



Klasyczna gorączka niejasnego pochodzenia

Po raz pierwszy definicję gorączki o niejasnej przyczynie (*fever of unknown origin* – FUO) zaproponowali w 1961 r. Peterdorf i Beeson [1, 7]. Wymagała ona spełnienia następujących kryteriów:

- gorączka $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez ponad 3 tygodnie lub nawracająca,
- brak ustalenia przyczyny lub ustalenie rozpoznania nie jest jednoznaczne pomimo prowadzenia rutynowej diagnostyki przez 7 dni (≥ 3 dni w szpitalu lub podczas ≥ 3 wizyt ambulatoryjnych).

Przyczyny klasycznej gorączki niejasnego pochodzenia i częstość jej występowania pozostają szeroko zróżnicowane w zależności od wyników badań [7-21].

Przyczyny klasycznej gorączki niejasnego pochodzenia

Przyczyny infekcyjne (25-50%):

- ropnie jamy brzusznej i miednicy mniejszej,
- gruźlica,
- zapalenie wsierdza,
- powikłane zakażenia układu moczowego,
- zapalenie gruczołu krokowego,
- infekcje dróg żółciowych,
- zapalenie otrzewnej,
- zapalenie kości i szpiku,

Tabela 4.1. Przyczyny klasycznej FUO – częstość występowania wg Arnowa [2]

Przyczyny klasycznej gorączki niejasnego pochodzenia	Częstość występowania (%)
Choroby infekcyjne	25-50%
Choroby nowotworowe	5-25%
Choroby autoimmunologiczne	15-40%
Inne – <i>miscellanea</i>	5%
Nieznana	5-10%

- stany zapalne zębów, przyzębia, zatok obocznych nosa,
- choroby zakaźne (malaria, chlamydioza),
- choroby odzwierzęce (gorączka Q, bruceloza),
- zakażenia wirusowe (cytomegalowirus, wirus Epsteina-Barr),
- zakażenia pasożytnicze (*Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*),
- zakażenia grzybicze (*Candida albicans*).

Według dotychczas prowadzonych badań przyczyny infekcyjne stanowią najczęstszą etiologię stanów gorączkowych nieznanego pochodzenia [9, 13, 17]. Istotną przyczyną infekcyjną są ropnie o różnej lokalizacji, szczególnie często w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej, ale również w obrębie śródpiersia, płuc, nerek czy też mózgu [9, 13, 17, 21]. Obraz kliniczny może mieć charakter przewlekły, skąpopojawowy lub zupełnie

niespecyficzny. Szczegółowe wywiady pozwalają na wyodrębnienie grup ryzyka, do których zalicza się: osoby leczone immunosupresyjnie, z obniżoną odpornością, cukrzycą, chorobą nowotworową, mocznicą, marskością wątroby, po urazach, po zabiegach operacyjnych, z upośledzonym drenażem żółci, moczu lub wydzieliny z dróg oddechowych. Perforacja zmienionego zapalnie uchyłka czy też wyrostka robaczkowego może stać się przyczyną wytworzenia ropnia w jamie otrzewnej lub miednicy.

Kolejną przyczyną infekcyjną, która w ostatnim czasie ponownie odgrywa istotną rolę jako przyczyna FUO, jest gruźlica. Podstawowe metody diagnostyczne, tj. zdjęcie radiologiczne płuc, test skórny z tuberkuliną czy też badanie płwociny, niejednokrotnie pozostają zawodne, powodując błędy diagnostyczne. Niezbędne wówczas stają się bardziej dokładne, nowoczesne metody diagnostyczne: technika izolacji prątka z zastosowaniem metody radiometrycznej (system BACTEC), badanie histopatologiczne, badanie genetyczne pozwalające na wcześniejsze uzyskanie wyników i odznaczające się większą czułością i swoistością. Dodatkowym narzędziem diagnostycznym pozostają testy IGRA (*interferon γ release assays*). Ponadto często obserwowana jest lokalizacja pozapłucna gruźlicy, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie. Kolejnym problemem diagnostycznym pozostają zakażenia prątkami atypowymi MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*). Do najczęściej izolowanych należą: *Mycobacterium avium complex* (MAC – *M. avium*, *M. intracellulare*). Poza trudnościami diagnostycznymi istotnym problemem pozostaje lekooporność na ten rodzaj patogenu [23-30].

Bakteryjne zapalenie wsierdzia to kolejna ważna przyczyna infekcyjna gorączek niejasnego pochodzenia, szczególnie u osób z założonymi cewnikami centralnymi, przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Ogólnie dostępne badanie echokardiograficzne przezklatkowe (TTE) pozwala na wysunięcie podejrzenia zapalenia wsierdzia jedynie w 50-65% przypadków. Niejednokrotnie konieczne jest wykonanie badania przezprętkowego (TEE), gdzie czułość sięga 90%. Czynnikiem sprawczym mogą być nie tylko bakterie (*Streptococcus viridans*, *S. fecalis*, *S. bovis*, *Staphylococcus aureus* i inne), ale również patogeny grzybicze (*Candida*, *Aspergillus*) czy też patogeny z grupy HACEK [31-34].

