

Febrilie nejasné etiologie

MUDr. Lucia Butelová, *Interní oddělení Slezské nemocnice, Opava*

Kasuistika řeší případ 57leté pacientky přeložené na Kliniku nefrologie IKEM ze spádového interního oddělení pro již měsíc trvající febrilie a váhový úbytek s pracovní diagnózou febrilie nejasné etiologie.

Pacientka byla do té doby zcela zdravá, s negativní farmakologickou, osobní, rodinnou i epidemiologickou anamnézou. Před šesti měsíci darovala ledvinu pro manžela a nefrektomie měla zcela nekomplikovaný pooperační průběh.

Při příjmu udávala každodenní febrilie, zejména v nočních a večerních hodinách až 38,5 °C, váhový úbytek 10 kg/měsíc, nechutenství, noční pocení, pocit nevykonnosti, zadýchávání se po námaze. V objektivním nálezů jsme nenalezli patologie, kardiopulmonálně i tlakově byla kompenzovaná, s normálním nálezem na kůži, bez hmatných rezistencí nebo zvětšených lymfatických uzlin.

Za hospitalizace jsme provedli celé spektrum klinických a paraklinických vyšetření. V laboratoři dominovalo vysoké CRP, prokalcitonin byl ale negativní, sedimentace byla stovková,

zaznamenali jsme mikrocytární anémii, trombocytózu a pokles markerů výživy, onkomarkery byly negativní (vybrané hodnoty: Hb 103...87 g/l, GMT 1,9 μ kat/l, ALP 2,8 μ kat/l, celková bílkovina 63 g/l, albumin 23 g/l, CRP 158 mg/l, FW 125/135; dále vyšetřeny C3, C4, RF, latex, anti-dsDNA, ANA, ANCA, fT4, TSA – vše negativní).

Imunoelektroforéza bílkovin popsala vyšší množství volných lehkých řetězců v moči i v séru, s jejich normálním poměrem, bez přítomnosti paraproteinu. DNA diagnostika z krve na viry a houby byla negativní. Bakteriurie s pozitivním nálezem G-bakterií byla přeléčena Sulperazonem, ale bez úpravy klinického stavu a poklesu zánětlivých parametrů.

Nekomplikovanou infekci močových cest jsme nepovažovali za etiologickou příčinu stavu. Opakovaně jsme kontaktovali hematologa, který nepředpokládal hematologickou etiologii potíží, monoklonální gamapatie se jevila nepravděpodobná. Trepanobiopsie kostní dřeni neprokázala nádorovou infiltraci

plasmocelulárním myelomem ani monotypickou plasmocytózou. Vzhledem k hraničně vyšším hodnotám kalcémie, popisované symptomatologii a subjektivnímu pocitu dyspnoe jsme uvažovali o sarkoidóze. Galiový scan i hodnota ACE v séru však byly fyziologické.

V diferenciální diagnostice jsme následně pomýšeli na tuberkulózu – Mantouxova zkouška II, MTD a QuantiFERON ale byly rovněž negativní. Vyloučili jsme infekční endokarditidu opakovaně echokardiografickým vyšetřením, hemokultury byly vyšetřovány opakovaně bez průkazu patogenu.

Subjektivní pocit dyspnoe nebyl objektivizován spirometrickým ani scintigrafickým vyšetřením plic, která vykazovala normální nález. Přechodně jsme zachytili supraventrikulární tachykardie (TF 125[˚]) s negativitou kardiomarkerů, negativním echokardiografickým nálezem a farmakologicky jsme tachykardii vertovali na klidný sinusový rytmus. Ani další rozsáhlé vyšetřování nepřineslo žádný pozitivní výsledek a příčina febrilií zůstávala nadále nejasná. Provedli jsme ventilačně-perfuzní scintigrafii plic, scintigrafii skeletu, galiový scan, gastroscopické a kolonoskopické vyšetření, gynekologické vyšetření, všechny s negativním nálezem. Pacientka absolvovala CT vyšetření břicha k vyloučení event. skrytého abscesu, zejména v lůžku po nefrektomované ledvině. Vyšetření vyslovilo podezření na pankreatitidu v oblasti hlavy pankreatu s reaktivními změnami v duodenu. Hodnota amylázy v séru i moči i endoskopická ultrasonografie ale byly rovněž negativní. Tenkou jehlou jsme provedli biopsii polynodózní strumy (prokázané sonograficky), ale bez adekvátního materiálu, hormony štítné žlázy byly v normě.

