



Cykl „Przypadek kliniczny” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Michała Mysliwca,
Kierownika Kliniki Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku

Pacjent gorączkujący mimo stosowania antybiotykoterapii

dr n. med. Piotr Kajfasz

Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych WUM, Warszawa

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 9(186): 106-108

Opis przypadku

43-letni lekarz dentysta został przyjęty na oddział internistyczny z powodu gorączki trwającej od 4 dni. Jednocześnie dni wcześniej powrócił z dwutygodniowej, grupowej (12 osób) wycieczki do Republiki Południowej Afryki i Mozambiku. W programie było m.in. zwiedzanie Parku Narodowego Krugera. Uczestnicy wyprawy nie stosowali chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej. Nikt z pozostałych uczestników wyprawy nie zachorował po powrocie do kraju. Przez pierwsze trzy dni infekcji pacjent samodzielnie leczył się w domu objawowo.

W dniu przyjęcia do szpitala i w następnej dobie w badaniach laboratoryjnych pacjenta stwierdzono: PLT $14,0 \times 10^9/l - 6,0 \times 10^9/l - 7,0 \times 10^9/l$; WBC $3,74 \times 10^9/l - 5,53 \times 10^9/l - 3,59 \times 10^9/l$; dimer D 41 339 ng/ml – 66 192 ng/ml (norma: <500 ng/ml); AIAT 115 j./l – 126 j./l – 125 j./l; CRP 143 mg/l (norma <10 mg/l); kreatynina 1,21 mg/dl – 3,68 mg/dl – 4,11 mg/dl. Nie uzyskano wzrostu bakterii z krwi pobranej do badań mikrobiologicznych.

1. Które rozpoznanie z niżej podanych jest najbardziej prawdopodobne?

- Infekcja wirusowa
- Dur brzuszny
- Malaria (zimnica)
- Sepsa o etiologii bakteryjnej

Intensywne dożylnie leczenie przeciwbakteryjne rozpoczęte na oddziale wewnętrznym nie przyniosło efektu terapeutycznego. Stan pacjenta pogarszał się. Odnotowano spadek diurezy oraz stwierdzono biochemiczne wykładniki narastającej niewydolności nerek. Materiał do badań parazytologicznych (krew włośniczkowa pobrana z opuszki palca) przesłany do Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie ujawnił inwazję *Plasmodium falciparum* (zarodźcem sierpowym), czyli malarię tropikalną. W trybie natychmiastowym pacjent został przeniesiony do Kliniki Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych WUM. Wyniki badań laboratoryjnych z kolejnych pobrań krwi obwodowej były następujące: PLT $11,0 \times 10^9/l - 7,0 \times 10^9/l - 10,0 \times 10^9/l$; WBC $4,5 \times 10^9/l - 10,4 \times 10^9/l - 20,6 \times 10^9/l$; dimer D 8933 ng/ml – 8795 ng/ml (norma

<500 ng/ml); AIAT 115 j./l – 109 j./l; CRP 224 mg/l – 200 mg/l (norma <10 mg/l). Pomimo forsowanej diurezy przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym krwi początkowo stwierdzono oligurię, a następnie anurię. Dynamika zmian laboratoryjnych parametrów czynności nerek przedstawiała się następująco: kreatynina 3,76 mg/dl – 5,64 mg/dl – 7,33 mg/dl; mocznik 140 mg/dl – 198 mg/dl – 240 mg/dl. Diureza wynosiła 350 ml/24 h – 50 ml/10 h.

Stopień inwazji *Plasmodium falciparum* oceniono na 15% (w rozmazie 15% krwinek było zarażonych) w dniu przeniesienia pacjenta do kliniki oraz 8% i 3% w kolejnych badaniach w trakcie leczenia. W rozmazach krwi włośniczkowej stwierdzano schizonty *Plasmodium falciparum*, których obecność prognozuje źle. Wykonany równolegle paskowy test immunochromatograficzny, wykrywający swoistą dla *Plasmodium* dehydrogenazę mleczanową, również wskazał na inwazję *Plasmodium falciparum*. Wynik testu był wybitnie dodatni (+++).

