

65-letni mężczyzna z przewlekłą gorączką

Zehra Haider, MBBS,¹
Constantine Tsigrelis, MD,² Larry
M. Baddour, MD³

¹ Mayo School of Graduate
Medical Education, Internal
Medicine, Rochester, Minnesota,
USA

² Mayo School of Graduate
Medical Education, Infectious
Diseases, Rochester, Minnesota,
USA

³ Mayo Clinic, Infectious
Diseases, Rochester, Minnesota,
USA

65-Year-Old Man With
Persistent Fever
Mayo Clin Proc 2009; 84 (11):
1017-1020

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek

65-letniego mężczyznę przewieziono do naszego ośrodka w celu diagnostyki gorączki. Do objawów należały: subiektywne uczucie gorączki, kaszel połączony z odkształceniem kremowobiałej płwociny oraz blokada nosa utrzymujące się od 3 miesięcy. Pacjent nie zgłaszał duszności, krwioplucia, zmniejszenia masy ciała ani nocnych potów. Z powodu nasilania się dolegliwości pacjent ok. 10 dni przed przyjęciem do szpitala był u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, który zlecił empiryczne leczenie przeciwbakteryjne lekiem, którego nazwy nie udało się ustalić. Następnie u pacjenta wystąpiło kołatanie serca i znaczne zmęczenie. Z tego powodu przyjęto go do miejscowego szpitala. Mężczyzna gorączkował, wystąpiła też u niego hipoksja, a saturacja krwi tlenem wynosiła nieco poniżej 90%. Wykluczono ostry zespół wieńcowy i rozpoczęto empiryczne leczenie ceftriaxonem i moksyflokzacyną. Wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej bez dożylnego środka kontrastowego. W porównaniu z obrazem TK klatki piersiowej wykonanym 4 lata wcześniej nie stwierdzono żadnych nowych zmian naciekowych w miąższu płuc. Zwracało jednak uwagę większe niż uprzednio uwydatnienie górnej i bocznej części prawej wnęki budzące podejrzenie powiększenia węzłów chłonnych. Po ok. 2 dniach pacjenta przewieziono do naszego ośrodka w celu dalszej diagnostyki.

Objawami dominującymi przy przyjęciu były: gorączka, zmęczenie, kołatanie serca, niewielki dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel i blokada nosa. Nie stwierdzono innych istotnych odchyleń od normy. W wywiadzie pacjent zgłosił astmę, przewlekłe zapalenie zatok, alergiczny sezonowy nieżyt nosa, nietolerancję kwasu acetylosalicylo-

wego, polipowatość jamy nosowej, w związku z którą wcześniej wielokrotnie wykonywano polipektomię, oraz łagodny przerost prostaty. Pacjent stosował następujące leki: omeprazol, atorwastatynę, doksazosynę, preparat złożony zawierający irbesartan i hydrochlorotiazyd, montelukast oraz flutykazon z salmeterolem. W wywiadzie rodzinnym zwracał uwagę zgon jednego z rodzeństwa w wieku 28 lat z powodu raka płuc.

W badaniu przedmiotowym temperatura ciała wynosiła 37,9°C, częstość akcji serca 95 uderzeń/min (miarowa), ciśnienie tętnicze 149/74 mmHg, częstość oddechów 18/min, a saturacja krwi tlenem 94% w trakcie oddychania tlenem o przepływie 3 l/min podawanym przez cewnik donosowy. Stan ogólny pacjenta wydawał się dobry. Zwracał uwagę wyczuwalny łańcuch węzłów chłonnych szyjnych przednich oraz wyczuwalne węzły podżuchwowe. Widoczne były poszerzenia naczyń żylnych 3 cm powyżej obojczyka. U podstawy obu płuc były słyszalne słabe trzeszczenia. Stwierdzono również szmer skurczowy o nasileniu 2/6, z maksimum nad koniuszkiem serca. Pozostałe elementy badania przedmiotowego nie odbiegały od normy. Wyniki badań laboratoryjnych podsumowano w tabeli.

1. Które z poniższych rozpoznań jest najmniej prawdopodobnym wytłumaczeniem gorączki, wzięwszy pod uwagę obraz kliniczny?