Pacientka po takto rozsáhlém vyšetření začala být traumatizována a negativistická. V podstatě jako jednu z posledních možností jsme provedli celotělové PET-CT vyšetření. Překvapivým nálezem byl difúzní hypermetabolismus glukózy ve stěně hrudní a břišní aorty a ve stěně tepen odstupujících z oblouku aorty a v levé společné ilické tepně. Nález tedy s nejvyšší pravděpodobností svědčil pro vaskulitidu velkých cév. Jiná ložiska hypermetabolismu glukózy, která by svědčila pro floridní zánět či viabilní neoplazii jinde ve vyšetřovaném rozsahu, nalezena nebyla.

Onemocnění jsme tedy uzavřeli jako Takayasuvu arteriitidu, kterou jsme následně potvrdili i pozitivitou antiendoteliálních protilátek a u nemocné byla zahájena léčba steroidy, která byla účinná.

■ KOMENTÁŘ KE KASUISTICE Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Protrahované febrilní stavy nejasné etiologie navzdory intenzivnímu vyšetřování patří z diagnostického hlediska mezi nejnáročnější medicínské problémy. Jsou noční můrou nejen pro lékaře, ale především pro pacienta samotného. Náročné a často opakované diagnostické intervence s negativním výsledkem a související bezmocnost lékaře vysvětlit nejen příčinu potíží, ale i formulovat prognostické závěry, často vedou k nedůvěře nemocného či jeho blízkých a k anxiózně-depresivnímu ladění.

Od doby první definice tzv. **horečky nejasné etiologie** (FUO – fever of unknown origin) učiněné Petersdorffem a Beesonem v roce 1961 (anamnéza delší než 3 týdny, opakovaně teploty > 38,3 °C, diagnóza nejasná po týdenním cíleném vyšetřování za hospitalizace) se mnohé změnilo. Jednak byla navržena nová klasifikace FUO. Ta rozlišuje její čtyři formy: 1) klasickou formu (odpovídá původní definici s výjimkou nutnosti vyšetřování nemocného za hospitalizace, připouští tři ambulantní návštěvy nebo jeden

týden invazivního a „inteligentního“ ambulantního vyšetřování), 2) nosokomiální FUO, 3) neutropenickou FUO, 4) FUO spojenou s HIV infekcí.

Dále se díky moderním diagnostickým technologiím a terapeutickým možnostem změnil charakter, resp. spektrum onemocnění, které jsou příčinou FUO. Zatímco dříve byla v našich geografických oblastech nejčastější příčinou FUO infekce, dnes jsou to především autoimunitní zánětlivá onemocnění a malignity (Schneider et al. 2005). Dle recentní holandské studie byla distribuce příčin FUO následující: 22 % systémová autoimunitní onemocnění, 16 % infekční, 7 % malignity, 4 % různé; bez diagnózy zůstalo 51 % případů (Bleeker-Rovers et al., 2007). Přibývá rovněž pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro dlouhotrvající elevaci zánětlivých markerů (CRP, FW) a kteří mohou, ale nemusí mít doprovodnou zvýšenou tělesnou teplotu. Pro tyto skupiny se v literatuře objevuje termín **zánět nejasného původu** (IUO – inflammation of unknown origin; Vanderschueren et al., 2009). Ukazuje se však, že spektrum příčin IUO a diagnostické postupy se od FUO v zásadě neliší.