Pacjent otrzymywał w tutejszej klinice złożony preparat dożylny zawierający chininę, chinidynę, cynchoninę i cynchonidynę odpowiednio w dawce 120/3,3/0,85/0,85 mg, czyli łącznie 125 mg przeciwmalarycznie działających alkaloidów na 1 ml roztworu. Preparat podawano we wlewie ciągłym za pomocą pompy infuzyjnej (pierwszy wlew 20 mg/kg przez 8 godzin, następne wlewy 10 mg/kg/8 godzin). Stosowano także dopaminę w dawkach nerkowych podawaną we wlewie ciągłym, furosemid 40 mg/h we wlewie ciągłym, a ponadto dożylnie teofilinę, ceftriaksone, prednizolon i pantoprazol oraz podskórnie enoksaparynę.

W drugiej dobie pobytu pacjent został przeniesiony w celu dializoterapii do Kliniki Nefrologii WUM, gdzie kontynuowano też leczenie przeciwmalaryczne. Po kilkunastu godzinach wystąpił zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) i chory wymagał leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii. Po wyprowadzeniu z niekardiogennej obrzęku płuc pacjent powrócił do Kliniki Nefrologii. W kolejnych dniach obserwowano stopniowy powrót czynności filtracyjnej nerek. W 25. dobie od pojawienia pierwszych objawów zimnicy tropikalnej nastąpił masywny krwotok śródmózgowy, co doprowadziło do zgonu pacjenta. Pośmiertne badanie histopatologiczne tkanki nerwowej ujawniło m.in. ogniska krwotoczne i zakrzepicę.

2. Które z badań są najważniejsze w tym przypadku?

- Badania serologiczne
- Badania parazytologiczne i mikrobiologiczne krwi
- Badania obrazowe

3. Która metoda postępowania byłaby najwłaściwsza w tym przypadku?

- Przeprowadzenie wstępnej diagnostyki i próba leczenia w warunkach gabinetu lekarza rodzinnego lub poradni POZ
- Skierowanie na SOR lub do izby przyjęć najbliższego szpitala
- Skierowanie na najbliższy oddział zakaźny lub do najbliższego szpitala

Dyskusja

W diagnostyce malarii bardzo ważny jest dobrze zebrany wywiad, zwłaszcza dotyczący pobytu w strefach zagrożenia tą chorobą. Średni okres inkubacji tej groźnej choroby inwazyjnej wynosi dla *P. falciparum* 12, dla *P. vivax* i *P. ovale* 14, dla *P. malariae* 30 dni.¹ Należy zdawać sobie sprawę z tego, że w przypadkach nawrotów (*P. vivax*, *P. ovale*), zaostrzeń związanych z lekoopornością pasożyta (lekooporność dotyczy wszystkich *Plasmodium*, ale przede wszystkim *P. falciparum* i *P. vivax*) i reinfekcji związek czasowy między pobytem w strefie endemicznej a zachorowaniem może nie być tak ścisły. Nie należy pomniejszać znaczenia badania przedmiotowego i diagnostyki laboratoryjnej. Poza dreszczami i gorączką na malarię mogą wskazywać takie odchylenia od stanu prawidłowego, jak żółtaczka lub stan podżółtaczkowy, ściemnienie barwy moczu czy powiększenie wątroby i śledziony. Leukopenia i małopłytkowość to charakterystyczne odchylenia w morfologii krwi obwodowej. Niedokrwistość jest objawem późnym. Odnotowuje się nieznaczny wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (rzędu 100-400 j./l). Przydatne jest badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z określeniem rozmiarów śledziony. Takie objawy, jak bóle głowy, splątanie lub inne zaburzenia świadomości, biegunka, spadek diurezy, z reguły zapowiadają ciężki przebieg choroby oraz powikłania. Złym prognostycznie odchyleniem w badaniach laboratoryjnych jest hipoglikemia.⁴

