

Neaiškios kilmės karščiavimas: diagnostikos algoritmas

V. Šapoka

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika

Santrauka. Klinikistai labai dažnai susiduria su karščiavimu, kuris neturi aiškios etiologinės priežasties (kartais tokios būsenos vadinamos karščiavimu be lokalių požymių) – neaiškios kilmės karščiavimu (NKK). Tokia terminologija nėra visiškai teisinga. Dauguma karščiuojančių pacientų pasveiksta iki tiksli diagnozė yra nustatoma arba atsiranda klinikiniai simptomai, kurie leidžia nustatyti tikrą karščiavimo priežastį. NKK suprantamas kaip ilgai besitęsiantis karščiavimas (temperatūra keletą kartų nustatoma aukštesnė nei 38,3 °C, o jos trukmė daugiau kaip trys savaitės) be aiškiai nustatytos priežasties, nepaisant vienos savaitės intensyvių tyrimų ligoninėje. Šiame apžvalginiame straipsnyje pateiktos retos ir dažniausiai pasitaikančios (infekcijos, navikai ir kolageno-kraujagyslių ligos) NKK priežasčių grupės, taip pat šio sindromo diagnostikos ypatumai.

Raktažodžiai: neaiškios kilmės karščiavimas, apibrėžimas, etiologija, diagnostikos ypatumai.

Neurologijos seminarai 2006; 10(29): 139–142

Klinikinėje praktikoje įvairių specialybių gydytojai labai dažnai susiduria su užsitęsusiais karščiavimais. Tyrimų duomenimis, net trečdalis visų hospitalizuotų į stacionarą pacientų karščiuoja. Didžiajai jų daliai pavyksta nustatyti karščiavimo priežastį, tačiau net ir taikant pačias naujaušias diagnostikos technologijas jos nepavyksta nustatyti 12–18% pacientų. Vieni karščiuojantieji vėliau savaime pasveiksta, kitiems karščiavimas vertinamas kaip habituales, o likusieji pacientai priskiriami neaiškios kilmės karščiavimo (NKK) sindromui. Esminės nuostatos:

- NKK yra ne liga, bet klinikinis sindromas.
- NKK diagnozuojamas tik tuo atveju, jei karščiuojantis pacientas atitinka NKK sindromo kriterijus.
- Nustatyti karščiavimo priežastį nėra lengva.
- Neretai būtinas pakartotinis paciento tyrimas stacionare.
- Laiku nustatčius karščiavimo priežastį, daugumą NKK sindromo atvejų būtų galima sėkmingai gydyti.
- Laboratoriniai bei instrumentiniai tyrimai NKK pacientams atliekami ne aklai, bet pagal tam tikrą sistemą.

1961 m. Petersdorf'as ir Beeson'as [1] apibendrinė visus užsitęsusius karščiavimus ir pirmą kartą pateikė NKK diagnostinius kriterijus.

Adresas:

*Doc. Virginijus Šapoka
VU MF Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas: virginijus.sapoka@santa.lt*

NKK kriterijai:

- Karščiavimas tęsiasi daugiau kaip tris savaites.
- Temperatūra turi pakilti iki 38,3 °C ar daugiau.
- Karščiavimo priežasties nenustatoma po 1 savaitės kruopštaus ir įvairiapusiško paciento tyrimo.

Karščiavimo trukmės kriterijus labai svarbus atmetant visus karščiavimus, turinčius aiškią etiologiją, taip pat virusinės kilmės karščiavimus, pooperacines hipertermijas, kai po vienos ar dviejų savaičių išryškėja atokesnės komplikacijos. Temperatūros dydžio kriterijus būtinas ekskliuduojant habituales karščiavimą (ypač jaunoms moterims).

Tyrimų trukmės kriterijus taikomas ne tik stacionariam, bet ir ambulatoriniam paciento tyrimui. Manoma, kad vienos savaitės intensyvių tyrimų trukmė yra pakankama diagnozei nustatyti. Apibendrinant vėliau nustatytas karščiavimo priežastis galima teigti, kad infekcija sudaro tik ketvirtadalį visų karščiavimo priežasčių.

Dažniausios NKK priežastys:

- Infekcija (18–25%).
- Navikiniai susirgimai (7–25%).
- Kolageniniai susirgimai (11–15%).
- Granulomatoziniai susirgimai (10–14%).
- Kiti susirgimai (10–21%).
- Nenustatytos priežastys (11–30%).

Tenka apgailestauti, kad gerėjant diagnostinėms galimybėms nenustatytų NKK skaičius ne mažėja, bet vis didėja [2–4].

