

TEPLoty NEJASNÉHO PŮVODU

MUDr. Luboš Kotík, CSc.

I. interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Teploty nejasného původu, v anglosaské literatuře FUO (fever of unknown origin – dále FUO, český ekvivalent není zaveden), jsou již z definice diagnostickým problémem pro všechny lékaře. Přetrvávající teploty, vyhovující definici FUO, jsou stresující situací pro obě strany, pacienta i lékaře. Lékař neobeznámený s touto problematikou často vystřídá řadu antibiotických skupin dříve, než se hlouběji zamyslí nad jiným možným antibiotiky neovlivnitelným původem onemocnění. Ze strany pacienta naopak vzniká dojem, že lékař, který v krátké době neumí onemocnění pojmenovat a nenásazuje žádnou léčbu, je nekompetentní.

Klíčová slova: teploty nejasného původu, FUO, etiologie, diagnostika.

FEVER OF UNCLEAR AETIOLOGY

A review of definition and major causes of the syndrome of fever of unknown origin is presented. It is explained why the ratio of principle etiopathogenetic units in patients samples changes. It is especially stressed that there is increasing percentage of patients without an established diagnosis with mainly good prognosis. The strategy of approach to patients and principals of differential diagnosis are described. The importance of recently introduced methods e.g. positron emission tomography and ultrasound of temporal arteries are mentioned.

Interní Med. 2006; 11: 493–495

První velký soubor pacientů s nejasnými teplotami trvajícími déle než 14 dnů byl popsán r. 1907 R. C. Cabotem v Bostonu. Jednalo se o retrospektivní rozbor 784 pacientů. Choroby, které stav způsobovaly, byly ze zcela jiného spektra než dnes. V 75 % se jednalo o tyfus, pyogenní bakteriální infekce, endokarditida a TBC byly zastoupeny 7 %, zbylé případy byly zejména meningitidy, gonorea a syfilis. Z toho je patrné, jak se obsah syndromu výrazně s postupem času změnil. Odlišnosti v zastoupení jednotlivých chorob se objevují nejen v čase, ale jsou patrné i geograficky. Je logické, že jiné patogenetické jednotky budou převažovat v tropických oblastech a jiné v našich zeměpisných šířkách.

Definice syndromu teplot nejasného původu

Klasická definice FUO v sobě zahrnuje tři hlavní atributy syndromu:

Trvání – teploty by měly trvat déle než 3 týdny. Tím je zajištěno, že do syndromu nebudou spadat virové infekce se spontánním ukončením.

Výše teploty – alespoň intermitentně by teploty měly přesahovat 38,3 °C. Tím jsou vyloučeny teploty, které často nemají vážnou příčinu.

Diagnostická obtížnost – příčina není objasněna po 1 týdnu pobytu v nemocnici nebo po 3 ambulantních kontrolách.

V poslední době je snaha tuto základní definici různě upravovat vzhledem k zavedení nových diagnostických metod urychlujících vyšetření, zatím to však nebylo široce akceptováno.

Uznávané jsou spíše **nové podjednotky**, tzv. **nozokomiální FUO** (teploty vzniklé během hospitalizace, kde není příčina odhalena do 3 dnů), **FUO při neutropenii** ($< 0,5 \times 10^9/l$) a **FUO při HIV pozitivitě**. Jsou důležité a odlišné zejména tím, že příčinou

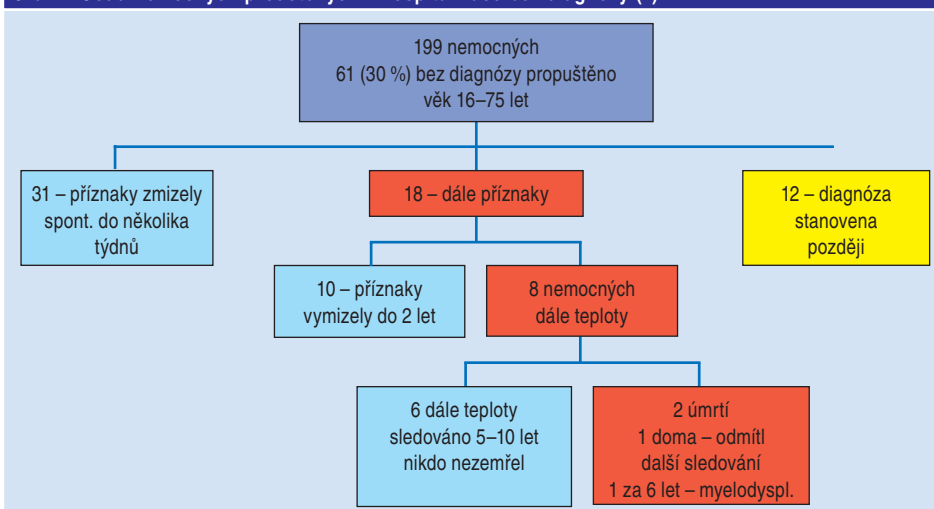
teplot jsou zpravidla infekce. Léčebný přístup se tím zásadně mění. Zatímco u klasické FUO často není nutno před stanovením diagnózy nasazovat protinfekční léčbu, u nemocných s těmito formami je naopak indikována včasná a zpravidla kombinovaná ATB léčba ještě před stanovením diagnózy.