Malaria, podobnie jak inne jednostki chorobowe, posiada maski kliniczne. Dotyczy to zwłaszcza odmiany zimnicy tropikalnej zwanej złośliwą, wywołanej przez *Plasmodium falciparum*. Maska brzuszna występuje przede wszystkim u małych dzieci. Dominują wówczas bóle brzucha, biegunka, nudności i wymioty. W przebiegu choroby o takiej symptomatologii może szybko dojść do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych i zaburzeń rytmu serca. Przypadki te traktowane są często jak zatrucie pokarmowe, a leczenie przyczynowe wdrażane jest z opóźnieniem. Maska mocznicowa najczęściej jest związana z masywną hemolizą – szybko dochodzi wtedy do spadku diurezy i ostrej niewydolności nerek z martwicą kanalików. *Signum mali ominis* jest czarne zabarwienie moczu (*black water fever*), czyli hemoglobinuria malaryczna.^{3,4} Zapewnienie właściwej perfuzji nerek (nawodnienie, utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego) łącznie z farmakologicznym forsowaniem

diurezy i leczeniem przyczynowym może uratować życie choremu. Mózgowa postać malarii może przebiegać pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, padaczki, udaru cieplnego, udaru mózgu, majaczenia (delirium) lub innego rodzaju zaburzeń psychicznych. W przypadku maski wstrząsowej we wstępnej diagnozie nierzadko podejrzewa się przyczyny kardiologiczne.

Należy powtórzyć, że podstawą diagnostyki jest dobrze zebrany wywiad. Każde zachorowanie w ciągu dwóch miesięcy po powrocie ze stref tropikalnych wymaga wykluczenia malarii. Badanie mikroskopowe rozmazów krwi włośniczkowej (gruba kropla i cienki rozmaz) pobranej w trakcie dreszczy i na szczycie gorączki jest złotym standardem diagnostycznym.³ Trudności w ujawnieniu inwazji *Plasmodium sp.* z reguły wynikają z niskiej parazytemii. W tych sytuacjach rutynowe badanie parazytologiczne może nie doprowadzić do wykrycia zarodźców. Najczęstszym zaniedbaniem popełnianym przez osoby podróżujące do strefy malarycznej jest nieregularna lub niewłaściwa chemioprofilaktyka. Ponadto zastosowanie antybiotyku należącego do grupy tetracyklin, makrolidów lub linkozamidów hamuje rozwój pierwotniaka, zmniejsza lub okresowo likwiduje parazytemię, ale nie doprowadza do eradykacji zarodźców z ustroju gospodarza. Przebieg choroby jest nietypowy, napadowe wzrosty ciepłoty ciała poprzedzone dreszczami nie występują lub pojawiają się rzadko, a diagnostyka parazytologiczna jest bardzo utrudniona. W tych przypadkach pomocne okazuje się badanie wykrywające materiał genetyczny pasożyta metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR).^{1,5} W warunkach dyżurowych wykorzystuje się testy paskowe wykrywające we krwi osób zarażonych antygeny *Plasmodium falciparum* – najczęściej bogate w histydyne białko wydalinicze HRP2 (*histidine-rich protein 2*), lub wykrywające swoistą dla pasożyta dehydrogenazę mleczanową.^{1,2,6} Badania serologiczne (najczęściej odczyn immunofluorescencji IgG i odczyn immunofluorescencji IgM) nie mają znaczenia w ostrych, objawowych inwazjach. Wykonuje się je u osób, które powróciły z krajów tropikalnych, w przypadkach długotrwałych stanów gorączkowych o niejasnej etiologii, gdy badania parazytologiczne rozmazów krwi nie ujawniły obecności zarodźców zimnicy. Ujemny wynik badań serologicznych ostatecznie wyklucza malarię, wynik dodatni nie rozstrzyga jednoznacznie o rozpoznaniu. Serodiagnostyka zimnicy ma przede wszystkim znaczenie retrospektywne, wykonuje się ją najczęściej dla celów związanych z wypłatą odszkodowania lub dla potrzeb orzecznictwa sądowego.^{1,2}