Paciento amžius ir NKK taip pat turi savo ypatumų. Kuo jaunesnis amžius, tuo didesnė tikimybė, kad karščia-

vimo priežastis yra virusinė infekcija [5]. Tuo tarpu vyresniems nei 65 metų pacientams beveik 30% visų NKK atvejų sudaro įvairios sisteminės jungiamojo audinio ligos: gigantinių ląstelių arteriitas, reumatinė polimialgija ir kt. Šiame amžiuje neretai diagnozuojami ir granulomatiniai susirgimai (ypač įvairios lokalizacijos sarkoidozė) [6].

Kita labai didelė NKK grupė siejama su imunosupresija (sergant ŽIV infekcija ar chemoterapijos fone) [7]. Todėl vertėtų tikrinti CD 4, nes 79% atvejais jis pakinta sergant ŽIV, 8% – esant navikiniam procesui ir tik 9% – esant neapibrėžtai situacijai [8, 9]. Kita vertus, išreikštos neutropenijos fone reikia būti ypač dėmesingiems ieškant grybelinės infekcijos diseminacijos [10].

Sisteminių infekcijų grupėje reikėtų išskirti tuberkuliozę bei endokarditą. Ypač dideles diagnostines problemas sukelia ekstrapulmoninės tuberkuliozės diagnostika. Tai, kad odos tuberkulino mėginiai dažniausiai yra neigiami ar plaučiuose nerandama rentgenologinių tuberkuliozės pažeidimo požymių, nėra tuberkuliozės paneigimas. Kartais periferiniame kraujyje atsiradusi anemija, leukopenija ar leukemoidinė reakcija (dažniau mielocitinė nei limfocitinė) ir yra pagrindiniai pakitimai įtariant kaulų čiulpų tuberkuliozinį pažeidimą. Arba, pavyzdžiui, saikingos hepatomegalijos fone izoliuotai padidėjusi kepenų fermento alanino amino transferazės (ALT) koncentracija neretai būna vienintelis požymis, rodantis, kad karščiuojančiam pacientui galima įtarti kepenų tuberkuliozę.

Ne mažesni diagnostiniai sunkumai laukia ir nustatant poūmį bakterinį endokarditą. Diagnostiką apsunkina ir tai, kad maždaug 5% pagyvenusio amžiaus pacientų gali neturėti jokių širdies vožtuvinių užesių, kitiems 5% pacientų kraujo pasėliai būna neigiami. Apskritai ilgai karščiuojančio paciento kraujo pasėliai dažnai būna neigiami, nes tokie pacientai paprastai patenka į gydymo įstaigas jau ilgokai vartoję įvairius antibiotikus. Kita vertus, negatyvus kraujo pasėlio augimo atsakymas verčia įtarti, kad endokarditas gali būti chlamidinis, Q karštligės sukeltas ar grybelinis.

Sisteminė infekcija, sukianti NKK

- Miliarinė tuberkuliozė
- Infekcinis endokarditas:
 - Bakterinis
 - Grybelinis
 - Q karštligės
 - Chlamidinis
- Neaiškios kilmės bakteremija:
 - Lėtinė meningokokcemija
 - Bruceliozė
 - Listeriozė
 - Vibriozė
 - Leptospirozė
 - Grižtamoji karštligė
- Įvairi:
 - Psitakozė
 - Toksoplazmozė
 - Q karštligė
 - Diseminuota gilioji grybelinė infekcija
 - Citomegalinio viruso infekcija

Lokaluota infekcija, sukianti NKK

- Kepenų infekcija:
 - Kepenų abscesas
 - Cholangitas
- Intraperitoninė infekcija:
 - Šlapimo pūslės empiema
 - Abscesai: pericholecistiniai, subhepatiniai, podiafragminiai, dubens, kasos, periapendikuliniai, peridivertikuliniai, tubų, ovarų, retroperitoniniai.
 - Dubens organų uždegiminiai susirgimai
- Šlapimo takų infekcija:
 - Periinkstinis abscesas
 - Inkstų karbunkulas
 - Pielonefritas su takų obstrukcija ir pionefroze
 - Prostatos abscesas

Ketvirtadalį visų NKK atvejų sudaro navikiniai susirgimai. Didžiąją karščiavimą sukeliančių navikų grupę sudaro limfomos (ypač Hodžkino limfomos), taip pat leukemijos. Kiti navikai, kuriems būdingas karščiavimas, yra hipernefrosos, kiek rečiau kepenų navikai. Esant kolorektalinei karcinomai, karščiuoja apie 10% pacientų. Jų karščiavimą sukelia naviko peraugimo komplikacijos – susidarę pararektaliniai abscesai, nekrozė. Besitęsiantis karščiavimas būdingas ir metastazuojant navikams. Febrilinę temperatūrą indukuoja neuroblastomos, taip pat feochromocitomos.