- Zakażenie
- Uogólniona choroba tkanki łącznej
- Sarkoidoza
- Nowotwór złośliwy
- Gorączka polekowa

Przewlekła gorączka, objawy płucne, poszerzenie wnęki, leukocytoza, podwyższone wartości

Tabela. Wyniki badań laboratoryjnych u 65-letniego mężczyzny

Badanie laboratoryjne	Wynik	Zakres wartości prawidłowych
Hemoglobina (g/dl)	13,0	13,5-17,5
Płytki krwi ($\times 10^9/l$)	72,0	150-450
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	12,4	3,5-10,5
Neutrofile (%)	89	42-75
Limfocyty (%)	5	16-52
Białko C-reaktywne (mg/l)	191,8	$\leq 8,0$
OB (mm/h)	37	0-22
Kreatynina w surowicy (mg/dl)	1,4	0,8-1,3
Aminotransferaza alaninowa (j./l)	367	7-55
Aminotransferaza asparaginowa (j./l)	209	8-48
Gammaglutamylotranspeptydaza (j./l)	287	12-48
Fosfataza zasadowa (j./l)	417	45-115
Bilirubina całkowita (mg/dl)	1,4	0,1-1,0
Bilirubina bezpośrednia (mg/dl)	0,7	0-0,3
Czas protrombinowy (s)	9,8	8,3-10,8

wskaźników zapalenia oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby budziły podejrzenie zakażenia. Brano pod uwagę te zakażenia, w których przebiegu dominują objawy o charakterze podostrym lub przewlekłym, w tym infekcyjne zapalenie wsierdzia, histoplazmozę, gruźlicę oraz zakażenia wywołane przez *Mycoplasma*, *Chlamydia* i riketsje.

Zmęczenie, gorączka, niedokrwistość, małopłytkowość, zaburzenia czynności nerek oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych mogą być objawami tocznia rumieniowatego układowego. W przebiegu tej choroby limfadenopatia występuje rzadko (przy rozpoznaniu tocznia rumieniowatego układowego stwierdza się ją u 2-12% pacjentów).¹ U pacjenta, którego przypadek jest omawiany, nie występowały skórne ani stawowe objawy tocznia rumieniowatego układowego. Zapalenia naczyń z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów mogą się objawiać przewlekłymi objawami płucnymi, gorączką oraz zaburzeniami czynności nerek. Brano je pod uwagę jako potencjalny czynnik etiologiczny objawów występujących u pacjenta. Sarkoidoza jest mniej prawdopodobnym rozpoznaniem, ponieważ u 70-90% pacjentów ujawnia się przed 40. r.ż. i objawia obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych węzłach płucnych, naciekiem siateczkowym płuc oraz zmianami skórnymi, stawowymi lub ocznymi.²

Nowotwory złośliwe, w szczególności wywodzące się z układu krwiotwórczego, mogą przebiegać w postaci choroby gorączkowej z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Z uwagi na przewlekłą gorączkę, niedokrwistość, małopłytkowość i nieprawidłowości w obrębie wnęki prawego płuca w diagnostyce różnicowej uwzględniano możliwość występowania chłoniaka. Znaczącym faktem w wywiadzie rodzinnym był rak płuca, który także może powodować poszerzenie węzł. Niemniej jednak go-

rażka o nieustalonej etiologii nie stanowi częstego objawu tego nowotworu.

Za większość przypadków gorączki polekowej odpowiadają leki przeciwbakteryjne, w szczególności antybiotyki β -laktamowe, oraz leki przeciwpadaczkowe. Średni czas, jaki upływa od pierwszego podania leku do wystąpienia gorączki, wynosi 8 dni, choć może się wahać od mniej niż 24 godzin do wielu miesięcy.³ U pacjenta objawy pojawiły się na 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia przeciwbakteryjnego, a żaden z regularnie stosowanych przez niego leków nie wywołuje gorączki. Co więcej, gorączka polekowa nie stanowi wiarygodnego wytłumaczenia pozostałych objawów.

Zdjęcie RTG klatki piersiowej nie wykazało zagęszczeń w płucach, ale ujawniło niewielkie poszerzenie wnęki prawego płuca. W ultrasonografii jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowości w obrębie wątroby i dróg żółciowych, ale wykryto niewielkie powiększenie śledziony – jej długość wynosiła 14,6 cm.

