεταμένα, η κεφαλαλγία είναι αφόρητη και ο άρρωστος είναι δυνατόν να εκδηλώσει παραλήρημα.

Συνήθη κλινικά ευρήματα είναι η διόγκωση του σπλήνα, η διόγκωση του ήπατος και σε λίγες περιπτώσεις ο ίκτερος.

Διογκωμένος σπλήνας ανευρίσκεται στο 50% των περιπτώσεων και είναι μαλακός, σπάνια υπόσκληρος.

Η διόγκωση του ήπατος δεν είναι συνηθισμένο εύρημα στην οξεία νόσο. Όταν όμως υπάρχει είναι μετρίου βαθμού και το ήπαρ έχει ελαστική σύσταση.

Αν αναπτυχθούν επιπλοκές στη νόσο είναι δυνατόν να εντοπιστούν σημεία αιμορραγικής διάθεσης με πετέχιες στο δέρμα ή αιμορραγίες από το πελτικό σύστημα, oligo-ανουρία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, ταχυσφυγμία και σημεία πνευμονικού οιδήματος.

**Χρόνια ελονοσία.** Στις περιπτώσεις ασθενών

που η νόσος δεν αντιμετωπίστηκε πλήρως φαρμακευτικά και δεν αναπτύχθηκαν επιπλοκές, είναι δυνατόν να αναπτυχθούν αντισώματα και φυσική ανοσία έναντι της νόσου. Η αυτόματη αυτή ίαση είναι δυνατόν να συμβεί μετά από ένα περίπου χρόνο διάρκειας της νόσου.

Στις περιπτώσεις αυτές οι άρρωστοι είναι ασυμπτωματικοί και μοναδικό κλινικό εύρημα, όταν υπάρχει, είναι η διόγκωση του σπλήνα. Κάτω από ορισμένες συνθήκες όμως είναι δυνατόν η νόσος να αναζωπυρωθεί, πολλά χρόνια μετά την οξεία προσβολή.

Ιδιαίτερη επιδημιολογική σημασία έχει η ομάδα αυτή των αρρώστων γιατί είναι δυνατόν να μεταφέρουν τη νόσο σε άλλους ανθρώπους, όταν γίνουν δωρητές αίματος.

### Επιπλοκές

Οι επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως σε αρρώστους που έχουν μολυνθεί από *P. falciparum*.

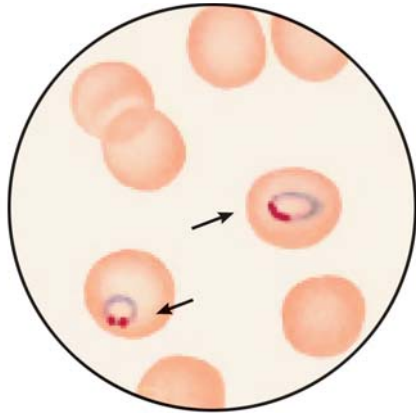
Οι βαρύτερες επιπλοκές είναι το κώμα, η βαριά αιμολυτική αναιμία, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και το οξύ πνευμονικό οίδημα, ιδιαίτερα ανθεκτικό στη θεραπεία.

Σπανιότερες επιπλοκές είναι η ρήξη του σπλήνα (συνηθέστερη σε περιπτώσεις ελονοσίας από *P. vivax*) και η περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια.

### Διάγνωση

Η διάγνωση είναι σχετικά εύκολη στις ενδημικές περιοχές και στις τυπικές περιπτώσεις και τίθεται από την κλινική εικόνα. Σε όλες όμως τις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία της νόσου, αυτή πρέπει να επιβεβαιώνεται και εργαστηριακά. Η επιβεβαίωση επιτυγχάνεται με την αναζήτηση και την ανεύρεση των πλασμοδίων σε παχιά σταγόνα και σε λεπτή επίστρωση του περιφερικού αίματος (εικ. 4). Η εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται αρκετές φορές με μεσοδιαστήματα 6-12 ωρών.