Přístup k nemocnému s FUO

Diagnostika teplot nejasného původu je pro lékaře stále velkou profesní výzvou. Nejlepší není ten, kdo zvládne v krátkém časovém úseku provést množství necíleně zaměřených vyšetření a očekává, že těmito diagnostickými sondami zasáhne cíl. Kvalita postupu se vyznačuje tím, že se nejkratší cestou dospěje k diagnóze nebo naopak k úvaze, že další vyšetření jsou již zbytečná a vhodnější bude vyčkat dalšího vývoje onemocnění. V současné době nelze v 15–30 % případů při nejlepší vůli diagnózu stanovit. Je to způsobeno především tím, že diagnostické možnosti natolik pokročily, že se u velké

většiny nemocných stanoví diagnóza ještě dříve, než případ vyhoví klasické definici onemocnění (5). Ke zrychlení diagnostiky teplot došlo zejména rozvojem zobrazovacích metod, jako je ultrasonografie, transesofageální echokardiografie a CT. Těmito postupy lze rychle eliminovat nemocné s bakteriální endokarditidou, lokalizovanými záněty a s hematologickými i jinými malignitami, kteří dříve tvořili podstatnou část vyšetřovaných souborů pacientů. Soubory nemocných, splňujících kritéria FUO, se tak zužují na skutečně velmi obtížně diagnostikovatelná onemocnění. Osud nemocných, kde se nedospěje k diagnóze, je však našťastí většinou příznivý a u asi 1/2 případů onemocnění do 3 měsíců spontánně končí. U druhé poloviny asi v 50 % dojde k určení choroby později a jedná se většinou o léčitelná onemocnění. U zbylé části teploty zpravidla spíše epizodicky trvají, ale také u nich převládá příznivá prognóza – (graf 1) (4). Je tedy vhodné již na začátku vyšetřovacího procesu pacienta seznámit s tím, že neúspěch v pátrání

Graf 1. Osud nemocných prouštěných z hospitalizace bez diagnózy (4)



po příčině zpravidla znamená příznivou prognózu. Nemocný pak přijme negativní výsledek vyšetření s větším pochopením, neztrácíme jeho důvěru a nehledá tak často jiná pracoviště k provedení dalších, často zbytečných vyšetřovacích postupů.

Přes veškerý pokrok vyšetřovacích metod je anamnéza a fyzikální vyšetření základním stavebním kamenem stanovení diagnózy. Při anamnéze je třeba klást cílené otázky, protože nemocný si neuvědomuje význam řady údajů a jejich souvislostí. Zejména spontánně nehovoří o předchozích lékařských intervencích, pobytech v zahraničí a užívaných lécích. V anamnéze nesmí uniknout prodělaná TBC, nádorová onemocnění, kloubní afekce, pracovní a cestovní anamnéza, lékařské výkony z posledních 6 měsíců, zavedení cizích materiálů, užívané léky, včetně volně dostupných, např. laxativ a potravinových doplňků. Samozřejmostí je podrobná analýza současných teplot, jejich začátku, charakteru a časového průběhu. Velmi pečlivě fyzikální vyšetření musí vyloučit zejména kožní projevy – tyfus, alergie, onemocnění pojiva, zvětšení uzlin (hematologické malignity), štítné žlázy (tyreoiditida), sleziny (hematologické malignity, záněty), přítomnost rezistence (nádory), lokální otoky (hluboké trombózy, abscesy v podkoží), srdeční šelesty (bakteriální endokarditida). Musíme být vděční za jakoukoliv stopu, která nás v anamnéze nebo fyzikálním vyšetření může nasměrovat k určité skupině onemocnění. V praxi se stále traduje, že teploty ustupující po podání nesteroidních antirevmatik jsou spíše způsobeny nádorovým onemocněním, a je tak možno je skupinově odlišit od infekcí. Serioznější sledování však ukázala, že tento terapeutický test má nízkou senzitivitu i specifitu, a není tedy dobré se jím nechat ovlivnit v další diagnostické strategii. Vyplatí se nespolehat jen na svoje znalosti, ale otevřít dobrou učebnici, kde jsou přehledně shrnuty všechny choroby, které mohou být příčinou FUO, a velmi pozorně se zamyslet, která chorobná jednotka by ještě mohla připadat v úvahu. Často to znamená některá vzácná onemocnění najít v detailním popisu chorobných příznaků a zjistit, jaké jsou možnosti jejich diagnostiky. Anamnézu a fyzi-

