

OPIS PRZYPADKU

Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu przyczyny gorączki u 11-letniej dziewczynki z ostrym uszkodzeniem nerek – opis przypadku i przegląd literatury

Difficulties in diagnosing the cause of fever in 11-year-old girl with acute renal injury – case report and review of literature

Maria Szczepańska, Urszula Dyrga¹, Dawid Nowak¹, Krystyna Szprynger, Elżbieta Trembecka-Dubel, Ewa Muszewska, Dagmara Roszkowska-Bjanid, Katarzyna Broll-Waśka, Katarzyna Ziara

STRESZCZENIE

Oddział Nefrologii Dzieci Katedry i Kliniki
Pediatrii w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach,
¹Koło Naukowe STN
przy Katedrze i Klinice Pediatrii w Zabrze

W pracy przedstawiono trudności diagnostyczne nawracającej gorączki u 11-letniej dziewczynki z otyłością, u której choroba rozpoczęła się ostrym uszkodzeniem nerek wymagającym leczenia nerkozastępczego. Po 6 dniach leczenia hemodializami, połączonego z objawowym leczeniem farmakologicznym uzyskano normalizację parametrów wydolności nerek i obniżenie wskaźników zapalnych. W związku z nawrotowym pogarszaniem się – w odstępach kilkudniowych – stanu klinicznego dziecka i cykliczną gorączką o przebiegu septycznym przeprowadzono diagnostykę biochemiczną, mikrobiologiczną, immunologiczną, hematologiczną, neurologiczną, pulmonologiczną, kardiologiczną, ginekologiczną oraz endokrynologiczną. Postępowanie terapeutyczne obejmowało m.in. antybiotykoterapię o szerokim spectrum, usunięcie cysty jajnika lewego i leczenie lambliozy. W wyniku leczenia ostatecznie uzyskano ustąpienie gorączki. Nie udało się jednak jednoznacznie ustalić jej przyczyny.

Po 22 miesiącach leczenia u dziewczynki nadal utrzymują się cechy zespołu metabolicznego. Przedstawiony przypadek obrazuje rozległość procesu diagnostycznego oraz trudności, przed jakimi staje lekarz diagnozując i lecząc pacjenta z objawami klinicznymi pod postacią gorączki o nieustalonej etiologii (FUO – *fever of unknown origin*).

SŁOWA KLUCZOWE

gorączka o nieustalonej etiologii, ostre uszkodzenie nerek, dzieci, zespół metaboliczny

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. med. Maria Szczepańska
Oddział Nefrologii Dzieci Katedry i Kliniki
Pediatrii w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15
41-800 Zabrze
tel. 32 370 43 05, fax 32 370 42 92
e-mail: szczep57@poczta.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 3, 82–90
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

ABSTRACT

Authors present the difficulties in diagnosis of recurrent fever in the case of 11-year-old girl, with obesity and fever, in whom the illness began with acute renal injury requiring renal replacement therapy. After 6-days of dialysis treatment combined with pharmacological symptomatic treatment normal parameters of renal function and lowering of inflammation indices were obtained. Due to the recurrent deterioration of the clinical condition of the child in a few day intervals, cyclic septic fever – biochemical, microbiological, immunological, hematological, neurological, pulmonological, cardiological, gynecological and endocrinological investigations have been performed. Therapeutic procedures included: wide spectrum antibiotics, the removal of ovarian cyst and giardiasis treatment among them. During the treatment fever remission at the end was obtained, however the direct cause of it has not been established. After 22 months of treatment the features of metabolic syndrome are still present. The case illustrates the length of the diagnostic process and the difficulties faced by a doctor diagnosing and treating patients with symptoms in the form of FUO (fever of unknown origin).

KEY WORDS

fever of unknown origin, acute kidney injury, children, metabolic syndrome

WSTĘP

Gorączka należy do najczęstszych objawów u dzieci, z jakim rodzice zgłaszają się do lekarza pediatry. Zwykle występuje ona w przebiegu zakażenia, ale może być też jedynym odchyleniem od normy. Zdecydowanie pogarsza samopoczucie dziecka i budzi niepokój rodziców. Leki przeciwgorączkowe można kupić w aptekach bez recepty i zwykle już w domu rodzice sami rozpoczynają leczenie gorączki. Według WHO, lekiem z wyboru jest paracetamol (acetaminofen), który może być stosowany już u noworodków [1].