Με την εξέταση του περιφερικού αίματος, εκτός από την επιβεβαίωση της διάγνωσης, γίνεται επίσης και ταυτοποίηση του στελέχους του πλασμοδίου, με βάση τα χαρακτηριστικά του, όπως επίσης και εκτίμηση της βαρύτητας της παραισταιμίας.



**Εικόνα 4.** Παρασιτισμένα ερυθρά σε λεπτή επίστρωση αίματος.

Η έμμεση δοκιμασία φθορίζόντων αντισωμάτων του ορού χρησιμοποιείται κυρίως για την ανεύρεση ασυμπτωματικών φορέων της νόσου, ώστε αυτοί να αποκλείονται από δωρητές αίματος.

### Θεραπεία

Η θεραπεία της ελονοσίας στόχους έχει τόσο την αιτιολογική αντιμετώπιση της νόσου, όσο και τη φροντίδα των συμπτωμάτων και των επιπλοκών της.

Όσον αφορά στην αιτιολογική θεραπεία, πριν από την έναρξή της θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των εξής παραγόντων:

- Ποιο στέλεχος πλασμοδίου προκάλεσε τη λοίμωξη;
- Ποια είναι η ένταση της παρασιταϊμίας;
- Ποια είναι η γεωγραφική περιοχή στην οποία πιθανώς μολύνθηκε ο άρρωστος;
- Ποια είναι η καταγεγραμμένη αντοχή των πλασμοδίων έναντι των διαφόρων ανθελονοσιακών φαρμάκων στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή;
- Ποια είναι η βαρύτητα της κλινικής εικόνας του αρρώστου;

Η έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας πρέπει να είναι άμεση σε λοιμώξεις από *P. falciparum* και σε περιπτώσεις βαριάς παρασιταϊμίας (ποσοστό παρασιτισμένων ερυθρών > 10%).

Η επιλογή του φαρμάκου εξαρτάται από την περιοχή προέλευσης του αρρώστου, δεδομένου ότι σε πολλές περιοχές έχουν αναπτυχθεί ανθεκτικά στελέχη *P. falciparum*.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας μια ελονοσία για να χαρακτηριστεί βαριά πρέπει να έχει ένα ή περισσότερα από τα εξής κριτήρια:

- Εγκεφαλική ελονοσία
- Βαριά νορμοκυτταρική αναιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υπερπαρασαιταιμία
- Πνευμονικό οίδημα
- Υπογλυκαιμία
- Κυκλοφορική ανεπάρκεια
- Αυτόματες αιμορραγίες
- Ευρήματα συνδρόμου διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (Δ.Ε.Π.)
- Υποτροπιάζοντες εγκεφαλικούς σπασμούς
- Βαριά οξέωση
- Αιμοσφαιρινουρία.

Για την αντιμετώπιση ή και την πρόληψη των επιπλοκών, ειδικότερα σε περιπτώσεις βαριάς ελονοσίας, επιβάλλεται η εφαρμογή των παρακάτω μέτρων:

- Χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης 50% bolus και μετά συνεχής χορήγηση διαλυμάτων γλυκόζης 10% για την αντιμετώπιση ή και την πρόληψη της υπογλυκαιμίας
- Ρύθμιση των υγρών και των ηλεκτρολυτών
- Μεταγγίσεις αίματος. Σε περιπτώσεις Δ.Ε.Π. χορηγούνται φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα, παράγοντες πήξης ή και αιμοπετάλια
- Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, όταν εμφανιστεί σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Χορήγηση φουροσεμίδης, όταν υπάρχει πνευμονικό οίδημα ή αιμοσφαιρινουρία
- Αντιβιοτικά ευρέος φάσματος χορηγούνται όταν υπάρχει υποψία δευτεροπαθούς λοίμωξης από μικρόβια
- Βιταμίνη K 10 mg ενδοφλέβια, όταν διαπισωθεί παράταση του χρόνου προθρομβίνης.