2. Które z następujących badań byłoby najmniej pomocne na tym etapie?

- Posiewy krwi
- Panel autoprzeciwciał
- Tomografia komputerowa klatki piersiowej z dożylnym środkiem kontrastowym
- Przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych węzł
- Biopsja szpiku kostnego

Posiewy krwi pomogłyby wykluczyć infekcyjne zapalenie wsierdzia. Ponieważ zespół objawów analogiczny do obserwowanego u naszego pacjenta mogłaby wywołać choroba o podłożu autoimmunologicznym, wskazane byłoby też oznaczenie panelu

autoprzeciwić. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z dożylnym środkiem kontrastowym byłaby pomocna w diagnostyce zmian strukturalnych, zatorów płucnych i raka płuc, zwłaszcza że wcześniejsze badanie przeprowadzono bez podania środka kontrastowego. Przeszkrelowa biopsja węzłów chłonnych wnek mogłaby pomóc w wykluczeniu chłoniaka lub raka płuc jako przyczyny poszerzenia wneki obserwowanego we wcześniejszej tomografii komputerowej. Choć biopsja szpiku kostnego znajduje zastosowanie w rozpoznawaniu nowotworów układu krwiotwórczego, wykonanie jej na tak wczesnym etapie diagnostyki nie byłoby uzasadnione.

Wyniki posiewów krwi i dokładnego badania autoprzeciwić były ujemne. W tomografii komputerowej klatki piersiowej z dożylnym środkiem kontrastowym nie stwierdzono zatorowości płucnej, guzów ani zmian o charakterze jam, wykryto natomiast obustronne powiększenie węzłów chłonnych wnek oraz węzłów okołotchawiczych. Wynik przeszkrelowej biopsji prawej wneki nie wskazywał na nowotworowy charakter zmian.

Uzyskano dodatkowe dane z wywiadu. Pacjent miał za sobą 12 paczkolet palenia tytoniu, ale zerwał z nałogiem przed 30 laty. Pracował przy hodowli bydła w Wisconsin i jeszcze kilka lat wcześniej miał kontakt z koźmi, psami, kotami i owcami. Nie spożywał niepasteryzowanych przetworów mlecznych ani surowego mięsa. Nie miał kontaktu z chorymi na gruźlicę ani w przeszłości, ani w ostatnim czasie. Przez ostatnich kilka lat nie wyjeżdżał poza granice Stanów Zjednoczonych, nie podróżował też do południowo-zachodniej części państwa.

3. Które z niżej wymienionych zakażeń jest najmniej prawdopodobne, wzięwszy pod uwagę wywiad w kierunku ekspozycji?

- Grypa
- Gorączka Q
- Histoplazmoza
- Parakokcydioidomykoza
- Gruźlica

Grypa może objawiać się kaszlem, dusznością i hipoksją, jednak powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i wnek sprawia, że rozpoznanie to jest mniej prawdopodobne. Ostra gorączka Q może przybrać postać choroby grypopodobnej, zapalenia płuc lub zapalenia wątroby i powodować niedokrwistość, małopłytkowość oraz limfadenopatię.⁴ Przewlekła gorączka Q jest zakażeniem o dość powolnym przebiegu, trwa ponad 6 miesięcy i zwykle objawia się w postaci zapalenia wsierdza.⁴ Histoplazmoza występuje endemicznie w Ohio i dorzeczu Missisipi i wśród endemicznych zakażeń grzybiczych stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji.⁵ U pacjentów z rozsianą histoplazmozą często stwierdza się pancytopenię, hepatosplenomegalię, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zmiany w jamie ustno-gardłowej i przewodzie pokarmowym. Parakokcydioidomykoza jest zakażeniem grzybiczym występującym endemicznie w Ameryce Środkowej i Południowej, wywołanym przez *Paracoccidioides brasiliensis*. Ognisko pierwotne jest zwykle zlokalizowane w płucach i często nie wywo-

luje objawów. Następnie dochodzi do rozsiewu choroby z powstawaniem wrzodziejących ziarniniaków w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, nosowej i w rzadkich przypadkach przewodu pokarmowego.⁶ Pacjent, którego przypadek jest omawiany, nie podróżował do Ameryki Środkowej ani Południowej, w związku z czym nie był narażony na rozwój tego zakażenia. Gruźlica mogłaby być przyczyną objawów obserwowanych u pacjenta. Niemniej jednak mężczyzna nie miał kontaktu z chorymi na gruźlicę ani nie mieszkał na obszarach endemicznego występowania tej choroby.