Zwykle obraz kliniczny w przebiegu zakażenia dróg moczowych i dostępne metody diagnostyczne pozwalają na szybkie i trafne ustalenie rozpoznania. Należy jednak rozważyć zakażenie układu moczowego jako przyczynę gorączki niejasnego pochodzenia, pomimo wstępnych prawidłowych wyników badań, szczególnie w grupie pacjentów z wrodzonymi i nabytymi anatomicznymi nieprawidłowościami układu moczowo-płciowego. Wśród mężczyzn źródło infekcji powodującej gorączkę może stanowić gruczoł krokowy [35, 36].

Źródłem infekcyjnym gorączki nieznanego pochodzenia niejednokrotnie pozostaje jama ustna, zęby, przyzębie oraz zatoki oboczne nosa [37].

Gorączka w przebiegu zapalenia kości może stanowić trudny problem diagnostyczny. Diagnostyka radiologiczna może nie wykazać nieprawidłowości, a dopiero wnikliwe badania obrazowe, w tym scyntygraficzne, pozwalają na ustalenie rozpoznania.

W zależności od obrazu klinicznego należy rozważać zakażenia bakteryjne: *Chlamydia pneumoniae* (wywiad pulmonologiczny), *Chlamydia trachomatis* (wywiad ginekologiczno-urologiczny) czy też *Chlamydia psittaci* (w wywiadach kontakt z ptakami, np. papugami) [38]. Inną rzadko spotykaną przyczyną gorączki, którą należy rozważyć u hodowców bydła, weterynarzy, pracowników laboratorium, rzeźni, mleczarni, jest gorączka Q powodowana zakażeniem przez Gram-ujemne riketsje *Coxiella burnetii* [39].

Kolejną przyczyną gorączki związaną z hodowlą bydła, przetwórstwem mlecznym jest inna zoonoza – bruceloza. Obecnie w Polsce rzadko spotykana, częściej narażeni na zachorowanie są mieszkańcy basenu Morza Śródziemnego [40].

Inne infekcyjne przyczyny gorączki to zakażenie *Borrelia burgdorferi*, w której ukierunkowany wywiad dotyczący ukąszenia przez kleszcza, ewentualnych zmian skórnych, stawowych, neurologicznych poparty diagnostyką serologiczną pozwala na ustalenie rozpoznania.

Kolejnym czynnikiem może być zakażenie *Borrelia recurrentis* powodujące dur powrotny, przenoszone przez wszy, kleszcze, o charakterystycznym nawrotowym charakterze toru gorączkowego [41].

W diagnostyce stanów gorączkowych z towarzyszącymi objawami ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunki, powiększenie węzłów chłonnych krezki, objawy sugerujące zapalenie wyrostka robaczkowego) należy rozważyć zakażenie *Yersinia enterocolitica* [42, 43].

Poza etiologią bakteryjną rzadszymi czynnikami infekcyjnymi są zakażenia wirusowe, grzybicze i pasożytnicze.

Przedłużająca się gorączka zawsze wymaga wykluczenia zakażenia wirusem HIV. Występuje ona zwykle już u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby i wiąże się z szerokim spektrum infekcji oportunistycznych [44].

Dla większości osób zakażenie cytomegalowirusem lub wirusem Epsteina-Barr nie powoduje istotnych implikacji zdrowotnych. Niestety u części z nich poza cechami zapalenia błony śluzowej gardła może przebiegać z przedłużającą się gorączką oraz cechami zapalenia wątroby. Poza oceną morfologii krwi obwodowej (limfocytoza) niezbędna jest diagnostyka serologiczna, a w przypadku wstępnie ujemnych wyników konieczne

jest powtórzenie ich po 2-3 tygodniach (od początku wystąpienia objawów choroby) [45, 46].

Uogólnione zakażenia grzybicze mogą być przyczyną gorączek niejasnego pochodzenia. Do grup ryzyka należą osoby w trakcie immunosupresji, długotrwałej antybiotykoterapii, żywione pozajelitowo lub z założonymi cewnikami wewnątrznaczyniowo. Rutynowe badania mikrobiologiczne (posiewy krwi) niestety często pozostają negatywne (50% przypadków). Głównym czynnikiem sprawczym pozostaje *Candida albicans* [47].

U gorączkujących pacjentów ze stwierdzonym powiększeniem węzłów chłonnych należy rozważyć zakażenie *Toxoplasma gondii*. Stwierdzenie dodatniego miana przeciwciała IgM lub istotny wzrost aktywności przeciwciała IgG potwierdza rozpoznanie choroby [48, 49].