kální vyšetření je dobře opakovat, pokud diagnóza zůstává nejasná po prvních nespecifických testech.

Příčiny FUO

Podrobně pojednat o všech etiopatogenetických jednotkách, které mohou způsobit FUO, v rozsahu tohoto textu nelze. Je možné jen dát návod k algoritmu uvažování a vyšetřování a upozornit na některé nejčastěji se vyskytující a současně obtížněji diagnostikovatelné klinické jednotky. Určitou pomůckou k usnadnění zapamatování schématu přístupu k vyšetření je rozdělení příčin FUO na tzv. malou a velkou trojku (tabulka 1).

Pokud hovoří o klasickém syndromu FUO, je současně průměrné procentuální zastoupení patogenetických okruhů onemocnění uvedeno v tabulce. Obecným trendem je spíše úbytek infekcí a nádorových onemocnění, které se daří zpravidla diagnostikovat tak časně, že se v souborech jejich zastoupení snižuje. Relativně pak stoupají onemocnění pojiva a jak již bylo uvedeno, významně přibývá též skupina onemocnění, kde se nedaří diagnózu stanovit.

„Malou trojku“ tvoří léková horečka, předstíraná horečka a habituální hypertermie. Vyloučením této skupiny onemocnění bychom měli svoje diagnostické úvahy začít, protože se jedná o jednotky, na které je třeba aktivně pomyslet a jejich vyloučení je poměrně snadné. Z lékových skupin způsobujících teploty jsou nejčastější příčinou betalaktamová

antibiotika, furantoin, ale žádný lék není vyloučen. Většinou obtíže začínou do 5 dnů od počátku užívání, ale teploty mohou zavinit i léky užívané dlouhodobě, kde přecitlivělost vznikla až v průběhu jejich podávání. Mohou to být i laxativa a potravinové doplňky, které nemocní ani za lék nepovažují a spontánně jejich užívání neuvádějí. Vyplatí se tedy raději vysadit veškerou dosud užívanou terapii a v případě nutnosti ji nahradit jinými preparáty. Pokud se jedná o lékovou horečku, k úpravě dochází v závislosti na poločase vylučování látky, která je za febrilie zodpovědná, zpravidla do 2 dnů po jejím vysazení. Předstíranou nebo uměle indukovanou horečku odhalíme nejlépe dobrou spoluprací se sestrami, které si v kontaktu s nemocným snáze všimnou neobvyklého chování, pátráme po vpiších, měříme teplotu během rozhovoru s pacientem, nejlépe ihned poté, co byla naměřena horečka apod.

Z tzv. velké trojky je třeba vyloučit lokalizované infekce. Nelze probírat všechny infekční příčiny FUO, je vhodné se zmínit o častých a méně předpokládaných infekcích. Z lokalizovaných zánětů je nutno vyloučit abscesy, zrádné jsou abscesy mozkové a retroperitoneální, dále infekce kloubních protéz, stimulačních elektrod, osteomyelitidy obratlů, infekce v cévních aneuryzmatech a protézách. Častou je bakteriální endokarditida, která je někdy obtížně prokazatelná. Ze systémových infekcí je nutno dát pozor na miliární TBC, která

Tabulka 1.

Velká trojka:
• infekce 30–40 % • tumory 20–30 % • onemocnění pojiva a vaskulitidy 10–20 %
Malá trojka:
• léková horečka • předstíraná horečka • habituální hypertermie
Ostatní – tromboembolická choroba, idiopatické střevní záněty a dále až 200 diagnostických jednotek + neznámé příčiny.