Z patofizjologicznego punktu widzenia gorączka jest wyrazem przestawienia termostatu w podwzgórzcu przednim na wyższy poziom. Stan ten objawia się wzrostem temperatury ciała, a czasem dodatkowymi objawami wynikającymi z mechanizmów regulacyjnych, np. dreszczami, a w momencie spadku temperatury ciała obfitym poceniem [2]. Przebieg gorączki, jej nasilenie, charakter oraz tor czy wreszcie występowanie nawrotów może być typowe dla konkretnych zespołów chorobowych. Nasuwa to podejrzenie określonej przyczyny choroby [3]. Istnieje wiele definicji gorączki o nieznannej przyczynie (*fever of unknown origin* – FUO). Według Petersdorfa i Besona, jest to temperatura ciała przekraczająca 38,3°C, utrzymująca się dłużej niż 3 tygodnie, której przyczyny nie udaje się znaleźć podczas

rutynowej, tygodniowej diagnostyki szpitalnej [4]. Zdaniem innych autorów, FUO należy rozpatrywać, jeżeli gorączka trwa dłużej, niż to wynika z przewidywań, np. ponad 10 dni w przebiegu nieokreślonej infekcji wirusowej i dłużej niż 3 tygodnie w przebiegu mononukleozy [5]. Kolejni autorzy definiują FUO jako ostrą gorączkę w przebiegu choroby, której etiologia pozostaje nieznaną, mimo wnikliwego wywiadu i dokładnego badania przedmiotowego [6]. Najważniejszymi przyczynami FUO są: zakażenia (25–50%), choroby autoimmunologiczne (w tym układowe choroby tkanki łącznej), układowe zapalenie naczyń (15–40%), nowotwory (5–25%) oraz inne (np. choroby ziarniniakowe, choroba Kawasaki, sztucznie wywoływana gorączka). U 5–15% chorych ostatecznie nie udaje się ustalić przyczyny gorączki [7,8,9,10,11,12].

Wykazano zależność przyczyn FUO od wieku chorych. Podczas gdy u dzieci przeważają zakażenia wirusowe, choroba Stilla, nawykowa gorączka i przyczyny nieznanne, to u osób starszych najczęściej stwierdza się gruźlicę, nowotwory oraz wpływ działania leków [12,13,14]. Pasic i wsp. podkreślają, że u dzieci należy również coraz częściej brać pod uwagę zespół mielodysplastyczny. Wskazują oni ponadto, że w większości przypadków niezdiagnozowanych FUO ma charakter samoograniczający się [7]. Przyczyny FUO są różne zależnie od regionu geograficznego i statusu socjoekonomicznego społeczeństwa [15].

W pracy przedstawiono szeroki zakres badań, które konieczne były dla różnicowania i wykluczenia kolejnych przyczyn FUO u leczonej przez nas dziewczynki oraz podjęte postępowanie terapeutyczne.

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka 11-letnia (A.Ch, Nr hist. choroby 4227/09) została przekazana ze szpitala rejonowego na Oddział Nefrologii Dzieci z powodu bezmoczności w celu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Powodem skierowania dziecka do szpitala rejonowego były bóle brzucha zlokalizowane w podbrzuszu, brak apetytu, wymioty oraz bezmocz od poprzedzającego dnia. W szpitalu rejonowym dziecko przebywało przez jedną dobę. Nie uzyskano diurezy po zastosowaniu furosemidu i mannitolu. Przy przyjęciu do Kliniki dziecko było w stanie średnio ciężkim, osłabione, z cechami znacznego odwodnienia, blednością powłok skórnych, otyłością, tachykardią oraz twardością w podbrzuszu po stronie prawej. W badaniu fizykalnym stwierdzono: masę ciała 72,5 kg (> 95 centyla), wzrost: 154,5 cm (90 centyl), BMI: 30,4 kg/m²

(> 95 centyla, SDS +2,1), RR 125/80 mmHg (> 95 centyla). Trzy miesiące przed hospitalizacją dziewczynka przeżyła zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie. Zapalenie płuc rozpoznano na podstawie objawów klinicznych, nie wykonywano wówczas zdjęcia RTG klatki piersiowej. Wcześniej dziewczynka chorowała na nawracające zakażenia górnych dróg oddechowych o łagodnym przebiegu. Nigdy nie występowały zakażenia dróg moczowych. W wywiadzie nie odnotowano ukąszeń, ran, implantowanych materiałów, wyjazdów za granicę ani kontaktu ze środkami toksycznymi. Dziecko miało natomiast kontakt z psem w miejscu zamieszkania. W rodzinie nie występowały choroby przewlekłe, nadwagę stwierdzano u matki i babci dziecka. Z wywiadu wiadomo, że w okresie poprzedzającym hospitalizację u dziewczynki długotrwale stosowano niewłaściwą dietę (produkty typu *fast food* jako podstawa odżywiania, słodzone napoje gazowane, potrawy smażone). Wyniki badań laboratoryjnych w czasie przyjęcia i na początku hospitalizacji przedstawiono w tabeli I.

W dniu przyjęcia w badaniu fizykalnym stwierdzono: otyłość, suchą skórę, suche śluzówki jamy ustnej, zaczerwienione gardło, powiększone węzły chłonne podżuchwowe o średnicy