Wnikliwe badanie podmiotowe z uwzględnieniem oceny toru gorączkowego oraz wywiadu dotyczącego podróży do obszarów endemicznych może nasunąć podejrzenie rozpoznania malarii jako przyczyny niejasnego wzrostu temperatury ciała. Inne rzadsze choroby pasożytnicze, mogące powodować gorączkę, to zakażenia: *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma*.

Przyczyny nowotworowe (5-25%):

- choroby rozrostowe układu krwiotwórczego,
- guzy lite.

Wśród przyczyn gorączki niejasnego pochodzenia wymagających pilnej diagnostyki należy wskazać choroby nowotworowe. Szczególnie częste są procesy rozrostowe układu krwiotwórczego [50, 51]. Gorączka może być wówczas jedynym wiodącym objawem, natomiast w chłoniakach ziarnicznych może być pierwszym objawem. Czujność kliniczna w diagnostyce różnicowej stanów gorączkowych u ludzi młodych, poparta badaniami dodatkowymi, w tym analizą parametrów krwi obwodowej oraz badaniem histopatologicznym węzła chłonnego, pozwala na wczesne ustalenie rozpoznania [52-57].

Niestety występowanie gorączki w przypadku nowotworów litych wiąże się zwykle z obecnością przerzutów odległych. W przypadku procesu rozrostowego nerki objawem wiodącym u części pacjentów może być podwyższona temperatura ciała pomimo braku przerzutów odległych i braku objawów charakterystycznych. Klasyczna triada: bóle okolicy lędźwiowej, krwiomocz i wyczuwalny guz okolicy lędźwiowej, występuje u tych pacjentów bardzo rzadko (około 10%), a najczęstszym objawem raka jasnokomórkowego nerki jest krwiomocz (około 45% pacjentów) [58, 59]. Spośród guzów litych powodujących FOU obserwowane są nowotwory: jelita grubego, trzustki, płuc, dróg żółciowych i inne [60-63].

Przyczyny autoimmunologiczne – choroby tkanki łącznej i pierwotne układowe zapalenia naczyń (15-40%):

- choroba Stilla [64-68],
- toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) [16, 75],
- reumatoidalne zapalenie stawów (*rheumatoid arthritis* – RA) [16, 82],
- olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (*giant cell arteritis* – GCA) [16, 78-80],
- choroba Takayasu (*Takayasu's arteritis* – TA) [16, 70, 71],
- zapalenia naczyń z ziarniniakowatością [16, 72, 73],
- mikroskopowe zapalenie wielotętnicze (*microscopic polyangiitis* – MPO) [16, 74],
- choroba Churga-Strauss (*Churg-Strauss syndrome* – CSS) [81],
- guzkowe zapalenie tętnic (*polyarteritis nodosa* – PAN) [16, 76, 77].

Choroba Stilla jest jedną z przyczyn stanów gorączkowych szczególnie w grupie młodych dorosłych. Dolegliwości bólowe stawów, z towarzyszącym wzrostem temperatury ciała (zwykle > 39°C wieczorem lub z dwukrotnym wzrostem temperatury w ciągu doby), zmianami skórnymi, powiększeniem węzłów chłonnych i bólem gardła wymagają diagnostyki różnicowej w kierunku tej jednostki chorobowej [64-68].

Natomiast olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (szczególnie tętnicy skroniowej) należy rozważyć w przypadku występowania gorączki u osób starszych (> 50. r.ż.). Podejrzenie nasila współistnienie takich objawów, jak: zaburzenia widzenia, bóle głowy, bóle mięśni oraz przyspieszone opadanie krwinek czerwonych i niedokrwistość w badaniach laboratoryjnych. Wzrost temperatury ciała może nie być istotnie wysoki, a objawy miejscowe (bolesność i obrzmienie zajętej tętnicy, chromanie mięśni żuchwy) mogą być słabo wyrażone. Utrudnia to wówczas trafne ustalenie rozpoznania, które może wymagać biopsji tętnicy skroniowej. Szybkość ustalenia rozpoznania ma istotne znaczenie ze względu na ryzyko utraty wzroku (15-20% pacjentów) [69]. Rzadszą przyczyną gorączki w przebiegu zapalenia naczyń dużego kalibru jest choroba Takayasu, w której w celu ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie badań obrazowych, takich jak: angio-TK klatki piersiowej, USG tętnic nerkowych metodą Dopplera [70, 71].

W obrazie klinicznym zapalenia naczyń z ziarniniakowatością charakterystyczne jest zajęcie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Szczególnie częste jest zajęcie dróg oddechowych, choć objawy kliniczne mogą być w początkowym okresie słabo wyrażone. Prawidłowy obraz w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie wyklucza zajęcia dolnych dróg oddechowych.