Zásadní otázkou pro klinika je, jakým optimálním způsobem u těchto pacientů diagnosticky postupovat. Účelná a rychlá diagnostika nejen ušetří pacienta od protrahovaného a často invazivního vyšetřování (opakované náběry, kontrastní vyšetření, endoskopická a bioptická vyšetření apod.), ale rovněž sníží i nároky na ekonomické zdroje. Účelná a rychlá diagnostika v případě FUO má však v rutinní klinické praxi svá úskalí. Ačkoli lze v literatuře nalézt mnohé algoritmy diagnostického postupu, žádný není a ani nemůže být univerzální. Dosud bylo popsáno více než 200 onemocnění, která mohou být zvažována jako příčina FUO. Nezastupitelnou úlohu v procesu diagnostiky FUO bude mít vždy inteligentní klinický úsudek, vycházející z potenciálních klinických vodítek (PDC – potentially diagnostic clue). Ta musí zahrnovat vyhodnocení řady obecných faktorů, které určují pravděpodobnost jednotlivých příčin, a tudíž umožní vytvoření individuálního diagnostického plánu. Stavebními kameny PDC jsou věk, pohlaví, geografická, sociální a pracovní anamnéza, faktory prostředí, náhynost jedince k infekcím (klasickým či oportunním) a samozřejmě detailní analýza projevů a symptomů onemocnění. V případě neobjasnění příčiny FUO (i v dnešní době až 30%) může být oprávněným postupem strategie ostrážitého vyčkávání. Důležité je však rozpoznat stavy, kdy časové prodloužení může ovlivnit osud nemocných. Anamnéza váhového úbytku, pocitu dušnosti, noční pocení a laboratorní nález vysokého CRP, FW a progredující anémie řadí popsanou kasuistiku právě do této druhé skupiny.

Ačkoli je FW zcela nespecifickým nálezem, je v případě úvodní rozvahy vyšetřením velmi cenným. Přítomnost nápadně vysoké sedimentace erytrocytů u FUO poskytuje dvě klíčové informace: 1) poukazuje na závažnou příčinu FUO, 2) je důkazem pro systémovou zánětlivou odpověď organismu. Rozložení diagnóz u nemocných s FW převyšující 100 mm/h je dle některých studií následující: 58 % má malignitu (nejčastěji lymfom, myelom nebo metastatické nádory prsů a tlustého střeva) a 25 % má infekce (typicky endokarditidu) či autoimunitní zánětlivá onemocnění typu revmatoidní artritidy nebo velkobuněčné arteriitidy. Z kasuistiky neplyne jednoznačně posloupnost provedení jednotlivých vyšetření, nicméně uvedená absence specifických klinických vodítek opravňuje k časnému zařazení kontrastního CT vyšetření plic, břicha a malé pánve do diagnostického postupu. Toto vyšetření může odhalit okultní absces (u této nemocné se nabízí

souvislost s odběrem ledviny), abdominální nebo mediastinální lymfadenopatii (u lymfomů nebo granulomatózních procesů), neoplastický proces (nádory ledviny, střeva apod.) a může diagnostikovat zánětlivá onemocnění axiálního skeletu (spinální epidurální absces, osteomyelitidy v oblasti páteře). Plicní CT vyšetření je hodnotné pro možnost detekce malých nodulárních změn (v případě např. fungálních, mykobakteriálních či nokardiálních infekcí či malignit) a i při provedení běžného protokolu může zkušený radiolog vyloučit závažnější tromboembolickou nemoc, která může být příčinou FOU spojenou se zánětlivou odpovědí a intolerancí námahy.

Anamnéza, závěry fyzikálního vyšetření, negativní nálezy na CT a echokardiografické vyšetření společně s negativními výsledky opakovaného mikrobiologického a imunologického vyšetření umožňuje významné zúžení naší diferenciální diagnostiky. Jaká je u této nemoci pravděpodobnost infekce? Již anamnéza dosud zdravé, imunokompetentní 57leté ženy, převážně noční charakter febrilií, negativita prokalcitoninu (zejména opakovaná negativní vyšetření) činí diagnózu běžného bakteriálního či mykotického onemocnění vysoce nepravděpodobnou. Výjimkou může být ohraničený absces v hlubokém kompartmentu (v tomto případě se nabízí souvislost s dárcovstvím ledviny před šesti měsíci), který nemusí být provázen pozitivitou prokalcitoninu. Kontrastní multidetektorové CT vyšetření by však mělo na jeho přítomnost upozornit. Jsou možné jiné infekce, které nemají vyjádřené orgánově specifické symptomy a probíhají pod obrazem FOU? V úvahu přicházejí patogeny vyvolávající syndrom protražované mononukleózy – virus Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6), HIV a Toxoplasma gondii (Hurt a Tamaro, 2007). U imunokompetentních osob však tyto infekce – s výjimkou HIV – obvykle odeznívají spontánně. Absence dalších symptomů (lymfadenopatie, faryngitidy, exantém apod.) a negativita DNA diagnostiky nadále snižují pravděpodobnost těchto infekcí. Protražované febrilní zánětlivé onemocnění s celkovým neprospíváním, hubnutím, nočním pocením může mít příčinu ve Whippleově nemoci, způsobené Tropheryma whipplei. Toto onemocnění však bývá provázeno dalšími symptomy, které v tomto případě nejsou vyjádřeny (polyartritidy, bolesti břicha, průjemy, změny osobnosti).