Tabela I. Badania laboratoryjne na początku hospitalizacji

Table I. Laboratory tests results at the beginning of hospitalization

Parametr	Wynik badania
Morfologia	Ht 30,4%; Hb 9,5 g/dl; Er 4,13 T/l; L 3,8 G/l; płytki krwi 150 G/l
Rozmaz krwi obwodowej	P 12%, S 71%, L 14%, M 1%, mielocyty obojętnochłonne – 2%, schistocyty 0–2 w polu widzenia
Antygen HBs	ujemny
Przeciwciała antyHCV	ujemne
Gazometria	pH 7,38; pCO ₂ 25,8 mmHg; pO ₂ 68,8 mmHg; HCO ₃ 15,2 mmol/l; TCO ₂ 16 mmol/l; BE (-7,8) mmol/l
Jonogram	Na ⁺ 128,0 mmol/l; K ⁺ 3,76 mmol/l; Ca ²⁺ 1,07 mmol/l; Ca całkowite 2,24 mmol/l; P 0,35 mmol/l
Wskaźniki czynności nerek	kreatynina: 393 μmol/l, mocznik: 13,6 mmol/l, eGFR wg Schwartz: 14,4 ml/min
Koagulologia	czas protrombinowy: 15,6 s; wskaźnik protrombinowy: 72%, INR – 1,3, APTT – 29,4s, fibrynogen – 5,6 g/l, D-dimery – 6,3 μg/ml, antytrombina III – 56%
Białko całkowite	69 g/l
Kwas moczowy	511 μmol/l
CRP	190,57 mg/l, (w kolejnych dniach wzrost do 440,5 mg/l)
Prokalcytonina	26,9 ng/ml
Wskaźniki czynności wątroby	bilirubina: 9,6 μmol/l, AspAT 21 IU/l, AlAT 14 IU/l
Cholesterol całkowity	2,61 mmol/l
Trójglicerydy	2,12 mmol/l
Glikemia	176,9 mg/dl
Amylaza w surowicy	37 U/l
Badanie ogólne moczu	odczyn kwaśny, ciężar właściwy 1013, białko: opal, glukoza: nieobecna, leukocyty pojedyncze w polu widzenia
Posiew krwi obwodowej	jałowy
Posiew krwi z dojścia centralnego	jałowy

do 1 cm, bolesność palpacyjną brzucha w okolicy nadłonowej i nadbrzuszu, wadę refrakcji (+8D). Rozpoznano ostre uszkodzenie nerek, przypuszczalnie na podłożu posocznicy, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek lub przedłużającej się przyczyny przednerkowej (odwodnienie). Wykluczono zanerkową przyczynę niewydolności nerek. W postępowaniu terapeutycznym podjęto nieudaną próbę forsowania diurezy. W związku z tym założono cewnik centralny i rozpoczęto prowadzenie hemodializ (łącznie wykonano 6 codziennych zabiegów). Włączono jednocześnie antybiotykoterapię empiryczną – meropenem, wankomycyna, flukonazol. Ze względu na narastające zaburzenia układu krzepnięcia (stężenie D-dimerów 10,2 µg/ml, wskaźnik protrombinowy 58%, stężenie fibrynogenu 8,2 g/l, liczba płytek krwi 103 G/l) zastosowano leczenie heparyną drobnocząsteczkową.

Uzyskano stopniową poprawę stanu klinicznego, powrót adekwatnej diurezy, normalizację parametrów uszkodzonej funkcji nerek. Wyniki wykonywanych badań moczu przez dalszy okres hospitalizacji były prawidłowe. Kontynuowano leczenie zachowawcze niewydolności nerek, antybiotykoterapię i uzyskano obniżenie wartości wskaźników zapalnych (CRP 25,9 mg/l, stężenie prokalcytoniny 0,2 ng/ml).

W 19 dobie hospitalizacji nastąpiło nagłe pogorszenie stanu klinicznego dziewczynki – znaczne osłabienie, brak apetytu. Powróciła gorączka o przebiegu septycznym, ponownie wzrosły wskaźniki stanu zapalnego we krwi – CRP 134,6 mg/l. W jednym z powtarzanych w trakcie antybiotykoterapii posiewów krwi uzyskano wzrost metycylinoopornego szczepu *Staphylococcus epidermidis*, który potraktowano jako zanieczyszczenie (gronkowiec był

wrażliwy na stosowaną w drugim rzucie antybiotykoterapię empiryczną: ciprofloksacyna, klarytromycyna). Po uzyskaniu antybiogramu wdrożono po raz kolejny antybiotykoterapię – teikoplaniną i doksycyliną, która była także nieskuteczna. Po wielokrotnych kontrolnych badaniach bakteriologicznych płynów ustrojowych (wyniki ujemne), wobec utrzymywania się nawrotów gorączki co 4–5 dni (ryc. 1), poszerzono diagnostykę o badania wirusologiczne, badania w kierunku obecności gruźlicy oraz mykologiczne.

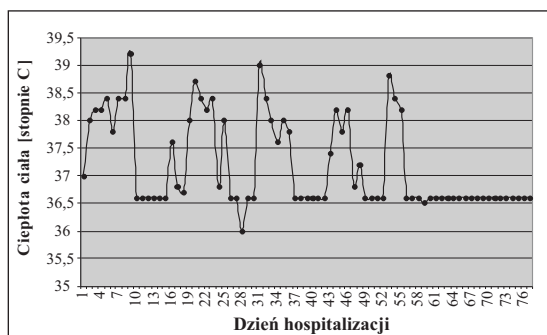
Uzyskano dodatni wynik badań stężeń przeciwciał anti-CMV IgG – 0,66 IU/ml, jednak wynik stężeń przeciwciał anti-CMV w klasie IgM był ujemny, co nie potwierdziło aktywnego zakażenia wirusem cytomegalii. Wyniki badań stężeń przeciwciał anti-EBV zarówno w klasie IgM, jak i IgG wypadły ujemnie. Próba tuberkulinowa była ujemna, badanie diagnostyczne QuantiFERON-TB Gold, (Cellestis, Carnegie, Australia) w kierunku gruźlicy ujemne, test na obecność antygenów *Aspergillus* i *Candida* w surowicy krwi także ujemny.