W trakcie terapii przeciwozimniczej istotne jest monitorowanie parazytemii. W ten sposób ocenia się skuteczność leczenia i odnotowuje lekooporność zarodźca wywołującego inwazję. Wykrycie jednego gatunku *Plasmodium* w pierwszych preparatach nie wyklucza zarażeń mieszanych, co może zostać ujawnione w kolejnych badaniach. Parazytemia większa lub równa 1% wywołana jest przez *Plasmodium falciparum*. Reguła ta sprawdza się w 99% przypadków. Gdy wywiad, symptomatologia kliniczna, badania laboratoryjne (małopłytkowość, leukopenia) sugerują zimnicę, a inwazji nie potwierdzają rozmazy parazytologiczne krwi włośniczko-

wej, należy wdrożyć leczenie przeciwmalaryczne przed uzyskaniem ostatecznego rozpoznania. Przed rozpoczęciem terapii należy zabezpieczyć materiał (krew) do badania techniką PCR i przesłać go do ośrodka referencyjnego prowadzącego diagnostykę molekularną. W 2003 r. 29-letni mieszkaniec Szczecina zmarł z powodu malarii po pobycie w Kenii. Potwierdzenie tej groźnej inwazyjnej choroby pasożytniczej metodą PCR nastąpiło dopiero post mortem. Wcześniejsza, klasyczna diagnostyka (badania mikroskopowe rozmazów krwi włośniczkowej) nie ujawniła zarażenia *Plasmodium falciparum*. To tragiczne doświadczenie uczy i potwierdza słuszność postępowania przedstawionego powyżej. W razie wystąpienia u pacjenta po powrocie z tropiku objawów wskazujących na zimnicę, przy braku możliwości wykonania badań diagnostycznych, również należy rozpocząć leczenie przeciwmalaryczne. Pierwsze dolegliwości zgłaszane przez pacjenta (ogólne rozbicie, bóle mięśniowo-stawowe, bóle całego ciała) mogą mylnie sugerować grypopodobną infekcję wirusową. Wyniki morfologii (leukopenia, małopłytkowość) również nie przeczą etiologii wirusowej. W okresach jesienno-zimowych, kiedy obserwuje się wzrost liczby zachorowań na infekcje wirusowe, osoba z rozwijającą się malarią oraz lekarz rodzinny lub POZ mogą błędnie traktować zimnicę jako przeziębienie. Osoby cierpiące na nawracające infekcje dróg moczowych często przypisują dreszcze i gorączkę tej jednostce chorobowej. Nierzadko też sugerują lekarzowi rodzinemu lub lekarzowi POZ, że miały podobne dolegliwości podczas poprzednich zakażeń. Infekcje układu moczowego zdarzają się bardzo często u podróżujących i jako pierwsze wymagają różnicowania z malarią. Późna diagnostyka nierzadko bywa wynikiem opieszałości pacjenta, który zwleka ze zgłoszeniem się do lekarza. Chory przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które łagodzą dolegliwości i zmniejszają objawy, ale nie likwidują przyczyny infekcji, narażając pacjenta na ciężki przebieg inwazji i groźne powikłania.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić dur brzuszny, leptospirozę, dengę oraz inne rzadsze infekcje, zwłaszcza wirusowe, importowane z krajów o ciepłym i gorącym klimacie.^{1,3,4}

Nawet przy ujemnych wynikach posiewów mikrobiologicznych krwi należy wykonać odczyn aglutynacji Widala w celu wykluczenia duru brzuszego. Wykrycie immunoglobulin skierowanych przeciwko antygenom O i H oraz narastanie miana przeciwciał w kolejnych badaniach potwierdza rozpoznanie duru brzuszego. W skład kompleksowej diagnostyki w kierunku zakażenia pałeczkami *Salmonella typhi* wchodzi ponadto posiewy mikrobiologiczne moczu i kału w 2.-3. tygodniu choroby.