Tabulka 2

A. Základní laboratorní vyšetření:

1. krevní obraz a FW
2. moč + sed., kultivace moči
3. stolice na OK, kultivaci, parazitologii
4. nejméně 3 hemokultury kultivované i anaerobně
5. rutinní biochemie, TSH, ELFO, hladiny imunoglobulinů
6. při anamnéze cesty do podezřelých oblastí vyšetření na malárii a leishmaniózu

B. Sérologické testy:

1. reumatoidní faktor a ASLO
2. ANA, ANCA protilátky
3. infekční mononukleóza, hepatitidy, cytomegalická infekce, tyfus, toxoplasmóza, brucelóza
4. carcinoembryonální antigen, alfafoetoprotein, HIV

C. Různé:

1. biopsie kostní dřeně a průtoková cytometrie
2. tuberkulinová reakce
3. oční pozadí

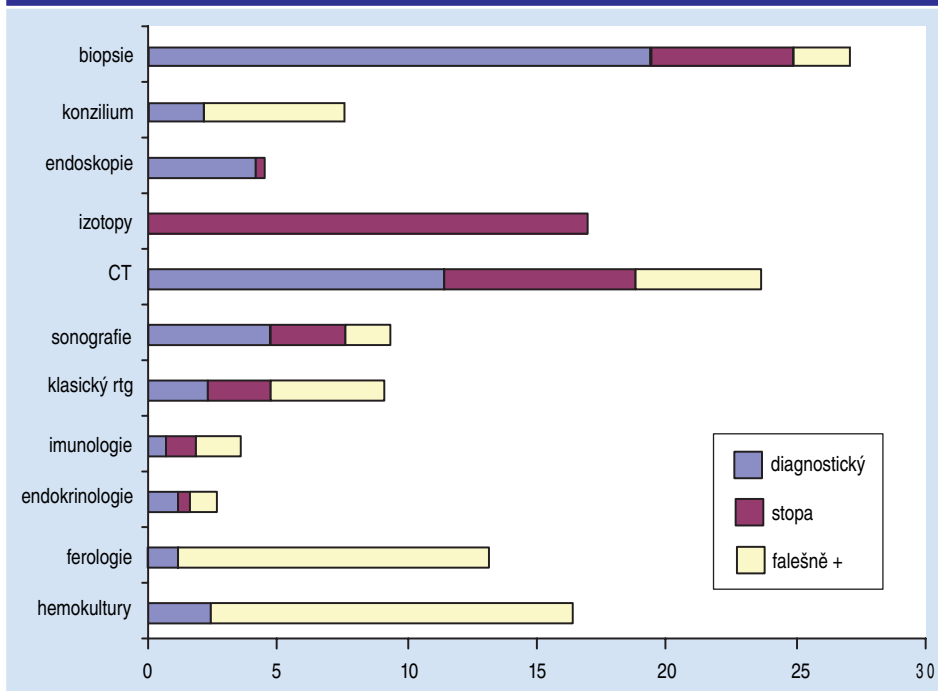
D. Zobrazovací metody:

1. RTG s + p, sonografie epigastria, echokardiografie včetně transesophageální
2. endoskopické vyšetření zažívacího traktu event. tenkého střeva enteroklyzou
3. scintigrafie skeletu
4. CT břicha event. hrudníku
5. duplexní sonografie žil DK a perfuzní plicní scan
6. značené leukocyty
7. duplexní sonografie temporálních arterií

E. Další záložní metody, pokud i nadále není diagnóza:

1. biopsie jater, kůže
2. PET scan
3. biopsie sleziny

Graf 2. Vyjadřuje v procentech, jaký podíl ze sta provedených vyšetření je stopou nebo klíčem k diagnóze a naopak, jaké procento může být nespecificky pozitivní, a tedy zavádějící



může být odhalena až biotickým vyšetřením např. jater, z virových infekcí je to zejména cytomegalová infekce, kde až 25 % nemocných je febrilních déle než 3 týdny. Častá je též perzistující Epstein-Barr viróza. U osob s anamnézou pobytu v tropech a subtropích nesmíme zapomenout zejména na malárii, leishmaniózu a amébiázu. Výčet infekcí není samozřejmě zdaleka úplný.

Z nádorových onemocnění jsou někdy obtížné s atypicky lokalizovanými lymfomy, které nepostihují lymfatické uzliny, ale jsou lokalizovány výlučně v játrech, slezině, kostní dřeni nebo na stěnách cév (angiotropický lymfom).