Jaká je za těchto okolností pravděpodobnost maligního či granulomatózního (např. sarkoidóza) onemocnění? Největší pozornost přitahuje zvýšená hodnota volných lehkých řetězců. Ve spojení s FOU může předznamenávat přítomnost lymfoproliferativních onemocnění (včetně smíšené kryoglobulinémie) či maligních monoklonálních gamapatií. Dostupnost CT vyšetření plic, břicha a malé pánve (z kazuistiky neplyne, zda bylo provedeno i CT vyšetření hrudníku) obecně významně snížilo procento malignit jako příčin FOU. Na druhé straně negativní nálezy tuto skupinu onemocnění spolehlivě nevylučuje, podobně jako testování dostupných onkomarkerů. Nicméně v kombinaci s histologickým vyšetřením kostní dřeně a koloskopii (diagnostická výtěžnost koloskopie je zejména u starších pacientů z pohledu hledání příčin FOU vyšší než gastroscopické a u žen gynekologické vyšetření) je pravděpodobnost hematologické i nehematologické malignity významně menší, než je pravděpodobnost třetí skupiny onemocnění – **autoimunitních zánětlivých chorob**.

Která z těchto onemocnění přicházejí v úvahu u pacientky s negativním opakovaným vyšetřením autoprotilátek a chudým orgánově specifickým projevům? Do diferenciální diagnostiky patří Stillova choroba dospělých, revmatoidní artritida s pozd-

ním vznikem (late-onset RA), polyarteriitis nodosa a vaskulitidy velkých tepen. Každá z těchto jednotek se může manifestovat jako FOU s hubnutím, nočním pocením, vysokou sedimentací a anémií chronických chorob. Stillova choroba dospělých může být značným diagnostickým oříškem a je diagnózou per exclusionem. Jsou však pro ni typické další symptomy, které v komentované kazuistice chybějí, včetně artralgií, exantému typicky lososové barvy, hepatosplenomegalie s elevací aminotransferáz, leukocytózy s posunem doleva a nápadně vysoké hodnoty ferritinu (v kazuistice neuvedeny) (Chvojka et al., 2009). Late-onset RA se může v úvodu manifestovat jako FOU bez postižení kloubů. Rovněž negativita revmatoidního faktoru nevylučuje toto onemocnění (u 30 % pacientů). Typický je náhlý začátek onemocnění, obvykle ve věku nad 60 let. Diagnostickým vodítkem zde může být přítomnost protilátek proti cyklickému citrulinovému peptidu. Věk, ženské pohlaví a charakter potíží však směřují k nejpravděpodobnější diagnóze ze skupiny autoimunitních zánětlivých chorob – vaskulitidě postihující velké tepny. Mezi ně patří především obrovskobuněčná (temporální) arteriitida, Takayasuova arteriitida a široká skupina aortitid. Ačkoli věk a vysoká sedimentace připouštějí diagnózu temporální arteriitidy, nepřítomnost bolestí hlavy, čelistních klaudikací, poruch vizu či doprovodné revmatické polymyalgie pravděpodobnost této diagnózy snižují (ale nevylučují, podobně jako nepřítomnost fyzikálního nálezu v oblasti temporální arterie!). Na druhou stranu udávané dechové potíže mohou až v 10 % provázet tuto nemoc. Jednou z jejích příčin jsou peribronchiální a intersticiální granulomy. Takayasuova arteriitida je chronická vaskulitida postihující primárně aortu a její primární větve. Zánět může postihnout jen lokalizovanou část hrudní či břišní aorty nebo celý její průběh. Zánětlivý proces vede ke ztluštění stěny postižené tepny s jejím následným zúžením, okluzí nebo dilatací. Velmi důležitým vodítkem k její diagnóze je precizní fyzikální vyšetření tepen, především aortálního oblouku. Přítomnost šelestu (subklaviální tepny, břišní aorta) a zejména tlaková a pulsová diference na obou pažích je v kontextu teplot, hubnutí, anémie a vysoké sedimentace u ženy vysoce sugestivním diagnostickým vodítkem (odtud synonymum bezpulsová nemoc). Onemocnění se však může manifestovat v časných fázích (tzv. pre-bezpulsové stadium) pouze jako FOU, tj. bez doprovodných vaskulárních symptomů (Uthmann et al., 1999). Pokud autoři prováděli CT vyšetření i v rozsahu hrudníku, byla by zajímavá jeho reevaluace s cíleným dotazem na cévní změny, odpovídající jejich distribuci při PET-CT. Klinicky zůstává nevysvětlena příčina dušnosti nemocné. Pomineme-li jako kofaktor anémii, nabízí se přímá souvislost s vaskulitidou. Až 50 % nemocných má postižení plicních tepen, které může být příčinou plicní hypertenze, a tudíž dušnosti (echokardiografický nálezy plicní hypertenze?). Nejčastějším CT nálezem je parenchymový mozaicismus (u 40–50 % postižených), způsobený postižením periferních arterií s plexogenní arteriopatií. Dalším nálezem mohou být nodulární infiltráty způsobené extravaskulární granulomatózou či intersticiální postižením. Jinou příčinou dušnosti může být srdeční selhávání při dilataci aorty s následnou aortální insuficiencí. Vyšetření antiendoteliálních protilátek dokresluje diagnózu, ale není pro ni specifické a diagnostická hodnota tohoto vyšetření zůstává nejistá. Kazuistika poukazuje nejen na složitost a úskalí diagnostiky FOU, ale rovněž demonstruje potenciál nových zobrazovacích metod, v tomto případě PET-CT. Sami jsme recentně na sérii pacientů s FOU demonstrovali výtěžnost tohoto vyšetření, včetně diagnostiky vaskulitid velkých tepen (Ferda et al., 2010). Domníváme se, že by