Pobrano wymaz na badanie metodą PCR (*polymerase chain reaction* – reakcja polimeryzacji łańcuchowej) na obecność wirusa grypy i uzyskano wynik ujemny. Badanie serologiczne na obecność przeciwić II fazy klasy IgM dało dodatni wynik w kierunku gorączki Q. Z kolei wynik badania na obecność przeciwić II i I fazy klasy IgG był ujemny. Tuberkulinowy test skórny był ujemny, podobnie jak wyniki badań serologicznych w kierunku *Histoplasma*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Chlamydomphila pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*.

4. Który z poniższych leków jest najwłaściwszy do wdrożenia w omawianym przypadku?

- Doksycyklina
- Penicylina G (penicylina benzylowa)
- Kaspofungina
- Izoniazyd
- Acyklowir

Doksycyklina jest lekiem z wyboru w terapii gorączki Q. Działa bakteriostatycznie poprzez hamowanie syntezy białek. Penicylina G jest skuteczna wobec niektórych bakterii Gram-dodatnich, beztlenowców i wybranych bakterii Gram-ujemnych (głównie *Neisseria* i *Haemophilus*). Nie wykazuje aktywności wobec *Coxiella burnetti*. Kaspofungina jest lekiem przeciwgrzybiczym hamującym syntezę ściany komórkowej. Znajduje zastosowanie w leczeniu kandydozy i aspergilozy. Izoniazyd hamuje syntezę kwasu mykolewego obecnego w ścianie komórek *Mycobacterium* i jest lekiem pierwszego rzutu w gruźlicy. Acyklowir blokuje syntezę wirusowego DNA i znajduje zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusy opryszczki pospolitej typu 1 i 2.

Biorąc pod uwagę ekspozycję pacjenta na bydło, występujące u niego objawy w postaci gorączki, małopłytkowości i zapalenia wątroby z hipertransaminazemią, jak również obecność przeciwić II fazy klasy IgM, najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem jest ostra gorączka Q. Choć po 3,5 miesiąca od wystąpienia objawów można było oczekiwać dodatniego wyniku badania na obecność przeciwić II fazy klasy IgG, nie można wykluczyć, że ostra gorączka Q rozpoczęła się wówczas, kiedy pacjent odczuł pogorszenie samopoczucia, czyli 10 dni przed przyjęciem do szpitala. W takim przypadku przeciwić II fazy klasy IgG byłyby nieobecne, ponieważ pierwszym rodzajem przeciwić pojawiających się we wczesnej fazie choroby są przeciwić II klasy IgM.

Rozpoczęto terapię doksycykliną w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Kurs leczenia trwał łącznie 14 dni. Przed wypisem ze szpi-

tala wykonano badanie echokardiograficzne w celu wykluczenia zapalenia wsierdza w przebiegu gorączki Q – wynik był prawidłowy. W ciągu miesięcznej obserwacji stan pacjenta znacznie się poprawił. Aktywność aminotransferazy alaninowej zmniejszyła się do 47 j./l, aminotransferazy asparaginowej do 38 j./l, fosfatazy zasadowej do 96 j./l, a OB do 4 mm/h.

5. Która z podanych możliwości byłaby najbardziej pomocna w zminimalizowaniu ryzyka nawrotu zakażenia?

- Pełnokomórkowa szczepionka przeciwko gorączce Q
- Acelularna szczepionka przeciwko gorączce Q
- Edukacja w zakresie źródeł zakażenia
- Badanie członków rodziny na obecność *C. burnetti*
- Profilaktyka za pomocą doksycykliny