Badanie USG jamy brzusznej wykonane w drugim tygodniu hospitalizacji (przy wypełnionym pęcherzu moczowym) ujawniło echoujemną przestrzeń o wymiarach: 56 x 42 x 60 mm, zlokalizowaną w podbrzuszu, za pęcherzem moczowym, ze ścianą o grubości do 11 mm.

Dane z badania TK wykonanego w 24 dobie hospitalizacji wykazały brak prawidłowej perfuzji korowej obustronnie w fazie tętniczej, miąższ nerek obustronnie objęty słabo unaczynionymi zmianami obrzękowo-naciekowymi, w przestrzeni zaotrzewnowej wokół i ku tyłowi od dużych naczyń, zwłaszcza na poziomie i poniżej naczyń nerkowych widoczne liczne, drobne węzły chłonne – największe o wymiarach 11 x 6 mm, które mogły odpowiadać zmianom w przebiegu chłoniaka lub białaczki, nie wskazywały natomiast na zmiany naciekowo-zapalne w przebiegu cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Badanie także potwierdziło hepatosplenomegalię oraz obecność torbieli w lewym jajniku.

DIAGNOSTYKA HEMATO-ONKOLOGICZNA

Biopsja aspiracyjna szpiku wykluczyła pierwotny i wtórny proces rozrostowy z zajęciem szpiku kostnego oraz zespół hemofagocytarny. W 30 dniu hospitalizacji przeprowadzono laparoskopię zwiadowczą i w czasie zabiegu odprowadzono skręt jajnika lewego oraz usunię-



Ryc. 1. Wykres ciepłoty ciała u leczonej dziewczynki.

Fig. 1. Temperature curve in treated girl.

to torbiel jajnika lewego (histopatologicznie *Cystis mucinosa*). Posiew płynu z torbIELI był jałowy. W badaniach hormonalnych wykluczono proces nowotworowy oraz zespół nadaktywnych jajników (antygen Ca-125: 20,07 U/ml, AFP: 0,67 ng/ml, β -HCG: < 0,100 μ IU/ml, prolaktyna: 15,56 ng/ml, estradiol: 16,54 pg/ml, DHEA-s: 109,7 μ g/dl, 17-OH progesteron: 2,00 ng/ml, testosteron: 20,36 ng/dl, LH < 0,100 mIU/ml, FSH: 1,52 mIU/ml).

Po usunięciu torbIELI jajnika także nie uzyskano ustąpienia gorączki. Okresowo gorączce towarzyszyła drobnoplamista, rumieniowa, swędząca wysypka, a w rozmazie krwi obwodowej stwierdzano eozynofilię. Rozmaz krwi obwodowej w 7 tygodniu hospitalizacji wykazał obecność 4% blastów. Wykonano powtórny ocenę biopsji szpiku, która ponownie wykluczyła chorobę rozrostową układu krwiotwórczego i zespół hemofagocytarny. Badanie szpiku metodą cytometrii przepływowej nie wykazało obecności komórek o nieprawidłowym immunofenotypie: limfocyty T: 12%, limfocyty NK: 1%, limfocyty B: 0,3%, monocyty: 9%, neutrofile: 33%, eozynofile: 16,5%, erytroblasty: 24,5%, mieloblasty: 0,6%. Badanie MRI jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej poza obrazem nerek przemawiającym za procesem zapalno-pozapalnym i hepatosplenomegalią nie ujawniło innych zmian patologicznych.

DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA

W badaniu UKG wykonanym w 29 dobie hospitalizacji nie stwierdzono wegetacji charakterystycznych dla bakteryjnego zapalenia wsierdza, natomiast wykazano obecność płynu w worku osierdziowym bez cech tamponady. Po 2 tygodniach stan ogólny dziewczynki był dość dobry z wydolnym układem krążenia. W UKG płyn w osierdziu był w ilości fizjologicznej.

DIAGNOSTYKA IMMUNOLOGICZNA

I GINEKOLOGICZNA (42 DZIEŃ HOSPITALIZACJI)

Konsultanci sugerowali wykonanie badań w kierunku zakażenia HIV oraz chorób odzwierzęcych, oznaczenie stężenia przeciwciał w kierunku *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma*.