Wykładniki laboratoryjne wskazujące na uogólnioną reakcję zapalną (wzrost stężenia prokalcytoniny, CRP, dimeru D) charakterystyczne dla sepsy mogą również wystąpić w przebiegu ciężkiej zimnicy tropikalnej. W październiku 2010 r. w Klinice Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych WUM był hospitalizowany pacjent z ciężką, powikłaną malarią wywołaną przez inwazję *Plasmodium falciparum* po pobycie na Wybrzeżu Kości Słoniowej. Parazytemia wynosiła 6%. Uważa się, że stopień inwazji powyżej 5% jest stanem zagrażającym życiu. U tego pacjenta stężenie prokalcytoniny (PCT) wynosiło 131,73 ng/ml, a po 3 dniach leczenia 20,19 ng/ml. Zakres wartości referencyjnych dla PCT jest następujący: poniżej 0,5 ng/ml – niskie ryzyko wystąpienia sepsy lub wstrząsu septycznego – 0,5-2 ng/ml – umiarkowane ryzyko; 2-10 ng/ml – wysokie ryzyko; powyżej 10 ng/ml – sepsa lub wstrząs septyczny. CRP wyniosło 232 mg/l (norma <10 mg/l), dimer D 6580 ng/ml (norma <500 ng/ml). Takie parametry wykładników laboratoryjnych uogólnionej reakcji zapalnej mogą prowadzić do błędnego rozpoznania wstępnego (ciężka sepsa lub wstrząs septyczny), a wdrożona terapia nie będzie obejmowała leków przeciwmalarycznych.

Należy pamiętać, że prawidłowa chemioprophylaktyka malarii w większości przypadków zapobiega rozwojowi infekcji. Wspólnym mianownikiem ciężkich, powikłanych, śmiertelnych przypadków zimnicy tropikalnej w Polsce był brak lub niewłaściwa chemioprophylaktyka połączona z późnym rozpoznaniem i leczeniem.

Prawidłowe odpowiedzi: 1. c, 2. b, 3. c

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Do zapamiętania

- Każde zachorowanie występujące w czasie do dwóch miesięcy po powrocie z krajów tropikalnych, zwłaszcza z rejonów endemicznych zimnicy, wymaga wykluczenia malarii.
- Badanie mikroskopowe rozmazów krwi włośniczkowej jest złotym standardem diagnostycznym malarii.
- Gdy wywiad, symptomatologia kliniczna, badania laboratoryjne (małopłytkowość, leukopenia) sugerują zimnicę, a nie ma potwierdzenia inwazji w rozmazach parazytologicznych krwi włośniczkowej, przed uzyskaniem ostatecznego rozpoznania wskazane jest wdrożenie leczenia przeciwmalarycznego. Przed rozpoczęciem terapii należy zabezpieczyć materiał do badania techniką PCR i przesłać go do ośrodka referencyjnego prowadzącego diagnostykę molekularną.

Piśmiennictwo:

1. Knap JP, Myjak P (red.). Malaria w Polsce i na świecie – wczoraj i dziś. Wyd. II (uzupełnione). α-medica press, Bielsko-Biała 2009.
2. Kottowski A. Malaria (zimnica). W: Dziubek Z (red.). Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydanie IV uaktualnione i rozszerzone. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010:502-514.
3. Taylor TE, Strickland GT. Malaria. W: Strickland GT (red.). Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Eighth Edition. W.B. Saunders 2000:614-643.
4. Kajfasz P. Zimnica. W: Cianciara J, Juszczyk J. (red.). Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007:449-455.
5. Myjak P, Nahorski W, Pieniazek NJ, Pietkiewicz H. Usefulness of PCR for diagnosis of imported malaria in Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:215-218.
6. Myjak P, Nahorski W, Żarnowska-Prymek H, Pietkiewicz H. Przystatność zestawu „OPTIMAL RAPID MALARIA TEST” do szybkiego rozpoznania malarii importowanej do Polski. Wiadomości Parazytologiczne 2004;50(2):193-199.