toto vyšetření nemělo stát až na konci pomyslného diagnostického řetězce, a to zejména u stavů, kdy nepřítomnost jasných klinických vodítek je spojena s negativními laboratorními (mikrobiologickými, imunologickými) nálezy, negativním CT vyšetřením hrudníku, břicha, malé pánve a popř. kolposkopickým nálezem. V přísně individuálních případech je na místě zvážit nahrazení klasického CT vyšetření primárním vyšetřením PET-CT.

Klíčové body

- Mění se spektrum onemocnění, které jsou příčinou FUO. Dominují autoimunitní zánětlivá onemocnění a malignity
- Nezasupitelnou úlohu v procesu diagnostiky mají potenciální klinická vodítka
- Je zásadní rozpoznat stavy, kdy není prostor pro „watchful waiting“
- Kombinace absence specifických klinických vodítek, výrazné systémové zánětlivé odpovědi a negativity výsledků standardních zobrazovacích a laboratorních vyšetření nutí k vyloučení vaskulitidy velkých tepen jako příčiny FUO

- V těchto individuálních případech včas zvážit zařazení PET-CT do diagnostického procesu
- Takayasuova arteriitida se může manifestovat jako FUO

Literatura

- Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009;39:81–87.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26–38.
- Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, et al. Fever of unknown origin: a value of (18) F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol* 2010;73:518–525.
- Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;120:911.e1–8.
- Chvojka J, Kroužek A, Radej J, et al. 24letý muž s horečkami, multiorgánovou dysfunkcí a rychle progredujícím ARDS. *Vnitř Lék* 2009;55:991–994.
- Schneider T, Loddenkemper C, Rudwaleit M, et al. [Fever of unknown origin in the 21st century: infectious diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2708–2712.
- Vanderschueren S, Del Biondo E. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009;20:415–418.
- Uthman IW, Bizri AR, Hajj Ali RA, et al. Takayasu's arteritis presenting as fever of unknown origin: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:280–285.

V Postgraduální nefrologii nově publikujeme kasuistiky komentované předními odborníky.

Kasuistiku můžete napsat i Vy!

Podrobnosti v editoriale v minulém čísle.