Wyniki testów wykonanych po konsultacjach: przeciwciała anty-HIV ujemne, przeciwciała anty-*Yersinia* w klasach IgM ujemne, IgA ujemne, IgG ujemne; przeciwciała anty-*Chlamydia trachomatis*: IgM ujemne, IgG ujemne; przeciwciała anty-*Mycoplasma pneumoniae* IgM ujemne, IgG ujemne; przeciwciała anty-

Brucella IgG: ujemne. Przeciwciała anty-*Listeria monocytogenes*: serotyp 1/2 ujemny, serotyp 4b wartość graniczna. Przeciwciała anty-*Borrelia*: IgM – 23,95 U/ml (słabo dodatnie), IgG – 2,65 U/ml (ujemne), weryfikujący test Western blott: IgM ujemny, IgG ujemny, toksokaroza: nie stwierdzono przeciwciał w klasie IgG.

DIAGNOSTYKA REUMATOLOGICZNA

Wyniki badań stężenia przeciwciał ANA ujemne (16,48 U/ml); pANCA ujemne (9,89 U/ml); cANCA ujemne (6,52 U/ml). Wartości stężeń przeciwciał anty-ds DNA graniczne (29,95 U/ml), powtórzone po tygodniu – ujemne (14,71 U/ml). Odczyn Waalera-Rosego ujemny (< 6 IU/ml). Stężenie immunoglobulin w surowicy wynosiło: IgA 4,07 g/l, IgM 0,79 g/l, IgG 15,02 g/l, składowe dopełniacza C₃: 1,93 g/l, C₄: 0,34 g/l. Proteinogram: albuminy 39,98%, globuliny: alfa1 4,15%, alfa2 9,41%, beta 15,47%, gamma 30,99%. Badania serologiczne: odczyn BTA ujemny, PTA dodatni, LEN ujemny.

DIAGNOSTYKA LARYNGOLOGICZNA

(48 DZIEŃ HOSPITALIZACJI)

Wykazano powiększenie migdałka gardłowego bez cech przewlekłego zapalenia. Konsultant nie widział potrzeby wykonywania diagnostyki obrazowej zatok przynosowych. Wcześniej, wobec braku objawów miejscowych ze strony górnych dróg oddechowych oraz stwierdzanych prawidłowych wartości ASO, nie prowadzono diagnostyki laryngologicznej.

DIAGNOSTYKA NEUROLOGICZNA

W 55 dniu hospitalizacji stwierdzono zespół oponowy z cechami encefalopatii. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego przedstawiono w tabeli II.

Badanie TK mózgowia z kontrastem wykryło nieznaczne poszerzenie przestrzeni płynowych przymózgowych, zwłaszcza w zakresie płatów ciemieniowych i czołowych do 6 mm. Zapis EEG był nieprawidłowy (w odprowadzeniu potylicznym prawostronnie okresowo występował wyższy woltaż zapisu z obecnością fal theta: 6–7 cykli/s) – zmiany miały niewielkie nasilenie. W 70 dniu hospitalizacji w ponownej konsultacji neurologicznej nie stwierdzono objawów oponowych, ogniskowych i cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

DIAGNOSTYKA PARAZYTOLOGICZNA

Ze względu na stwierdzoną eozynofilię w rozmazie krwi obwodowej wykonano badanie

Tabela II. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Table II. Cerebro-spinal fluid examination

Badanie ogólne	
Chlorki	125 mmol/l (N: 112–130)
Glukoza	49 mg% (N: 40–70)
Pleocytoza	46/3
Białko	285 mg
Rozmaz E-O, P- O, S-2, L-43, M-5 (preparat liczony na 50 komórek)	
Proteinogram	
Prealbuminy	- 4,21% (N: 1–5)
Albuminy	- 52,14% (N: 45–65)
Alfa1 globuliny	- 7,01% (N: 4–8)
Alfa2 globuliny	- 10,11% (N: 5–11)
Beta globuliny	- 15,63% (N: 10–19)
Gamma globuliny	- 10,89% (N: 7–13)
Immunoglobuliny	
IgA	- 0,8 mg% (N: < 1)
IgM	- < 1,1 mg% (N: 1,1)
IgG	- 7,1 mg% (N: < 6)
Badania bakteriologiczne	
Preparat bezpośredni: ujemny	
Posiew: nie stwierdzono obecności bakterii tlenowych ani beztlenowych	
Testy lateksowe:	
<i>Neisseria meningitidis</i> gr A, B, C, Y 135- ujemny	
<i>Streptococcus</i> gr B - ujemny	
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b - ujemny	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - ujemny	
<i>Escherichia coli</i> K/1 - ujemny	
Przeciwciała anty <i>Borrelia</i>	
IgM	0,42 NTU (ujemny)
IgG	1,29 NTU (ujemny)
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą cytometrii przepływową	
Limfocyty T: 71%, limfocyty B: 1%, monocyty: 5,5%, neutrofile: 11%, eozynofile: 3%.	

parazytologiczne, które ujawniło liczne cysty lamblii.

Obok szczegółowej diagnostyki prowadzono cały czas skojarzoną chemo- i antybiotykoterapię, kontynuowano leczenie objawowe (heparyna niskocząsteczkowa, leczenie hipotensyjne, leki przeciwgorączkowe, nawadnianie pozajelitowe, leki antyhistaminowe). Od 55 dnia hospitalizacji, w czasie leczenia imipenemem, gorączka ustąpiła. Od 73 dnia hospitalizacji włączono leczenie statyną, ze względu na wysokie stężenia cholesterolu (6,92 mmol/l) i trójglicerydów (9,3 mmol/l), które nie uległy redukcji po stosowaniu diety ubogotłuszczowej. Dziecko wypisano do dalszego leczenia ambulatoryjnego w dniu 77 z masą ciała 63,3kg (> 95 centyla), BMI 26,5 kg/m² (> 95 centyla, SDS +1,7), RR: 100/60 mmHg (< 90 centyla). Wyniki laboratoryjnych badań końcowych przedstawiono w tabeli III.