Στις περιπτώσεις εμφάνισης εγκεφαλικής ελονοσίας, εκτός από τα παραπάνω, απαιτούνται ορισμένα πρόσθετα μέτρα, όπως είναι:

- Η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου με βάση την κλίμακα της Γλασκόβης
- Η χορήγησης φαινοβαρβιτάλης, 50-200 mg I.V. για την πρόληψη εγκεφαλικών σπασμών. Η δόση είναι δυνατόν να επαναλαμβάνεται μετά από 6 ώρες, με τον περιορισμό να μην

υπερβαίνει τα 600 mg το 24ωρο

- Αν εμφανιστούν σπασμοί χορηγείται διαζεπάμη σε δόση 0,15 mg/Kg ΒΣ με μέγιστη δόση τα 10 mg.

### Φαρμακευτική θεραπεία

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας είναι πολλά. Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα είναι:

**Κινίνη.** Είναι το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της νόσου. Τα τελευταία χρόνια δεν χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα. Έχει εφαρμογή στην αντιμετώπιση της ελονοσίας από *P. falciparum* καθώς επίσης και στη θεραπεία της καλοήθους ελονοσίας.

Στις μη επιπλεγμένες περιπτώσεις χορηγούνται 10 mg/kg ΒΣ άλατος κινίνης από το στόμα, σε συνδυασμό με doxycycline 3 mg/kg ΒΣ ή με clindamycin 10 mg/kg ΒΣ. Η συνολική διάρκεια θεραπείας είναι μία εβδομάδα.

Στις βαριές περιπτώσεις χορηγείται υδροχλωρική κινίνη, 20 mg/kg ΒΣ (maximum 1.400 mg), σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση και σε διάστημα 4 ωρών. Στη συνέχεια χορηγούνται 10 mg/kg ΒΣ, επίσης σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση (2-8 ώρες), κάθε 8 ώρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κινίνης, γνωστές ως “κινινισμός”, είναι ο κνησμός, η ναυτία, οι διαταραχές από την όραση και η έντονη κεφαλαλγία. Χορηγούμενη ενδοφλέβια είναι δυνατόν να προκαλέσει επιμήκυνση του QT και διεύρυνση του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

**Χλωροκίνη.** Είναι μία 4-αμινοκινολίνη και είναι ίσως το φάρμακο εκλογής έναντι όλων των στελεχών των πλασμοδίων, εκτός των ανθεκτικών σ' αυτή στελεχών του *P. falciparum*. Έχει ταχεία δράση και σε διάστημα 24 ωρών από την έναρξη χορήγησής της παρατηρείται μείωση της παρασιταϊμίας και βελτίωση της κλινικής εικόνας, ενώ την τρίτη με τέταρτη ημέρα ο άρρωστος αναλαμβάνει σχεδόν τελείως.

Στις μη επιπλεγμένες περιπτώσεις χορηγείται από το στόμα, σε 4 συνολικά δόσεις, σύμφωνα με το παρακάτω δοσολογικό σχήμα:

Αρχικά χορηγούνται από το στόμα 600 mg, συνέχεια, μετά 6 ώρες, 300 mg και τις επόμενες δύο ημέρες πρωί και βράδυ από 300 mg. Στα

παιδιά χορηγούνται 10 mg/kg, μετά 6 ώρες 5 mg/kg και τις επόμενες 2 ημέρες πρωί και βράδυ από 5 mg/kg.

Η χλωροκίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί και παρεντερικά, ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες, εξαιτίας της βαριάς κατάστασης του αρρώστου, δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα.

Η χλωροκίνη χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση της ερυθροκυτταρικής φάσης των πλασμοδίων, επειδή συγκεντρώνεται σε μεγάλες πυκνότητες μέσα στα ερυθρά που έχουν παρασιτιστεί. Εισέρχεται επίσης και στα ηπατικά κύτταρα, αλλά δεν αναστέλλει τον ηπατοκυτταρικό κύκλο των πλασμοδίων.