Diferencijuoti navikinės kilmės ir infekcinės kilmės karščiavimus kartais padeda paprastas medikamentinis testas. Jei paskyrus nesteroidinius prieš uždegiminius vaistus (ypač indometaciną) temperatūra krenta greitai ir efektyviai, tai didesnė tikimybė, kad karščiavimas yra navikinės kilmės. Žinoma, šis testas nėra specifinis, tačiau nesteroidinių prieš uždegiminių vaistų vartojimas temperatūrai mažinti yra neabejotinai geresnis už praktinėje medicinoje išsigalėjusį aklą gydymą antibiotikais.

Navikiniai susirgimai, sukiantys NKK

- Limfomos:
 - Hodžkino
 - Ne Hodžkino
- Leukemijos
- Abdominaliniai navikai:
 - Inkstų
 - Kepenų
 - Storžarnės
- Kiti:
 - Miksomos
 - Neuroblastomos

Kolageniniai susirgimai sudaro apie 14% visų NKK. Jungiamojo audinio ligoms būdinga, kad prieš atsirandant sąnarių ar kitų organų pažeidimams pacientai karščiuoja. Šį karščiavimo prodromą (kartais besitęsiantį mėnesiais) labai sunku diferencijuoti, nes nėra jokių kitų jungiamojo audinio ligoms būdingų specifinių klinikinų požymių. Gydytojai turi būti ypač dėmesingi, kai karščiavimą lydi didelis ENG, grįžtamieji odos pažeidimai, sinovitai ir serozitai.

Kolageniniai susirgimai, sukiantys NKK

- Gigantinių ląstelių arteritas
- Reumatoidinis artritas (Stilio liga)
- Sisteminė raudonoji vilkligė
- Polimiozitas
- Nodozinis poliarteritas
- Reumatinė karštinė

Vidutiniškai 10–14% NKK atvejų priskiriama granulioziniams susirgimams. Dauguma jų pažeidžia kepenis, nors gali būti pažeisti ir kiti organai. Granuliozinius susirgimus pradinėse stadijose nėra lengva diagnozuoti. Todėl jie išskiriami į atskirą NKK etiologinę grupę. Visi granulioziniai susirgimai skirstomi į infekcinės ir neinfekcinės kilmės susirgimus. Infekcinės kilmės granulioziniai susirgimai paminėti aptariant infekcinės kilmės NKK (tuberkuliozė, bruceliozė, listeriozė, Q karštinė ir kt.). Iš neinfekcinių granuliozinių susirgimų grupės reikėtų išskirti sarkoidozę, granuliozinę hepatitą, Krono ligą. Ypač sudėtinga granuliozinio hepatito diagnostika, nes apskaičiuota, kad šiuo metu yra daugiau kaip 40 įvairių granuliozinių kepenų pažeidimų. Nepavykus nustatyti hepatito etiologijos, tokie susirgimai priskiriami prie ideopatinių granuliozinių hepatitų grupės. Visais šiais atvejais tikslinga skirti gliukokortikoidus. Jie gana greitai normalizuoja temperatūrą.

Kitų susirgimų, t. y. tų, kuriuos sunku sugrupuoti pagal kokius nors požymius, grupė yra gana gausi. Visų galimų karščiavimo variantų pateikti nėra prasmės, nes tai būtų labai didelis sąrašas. Reikėtų atkreipti dėmesį į dažniau pasitaikančius susirgimus. Tai pirmiausia vaistų sukeltas karščiavimas. Šį karščiavimą ne visada lydi odos bėrimai ar eozinofilija. Be to, kai kuriuos vaistus (fenitoiną, metildopą, izoniazidą) pacientai kartais labai gerai toleruoja ir vartoja daug mėnesių ar net metus. Vėliau netikėtai prasideda karščiavimas, kurio etiologijos praktikos gydytojams nustatyti niekaip nepavyksta. Temperatūra tampa normali tik nutraukus jau daug mėnesių skirtų vaistų vartojimą. Vaisinių karščiavimą dažnai provokuoja chinidinas, penicilinas, prokainamidas, kartais salicilatai, alopurinolis, hidralazinas.