Ostateczne rozpoznanie było wielowątkowe i obejmowało: ostre uszkodzenie nerek, nawracający stan septyczny o nieznannej etiologii, zespół oponowy i encefalopatię o nieznannej etiologii, zapalenie osierdzia o nieznannej etiologii, zaburzenia krzepnięcia, torbiel jajnika lewego ze skrętem jajnika lewego, otyłość z cechami zespołu metabolicznego. Uwzględniono również niedokrwistość wtórną, eozynofilię ze skórnymi reakcjami alergicznymi, lambliozę. Ze względu na krótki czas od wystąpienia choroby kontynuowano obserwację w kierunku choroby układowej tkanki łącznej.

Tabela III. Badania laboratoryjne na końcu hospitalizacji

Table III. Laboratory tests results at the end of hospitalization

Parametr	Wynik badania
Morfologia	Ht 33,9%; Hb 12,0 g/dl; Er 4,44 T/l; L 4,2 G/l; płytki krwi 228 G/l
Rozmaz krwi obwodowej	P 3%, S 36%, L 32%, M 1%, Eo 28%.
Gazometria	pH 7,41 pCO ₂ 35,7 mmHg, pO ₂ 72,4 mmHg, HCO ₃ 22,2 mmol/l, TCO ₂ 23,5 mmol/l, BE (-1,8) mmol/l
Jonogram	Na ⁺ 138,8 mmol/l; K ⁺ 4,56 mmol/l; Ca ²⁺ 1,20 mmol/l; Ca całkowite 2,46 mmol/l
Wskaźniki czynności nerek	kreatynina 57,0 μmol/l, mocznik 3,4 mmol/l, eGFR wg Schwartz'a 98,9 ml/min
Koagulologia	czas protrombinowy 12,5s; wskaźnik protrombinowy 110%, INR 0,9, APTT 26,1s, fibrynogen 4,1 g/l, D-dimery 0,8 μg/ml, antytrombina III 91%
Białko całkowite	86,2 g/l
Kwas moczowy	267 μmol/l
CRP	3,32 mg/l
Wskaźniki czynności wątroby	bilirubina: 5,5 umol/l, AspAT 20 IU/l, AlAT 12 IU/l
Cholesterol całkowity	6,2 mmol/l
Trójglicerydy	2,83 mmol/l
Glikemia	99 mg/dl
Badanie ogólne moczu	odczyn kwaśny, ciężar właściwy 1,015, białko nieobecne, glukoza nieobecna, leukocyty pojedyncze w polu widzenia
Posiew krwi obwodowej	jałowy
Posiew moczu	jałowy

Po wypisie zalecono kontynuację leczenia amlodypiną i atorwastatiną, dietę niskokaloryczną, niskotłuszczową. Po kolejnych 22 miesiącach leczenia ambulatoryjnego, z niepokojących objawów nadal utrzymujących się u dziecka, należy wymienić cechy zespołu metabolicznego z podwyższonymi stężeniami cholesterolu i trójglicerydów, podwyższoną glikemią na czczo, nadciśnieniem tętniczym i otyłością brzuszna. Dziewczynka pozostaje w stałym leczeniu ambulatoryjnym w specjalistycznej poradni nefrologicznej.

OMÓWIENIE

Rozpoznanie gorączki o nieustalonej etiologii (FUO) stanowi ogromne wyzwanie dla zespołu leczącego. Nie ma ustalonego zunifikowanego sposobu postępowania. Trzeba wziąć pod uwagę, że częściej mogą występować nietypowe objawy choroby niż tzw. rzadkie zespoły chorobowe. Trudności w wykryciu przyczyny pojawiają się również, gdy odpowiedź immunologiczna organizmu na zakażenie nie jest typowa. Podobnie złożoną diagnostykę przeprowadza się w tzw. zapaleniu o nieustalonej etiologii (*inflammation of unknown origin* – IOU), w którym maksymalna temperatura nie przekracza 38,3°C [13]. Włączenie leczenia empirycznego jest konieczne, jeżeli nie udaje się zdiagnozować przyczyn gorączki. Zależnie od stanu klinicznego dziecka jest to stosowanie monoterapii lub antybiotykoterapii skojarzonej, doustnie lub dożylnie. W piśmiennictwie polskim zasady postępowania w przypadku gorączki o nieustalonej przyczynie u dzieci do 3 roku życia zostały zaproponowane przez Radzikowskiego [12].