Στις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία ότι η λοίμωξη οφείλεται σε ανθεκτικά στελέχη *P. falciparum* ή στις περιπτώσεις που είναι πιθανόν η μετάδοση της νόσου να προκλήθηκε από τη χορήγηση μολυσμένου αίματος δεν χορηγεί η χλωροκίνη, αλλά κάποια άλλη εναλλακτική θεραπεία.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται γαστρεντερικές διαταραχές, εξανθήματα, κεφαλαλγία, ψυχωσικά επεισόδια, αιματολογικές διαταραχές, ενώ σε μεγάλες δόσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί shock και αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μακροχρόνιες χορηγήσεις μπορεί να εμφανιστούν αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή ή περιφερική νευροπάθεια.

**Μεφλοκίνη.** Είναι ένα πολύ καλό και αποτελεσματικό φάρμακο, δραστικό και έναντι πολλών ανθεκτικών στελεχών του *P. falciparum*.

Αρχικά χορηγούνται 750 mg per os και μετά από 6-8 ώρες άλλα 500 mg per os. Αν ο άρρωστος είναι πάνω από 60 kg χορηγούνται άλλα 250 mg, 6-8 ώρες μετά τη δεύτερη δόση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της μεφλοκίνης είναι η ζάλη, ο ίλιγγος, οι σπασμοί και η οξεία ψύχωση.

**Υδροχλωροκίνη.** Έχει ένδειξη τη θεραπεία της ελονοσίας, αλλά κυρίως χρησιμοποιείται για τις ηπατικές εντοπίσεις του πλασμοδίου, μετά από τη θεραπεία της οξείας φάσης, για την αποφυγή μακροπροθέσμων υποτροπών της νόσου.

**Τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη).** Χορηγούνται πάντοτε σε συνδυασμό με κινίνη.

Ένα φάρμακο που τελευταία ερευνάται είναι



**Πίνακας 1. Φάρμακα έναντι της ελονοσίας**

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
Artemether-lumefantrine	Μόνο για τη θεραπεία
Artesunate-amodiaquine	Μόνο για τη θεραπεία
Artesunate-mefloquine	Μόνο για τη θεραπεία
Atovaquone-proguanil	Για τη θεραπεία και για την προφύλαξη
Cotrifazid	Για τη θεραπεία και για την προφύλαξη
Primaquine	Μόνο για τη θεραπεία P. vivax & P. ovale
Proguanil	Μόνο για την προφύλαξη
Sulphadoxine-pyrimethamine	Για τη θεραπεία – Για την προφύλαξη εγκύων
Hydrochloroquine	Για τη θεραπεία και για την προφύλαξη

η προπρανολόνη, ένας β-ανασταλτής, ειδικά για τη θεραπεία ανθεκτικών στα φάρμακα στελεχών των πλασμοδίων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προπρανολόνη παρεμποδίζει την είσοδο των πλασμοδίων στα ερυθρά, αλλά και τον διπλασιασμό τους. Επίσης ελαττώνει την απαιτούμενη δόση ανθελονοσιακών φαρμάκων κατά 5-10 φορές, έχοντας συνεργική δράση με αυτά.

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είτε για θεραπεία είτε για προφύλαξη είναι τα αναφερόμενα στον πίνακα 1.

Στις επιπλεγμένες περιπτώσεις ή στις περιπτώσεις που η παρασιταιμία είναι πολύ βαριά και η νόσος οφείλεται σε *P. falciparum*, είναι δυνατόν να διενεργηθεί αφαιμαξομετάγγιση για την ελάττωση της παρασιταιμίας, παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή. Η αφαιμαξομετάγγιση μπορεί να συνεχιστεί μέχρις ότου το ποσοστό των παρασιτισμένων ερυθρών μειωθεί στο 1% ή μέχρι να γίνει αντικατάσταση του μισού ή και ολόκληρου του όγκου του αίματος.

**Προφύλαξη**

Η προφύλαξη από τη νόσο στρέφεται ουσιαστικά σε τρεις κατευθύνσεις: την εκρίζωση των κωμών, την αποφυγή δήξης του ανθρώπου και την προφυλακτική χορήγηση φαρμάκων, ειδικά

για ταξιδιώτες στις ενδημικές περιοχές.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι η χλωροκίνη, σε εβδομαδιαία δόση 300 mg, μία εβδομάδα πριν από την αναχώρηση, μία εβδομαδιαία δόση σε όλη τη διάρκεια παραμονής και για τέσσερις ακόμη εβδομάδες μετά την επιστροφή.