Onemocnění pojiva nabývají ve složení souborů FUO na významu pro svou často obtížnou diagnostikovatelnost. Zmínit je určitě nutné Stillovu chorobu, onemocnění s dramatickými teplotami přes 40 °C, s výskytem nejčastěji mezi 15–35 lety. Určitým vodítkem musí být prchavý, málo nápadný lososovitě zbarvený kožní exantém. Zpravidla je přítomna splenomegalie. Onemocnění imituje septický stav a je dif. diagnosticky obtížné tím, že nemá žádný potvrzující specifický laboratorní test. Stejně není žádná určující laboratorní diagnostika pro revmatickou polyomyalgiu, která je častá zejména u žen nad 60 let. Nově zde pomůže duplexní sonografie temporálních arterií a PET s fluorodeoxyglukózou.

Diagnostický postup, kde nejsou žádné stopy

Pokud jsme anamnézou a fyzikálním vyšetřením nezískali žádná vodítka pro další diagnostický postup, nezbyvá než postupně provést vyšetření shrnutá v tabulce 2.

Samozřejmě není účelné naplánovat všechna vyšetření naráz, ale pátrat v laboratorních testech po dalších stopách. V hodnocení všech pomocných laboratorních i instrumentálních vyšetření nesmíme zapomenout, že mají jen určitou senzitivitu a specifitu. Negativní test nás jednou provždy nesmí odvést od určitého vyšetřovacího směru a pozitivní nález neznamená, že stopa není falešná. Jakou úspěšnost mají různé metody v diagnostice FUO a jak často jsou nespecificky pozitivní, a tedy zavádějící, ukazuje graf 2.

CT vyšetření již zcela nahradilo dříve doporučovanou diagnostickou laparotomii, která byla indikována, pokud diagnóza zůstala nejasná po extenzivním

vyšetřování. Relativně málo jsou diagnosticky využívány orgánové biopsie – zejména jater, které mohou přinést překvapující rozuzlení (miliární TBC, lokalizovaný lymfom, sarkoidóza, granulomatózní hepatitida).

Biopsie sleziny je metoda málo dostupná a jsou doporučovány různé techniky. Ve zkušených rukou může však mít poměrně vysokou diagnostickou cenu (2). Je indikována, pokud je slezina zřetelně zvětšena nebo obsahuje podezřelá ložiska.

Nově uplatňovanou a poměrně velmi jednoduchou metodou při určité zkušenosti vyšetřujícího je duplexní sonografie temporálních arterií, kde jejich zesílená hypoechogenní stěna s vysokou specificitou svědčí pro temporální arteritidu, velmi častý důvod k FUO zvláště u starších žen.

U diagnosticky nejasných případů s vážným klinickým průběhem nebo zneklidňujícím laboratorním obrazem se v poslední době osvědčuje pozitronová emisní tomografie značenou fluorodeoxyglukózou (FDG-PET). Toto vyšetření zachycuje celotělovým vyšetřením ložiska s vysokou metabolickou aktivitou, a pomůže tak topicky upozornit zejména na obtížně diagnostikovatelné záněty např. kloubních protéz, Bechtěrovou chorobu, tyreoiditidy, vaskulitidy a některá dosud skrytá probíhající nádorová onemocnění. Asi u 60 % nemocných, kteří již byli podrobeni obvyklému diagnostickému postupu bez úspěchu, je PET schopna v diagnostickém procesu pomoci.

Pokud se diagnózu nepodařilo stanovit a neztratili jsme důvěru nemocného, nemusíme podléhat skepsi. Jak již bylo uvedeno, dá se to očekávat až ve třetině případů. Když se klinický stav nemocného nehorší, je možno ho dále ambulantně sledovat asi v měsíčních intervalech s tím, že se dostaví kdykoliv dříve, pokud by se objevila nová klinická symptomatologie. Očekáváme pak, že příznaky buď samy ustoupí, nebo se objeví nová stopa, která nás povede určitým směrem.

MUDr. Luboš Kotík, CSc.

I. interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice
Praha
e-mail: lubos.kotik@ftn.cz

Literatura

1. Arnow PM, Flaherty JP, Fever of unknown origin. *Lancet*, 1997, 350: 575–580.
2. Civardi G, Vallisa D, Berte R, Giorgio A, Flice G, Caremani M, Caturelli E, Pompili M, De Sio I, Buscarini E, Cavanna L. Ultrasound – guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study. *Am. J. Hematol.* 2001, Jun 67 (2) 93–99.
3. Durack DT, Street AC, Fever of Unknown origin reexamined and redefined. *Curr. Clin. Topics in Infect. Dis.* 1991, 11, 35–51.
4. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers J, Long term follow – up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156, March 25, 616–620.
5. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D, Fever of Unknown Origin in Adults: 40 Years On. *J. of Internal Medicine*, 2003, 253: 263–275.