Praktikos gydytojams pravartu žinoti, kad yra ir atskira vaistų sukulto karščiavimo forma, kuri vadinama piktybine hipertermija. Jai būdinga labai aukšta temperatūra, raumenų rigidiškumas ir acidozė. Piktybinė hipertermija išsivysto pacientams tuoj pat po bendrosios narkozės. Manoma, kad hipertermijos išsivystymą sąlygoja kai kurie inhalaciniai anestetikai (ypač halotanas). Šio sindromo etiopatogenezė nėra tiksliai žinoma. Manoma, kad svarbų vaidmenį vaidina dėl narkozės atsiradę intraląstelinio kalcio apykaitos sutrikimai. Išsivysčius piktybinei hipertermijai, mirštamumas siekia apie 50%.

NKK neretai sukelia įvairios tromboembolinės komplikacijos, ūminis alkoholinis hepatitas, vadinamasis nuovargio sindromas, hematomos, dantų infekcijos, periodinė liga, idiopatinis perikarditas ir kt. Šių susirgimų diagnosti-

ka neretai būna gana komplikuoata. Pavyzdžiui, sergant alkoholiniu hepatitu kartais stebima hepatoceliulinė nekrozė, pacientai karščiuoja, o kepenų fermentai būna mažai pakitę (išskyrus asparaginę transferazę, kurios koncentracija kraujyje labai padidėja).

Kiti susirgimai, sukiantys NKK

- Vaistų sukeltas karščiavimas
- Tromboembolinės komplikacijos
- Ūminis alkoholinis hepatitas
- Lėtinis nuovargio sindromas
- Habitualinis karščiavimas
- Hematomos
- Dantų infekcijos
- Periodinė liga
- Idiopatinis perikarditas

Visose šiose lentelėse pateiktos tik gairės, nurodančios kryptis, kur reikėtų ieškoti NKK priežasčių. Apžvelgti visas galimas retesnes klininkines situacijas, kurioms būdingas didesnis ar mažesnis karščiavimas, nėra prasmės. Taip pat nereikėtų pamiršti, kad ne kiekvieną karščiavimą reikėtų priskirti NKK grupei.

Pradinis diagnostikos algoritmas pasirenkamas, atsižvelgiant į karščiavimo anamnestinius duomenis, fizikinių tyrimų bei bendruosius laboratorinių tyrimų rezultatus. Labai daug svarbios informacijos slypi ligos anamnezėje. Aplinkos rizikos veiksnių išsiaiškinimas, buvusios kelionės po įvairias egzotines šalis, kontaktai su paukščiais, gyvūnais, buvusios traumos, operacijos, įvairios gydomosios bei diagnostinės invazinės procedūros – visa tai labai svarbi informacija diferencijuojant NKK priežastis. Optimalų tyrimų planą dažniausiai lemia klinikinės eigos ypatumai, t. y. karščiavimą lydintys simptomai ir sindromai. Ypač daug informacijos praktikos gydytojas gauna objektyvaus tyrimo metu. Pavyzdžiui, mazginė eritema, uveitas, splenomegalija, adenopatija, proptozė ir kt. neretai tampa pagrindinėmis nuorodomis, nukreipiančiomis gydytojo klinikinį mąstymą reikalinga linkme ir padedančios greičiau nustatyti karščiavimo priežastis.

Tad visiems klinicistams reikėtų palinkėti nuoseklumo ir sėkmės diagnozuojant NKK.

Gauta:
2006 07 03

Priimta spaudai:
2006 07 20

Literatūra

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin. Report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1.
2. Maurad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545.
3. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to Fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033.
4. De Kleijn EM, Vanderbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin. A prospective multicenter study of 167 pa-

- tients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 1997; 76: 392.
5. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children. Review of 100 cases. *Pediatrics* 1975; 55: 468.
 6. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *A J Geriatr Soc* 1993; 41: 1187.
 7. Sullivan M, Feinber J, Bartlett JG. Fever in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 149.
 8. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 170.
 9. Bissuel F, Leport C, Perronne C, et al. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: A critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *F Intern Med* 1994; 236: 529.
 10. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin. Re-examined and redefined. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current clinical topics in infectious diseases*. Boston: Blackwell Science, 1991; 35.

V. Šapoka

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: THE DIAGNOSTIC ALGORITHM

Summary

Clinicians commonly refer to a febrile illness without an initially obvious etiology (sometimes called fever without localizing signs) as fever of unknown origin (FUO). This term is not accurate. Most febrile illnesses either resolve before a diagnosis can be made or develop distinguishing characteristics that lead to a diagnosis. FUO refers to a prolonged febrile illness (fever higher than 38,3 °C on several occasions and duration of fever for at least three weeks) without an established etiology despite one week intensive study in the hospital and diagnostic testing. In this review article most common (infections, malignancies and collagen-vascular diseases) and uncommon categories of FUO are presented, as well as diagnostic approach to FUO.

Keywords: fever of unknown origin, definition, etiology, diagnostic approach.