Η μεφλοκίνη χορηγείται επίσης προφυλακτικά, ειδικά για περιοχές που είναι γνωστό ότι υπάρχουν ανθεκτικά στη χλωροκίνη στελέχη *P. falciparum*. Χορηγείται σε δόση 250 mg, μία φορά την εβδομάδα, 1-2 εβδομάδες πριν από την αναχώρηση, συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια παραμονής και για τέσσερις ακόμη εβδομάδες, μετά την έξοδο από την ενδημική περιοχή. Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών, σε έγκυες γυναίκες, σε ψυχιατρικούς ασθενείς, σε επιληπτικούς και σε όσους λαμβάνουν β-ανασταλτές, γιατί η μεφλοκίνη επιβραδύνει την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα, δρώντας έτσι συνεργικά με τους β-ανασταλτές.

Εναλλακτικά είναι δυνατόν να χορηγηθεί τετρακυκλίνη, πριμακίνη, προγουανίλη ή και ο συνδυασμός ατοβακουόνης-προγουανίλης.

Ικανοποιητικός εμβολιασμός για την προφύλαξη από τη νόσο δεν υπάρχει, αν και έχουν δοκιμαστεί αρκετοί τύποι εμβολίων.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Adak T, Sharma V, Orlov V. Studies on Plasmodium vivax relapse pattern in Delhi, India. Am Trop Med Hyg 1998; 59: 175-179.

Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a high endemic area of Mozambique: a double

- blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet* 2007; 370: 1543-1551.
- Carter R, Mendis KN.* Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 564-594.
- Cox F.* History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 595-612.
- Hay SI, Snow RW.* The malaria Atlas Project: Developing Global Maps of Malaria Risk. 2006; *PLoS Medicine* 3: e473.
- Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, et al.* Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* 2002; 185: 1155-1164.
- Hollingdale M, Nardin E, Tharavanij S, et al.* Inhibition of entry of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* sporozoites into culture cells; an in vitro assay of protective antibodies. *J Immunol* 1984; 132: 909-913.
- Jane Parry* (2005). WHO combats counterfeit malaria drugs in Asia.
- Kain K, Harrington M, Tennyson S, Keystone J.* Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 142-149.
- Kaufman T, Ruveda E.* The guest for quinine: those who won the battles and those who won the war. *Angew Chem Int Ed Engl* 2005; 44: 854-885.
- Krotoski W, Collins W, Bray R, et al.* Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium Vivax* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 1291-1293.
- Malaria facts. Centers for Disease Control and Prevention.
- Matuschewski K.* Vaccine development against malaria. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 449-457.
- Meis J, Verhave J, Jap P, et al.* Malaria parasites – discovery of the early liver form. *Nature* 1983; 302: 424-426.
- Mockenhaupt F, Ehrhardt J, Burkhardt J, et al.* Manifestation and outcome of severe malaria in children in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 167-172.
- Murphy S, Harrison T, Hamm H, et al.* Erythrocyte G protein as a novel target for malaria chemotherapy. *PLoS Med* 2006; 3: e528.
- Pasvol G.* Malaria. In: *Infectious diseases*. Cohen J, Poederly WG eds, 2nd ed. Spain – Harcourt Publishers 2004: 1579-1591.
- Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et al.* A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004; 363: 1017-1024.
- Sturm A, Amino R, van de Sand C, et al.* Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids. *Science* 2006; 313: 1287-1490.
- Trambuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu R.* Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003; 7: 315-323.
- Tinto H, Rwagacondo C, Karema C, et al.* In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* to monodesethylamodiaquine, dihydroartemisinin and quinine in an area of high chloroquine resistance in Rwanda. *Ytans R Soc Med Hyg* 2006; 100: 509-514.
- Verra F, Luoni G, Calissano C, et al.* ILA-589C/T polymorphism and IgE levels in severe malaria. *Acta Trop.* 2004; 90: 205-209.
- White NJ.* Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004; 113: 1084-1092.
- WHO 2005. World malaria report.