Przebieg ostrego uszkodzenia nerek u opisywanej przez nas dziewczynki nie stanowił problemu terapeutycznego. Po zastosowaniu hemodializy, w ciągu tygodnia powróciła własna, adekwatna diureza i znormalizowały się wskaźniki czynności nerek. Wyniki badań moczu były prawidłowe. Nie było więc wskazań do poszerzenia diagnostyki o biopsję nerek. Zaburzenia krzepnięcia po zastosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej również uległy normalizacji. Trudności natomiast sprawiała układowa odpowiedź zapalna, sugerująca rozpoznanie posocznicy lub zespołu hemofagocytarnego, objawiająca się klinicznie gorączką i obejmująca zapalny odczyn oponowy, osier-

dziowy, hepatosplenomegalię i limfadenopatię. Ciężki stan ogólny dziecka uzasadniał stosowanie skojarzonej chemo- i antybiotykoterapii dożylnie od początku hospitalizacji.

W diagnostyce FUO wiele sygnałów naprowadzających na rozpoznanie jej przyczyny wynika ze starannie przeprowadzonego wywiadu, badania fizykalnego i krytycznej, rzeczowej oceny objawów chorobowych. U leczonej przez nas dziewczynki konieczne było wykluczenie chorób odzwierzęcych jako przyczyny FUO, ze względu na stały kontakt dziecka z psem w miejscu zamieszkania. Klotz i wsp. wskazują na konieczność ujęcia w diagnostyce różnicowej FUO m.in. choroby kociego pazura wywołanej przez *Bartonella henselae*, która przebiega z limfadenopatią [16]. Od początku postępowania diagnostycznego można było wyeliminować wystąpienie u dziecka chorób tropikalnych. Odpowiedź rodziców na pytania odnośnie do ukąszeń, ran, implantowanych materiałów oraz kontaktu ze środkami toksycznymi była negatywna. Ciftdoğan i wsp. analizowali 92 przypadki dzieci z FUO. Wśród nich aż u 63% wykryto infekcyjną przyczynę gorączki, a najczęstszą stanowiła brucelloza [17].

W warunkach europejskich do tej pory opracowano dane dotyczące epidemiologii FUO z trzech populacji: holenderskiej (73 przypadki) [18], rumuńskiej (164 przypadki) [19] i serbsko-czarnogórskiej (185 przypadków) [7]. Najmniejszą częstość przyczyn zakaźnych odnotowano w populacji holenderskiej, jednocześnie w populacji tej było najwięcej, bo aż 50%, przypadków niezdiagnozowanej FUO. W Polsce nie ma aktualnych danych z piśmiennictwa dotyczących epidemiologii FUO.

W diagnostyce FUO wiele badań, mimo uzyskiwanych wstępnie ujemnych wyników, wymaga powtarzania, np. badania bakteriologiczne. Efstathiou i wsp. wykazali, że łączne oznaczenie białka C-reaktywnego, ferrytyny i liczby eozynofili może być przydatne w różnicowaniu infekcyjnej i nieinfekcyjnej przyczyny FUO [20]. Pasic i wsp. we wstępnej diagnostyce FUO wykonywali rutynowe badanie krwi w analizatorze hematologicznym, badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem Epstein-Barr, badanie bakteriologiczne moczu, stolca i krwi, zdjęcie RTG klatki piersiowej i próbę tuberkulinową [7]. U leczonej przez nas dziewczynki całokształt obrazu klinicznego przemawiał za posocznicą, której etiologii ostatecznie nie udało się potwierdzić, nie wyklucza-

ło to jednak choroby tkanki łącznej. Wiadomo, że młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku jest po zakażeniach jedną z częstszych przyczyn FOU [19]. Wstępna diagnostyka w kierunku choroby układowej wypadła u dziewczynki ujemnie.

Wykluczenia wymagała także choroba rozrostowa układu krwiotwórczego, co w opisanym przez nas przypadku było niezwykle trudne, ponieważ w rozmazie krwi obwodowej obserwowano pojedyncze młode komórki o morfologii blastów, stwierdzano powiększone węzły chłonne okołoaortalnie, a wykonywane sekwencyjnie mielogramy nie wykazywały cech choroby rozrostowej. U dziewczynki konieczne było leczenie chirurgiczne torbieli jajnika. Torbiele mogą również powodować FOU: po pierwsze, jeżeli zawierają treść hormonalnie czynną (możliwość wystąpienia zespołu nadaktywnych jajników), po drugie, jeżeli dojdzie do procesu ropnego w obrębie torbieli i następowego uwalniania się substancji pirogennych. Dupond podkreśla znaczenie panelu badań obrazowych w diagnostyce FOU, mogą być one zwłaszcza przydatne do wykrycia głębokich ropni i stwierdzenia ich lokalizacji przed pobraniem materiału do badań drogą biopsyjną [14].

Po usunięciu torbieli jajnika nie uzyskano jednak ustąpienia gorączki. Zaskakujące były wyniki konsultacji kardiologicznej, którą zaplanowano w celu wykluczenia bakteryjnego zapalenia wsierdza. Zastawki były wolne od wegetacji, zobrazowano natomiast obecność płynu w jamie osierdziejowej, który nie dawał żadnych objawów klinicznych. Płyn również bezobjawowo uległ resorpcji. Obecność zespołu oponowego była wskazaniem do pogłębienia diagnostyki neurologicznej, w tym kompleksowej oceny płynu mózgowo-rdzeniowego (tab. II) i wykonania badania TK głowy w celu wykluczenia neuroinfekcji, jako przyczyny FOU.

U leczonej przez nas dziewczynki nie było objawów klinicznych ze strony górnych dróg oddechowych. Należy podkreślić jednak, że zwłaszcza u małych dzieci przyczynami FOU mogą być zapalenie jamy wyrostka sutkowego oraz zapalenie zatok (w tym zapalenie sitowia) i choroby te również trzeba ująć w różnicowaniu [12].

Stwierdzenie cyst *Lamblia intestinalis* w kale było potwierdzeniem obecności jedyne go patogenu, który mógł wywołać objawy zakażenia, ale trudno przypuszczać, że giardiaza mogła być przyczyną tak wielu zmian narządowych. Ustąpienie gorączki uzyskano w trakcie antybiotykoterapii, a nie w wyniku kuracji przeciwlambliowej.

Utrzymując się u dziecka zaburzenia gospodarki lipidowej jako składowa zespołu metabolicznego nie były przed hospitalizacją diagnozowane i mogą mieć związek z długotrwałe stosowaną nieprawidłową dietą. Uzyskane w badaniach wstępnych jednorazowo niskie stężenie cholesterolu wynikało z kilkudniowego braku apetytu i stosowania niskokalorycznej płynnej diety.

WNIOSKI

1. Diagnostyka FOU jest niezwykle złożona, wymaga wykonania wielu badań w celu wykluczenia kolejnych przyczyn oraz stosowania leczenia empirycznego do czasu ustalenia rozpoznania.
2. W rozpoznaniu różnicowym trzeba wziąć pod uwagę odrębność regionalnie występujących chorób.
3. Należy liczyć się z możliwością nieustalenia ostatecznej przyczyny choroby, tak jak to było w przypadku opisanej przez nas dziewczynki. Ustąpienie FOU mogło być wynikiem antybiotykoterapii lub objawem samoograniczenia się czy remisji choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Grygalewicz J. Leczenie gorączki. Med. Prakt. Pediatria, wyd. spec. 2009; 3: 121–124, 150.
2. Sadowski B, Szczepańska-Sadowska E. Termoregulacja W: Gorączka u dzieci. Red. J. Grygalewicz. PZWL, Warszawa 2008, 11–42.
3. Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Gorączka u dzieci i jej farmakoterapia. Pediatr. Pol. 2010; 85: 156–164.
4. Petersdorf R.B., Beeson P.B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40: 1–30.
5. Tolan R.W. Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. Clin. Pediatr. (Phila) 2010; 49: 207–213.
6. Williams J., Bellamy R. Fever of unknown origin. Clin. Med. 2008; 8: 526–530.
7. Pasic S., Minic A., Djuric P., Micic D., Kuzmanovic M., Sarjanovic L., Markovic M. Fever of unknown origin in 185 patients.

- diatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 463–466.
8. de Gaudio M., Moshal K., Malone M., Novelli V. Kikuchi-Fujimoto disease causing fever of unknown origin in a nine-year-old boy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2010; 42: 946–949.
9. Chow A., Robinson J.L. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J. Pediatr.* 2011; 7: 5–10.
10. Berezin E.N., Iazzetti M.A. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *Braz. J. Infect. Dis.* 2006; 10: 396–399.
11. Goto M., Koyama H., Takahashi O., Fukui T. A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. *Intern. Med.* 2007; 46: 17–22.
12. Radzikowski A. Gorączka o nieustalonej przyczynie – pyelonefritis? pneumonia? mastoiditis? ethmoiditis? *Przeg. Lek.* 2007; 64, Supl. 3: 9–11.
13. Vanderschueren S., Del Biondo E., Ruttens D., Van Boxelaer I., Wauters E., Knockaert D.D. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20: 415–418.
14. Dupond J.L. Fever of unknown origin: diagnostic strategies and tactical approaches. *Rev. Med. Interne.* 2008; 29: 946–956.
15. Moawad M.A., Bassil H., Elsherif M. i wsp. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia. *Ann. Saudi Med.* 2010; 30: 289–294.
16. Klotz S.A., Ianas V., Elliot S.P. Cat-scratch Disease. *Am. Fam. Physician.* 2011; 83: 152–155.
17. Ciftodan D.Y., Bayram N., Vardar F. Brucellosis as a Cause of Fever of Unknown Origin in Children Admitted to a Tertiary Hospital in the Aegean Region of Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011 Jan 22. Epub ahead of print.
18. Bleeker-Rovers C.P., Vos F.J., de Kleijn E.M. i wsp. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 26–38.
19. Baicus C., Bolosiu H.D., Tanasescu C. Fever of unknown origin: 1. Etiology. A prospective multicenter study of 164 patients. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2003; 107: 772–780.
20. Efstathiou S.P., Pefanis A.V., Tsiakou A.G. i wsp. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21: 137–143.
21. Martin K., Davies E.G., Axford J.S. Fever of unknown origin in childhood: difficulties in diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 429–433.