Szczepionka pełnokomórkowa okazała się skuteczna w zapobieganiu zakażeniom u pracowników rzeźni w Australii. Kryterium kwalifikacji do immunizacji był ujemny wynik testu skórniego i badań serologicznych w kierunku gorączki Q oraz niezgłaszanie choroby w wywiadzie. Szczepionka acelularna, dostępna w USA, jest stosowana głównie u osób uczestniczących w badaniach nad ciężarnymi owcami lub żywymi *C. burnetti*. W tym przypadku warunkiem podania szczepionki acelularnej również jest ujemny wynik testu skórniego i badania serologicznego w kierunku gorączki Q. Edukacja pacjentów, którzy przebyli gorączkę Q, dotycząca źródeł zakażenia, jest najskuteczniejszą metodą zapobiegania rozprzestrzenianiu się zakażenia. Poradnictwo dotyczy właściwych metod utylizacji resztek tkankowych pozostałych po porodzie i martwych płodów owiec i bydła w miejscach, w których trzyma się te zwierzęta, spożywania wyłącznie pasteryzowanego mleka i jego przetworów, rutynowego badania zwierząt na obecność zakażenia *C. burnetti* oraz kwarantanny importowanych zwierząt. Osoby z grup ryzyka powikłań gorączki Q, w tym pacjenci z chorobami zastawek serca, kobiety ciężarne oraz biorcy przeszczepów naczyniowych, powinny unikać kontaktów z żywym inwentarzem.⁷ Gorączka Q nie jest przenoszona między ludźmi, dlatego badanie członków rodziny jest nieuzasadnione. Chemioprophylaktykę za pomocą doksycykliny należy rozpocząć niezwłocznie po ekspozycji, przed wystąpieniem objawów. W związku z tym nasz pacjent nie był odpowiednim kandydatem do wdrożenia tej interwencji.

Przed wypisaniem ze szpitala i w trakcie wizyty kontrolnej pacjenta po upływie miesiąca podjęliśmy działania edukacyjne w zakresie zapobiegania gorączce Q.

Dyskusja

Gorączka Q jest zoonozą wywołaną przez wewnątrzkomórkową, Gram-ujemną bakterię *C. burnetti*. Nazwa gorączka Q (od *query* – zagadka) powstała w 1935 r., po wybuchu epidemii choroby gorączkowej wśród pracowników rzeźni w Queensland, w Australii. Wcześniej klasyfikowana jako riketsja *C. burnetti* jest organizmem z grupy *Proteobacteria*, bliższym drobnoustrojom *Legionella* i *Francisella* niż *Rickettsia*. Najczęstszym źródłem zakażenia u ludzi są zwierzęta hodowlane, takie jak bydło, kozy i owce.

Gorączka Q ma często przebieg subkliniczny lub łagodny. Choroba przebiegająca z objawami przybiera formę ostrą lub przewlekłą. Wśród pacjentów z ostrą gorączką Q zapalenie wątroby stwierdza się u 40-60%, zapalenie płuc i wątroby u 20%, zapalenie płuc u 14-17%, a samą gorączkę u 17%. Zapalenie wątroby częściej występuje u osób z młodszych grup wiekowych, a zapalenie płuc u osób starszych, zwykle z upośledzoną odpornością. Ziarniniaki z pierścieniami z fibryny, kojarzone z gorączką Q, są rzadkim zjawiskiem. Występują w wątrobie i szpiku kostnym i mają postać tłuszczowej wakuoli otoczonej przez włóknisty pierścień, dlatego są porównywane do obwarzanek.⁸ Zdjęcie RTG klatki piersiowej może być prawidłowe lub wykazywać zagęszczenia podopłucnowe, wysięk, niedodmę albo powiększenie węzłów chłonnych wnek. Wyniki badań laboratoryjnych są zwykle prawidłowe, za wyjątkiem niewielkiego wzrostu liczby leukocytów we krwi obwodowej (u 30% pacjentów). Małopłytkowość stwierdza się w 25% przypadków. Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) jest zwykle umiarkowanie podwyższony. Aktywność enzymów wątrobowych wzrasta u niemal 3/4 pacjentów. Gorączkę Q rozpoznaje się głównie na podstawie wyników badania serologicznego. Obecność przeciwciał I fazy klasy IgM lub IgG wskazuje na świeże zakażenie. Z kolei miano przeciwciał I fazy klasy IgG powyżej 1:800 jest wskaźnikiem przewlekłego zakażenia.

Przewlekła gorączka Q może się ujawnić w okresie od roku do nawet 20 lat od pierwotnego zakażenia. Występuje głównie u pacjentów z chorobami zastawek serca, osób z upośledzoną odpornością i kobiet ciężarnych. Umieralność może sięgać 30-60%. Zapalenie wsierdza w przebiegu gorączki Q jest rozpoznawane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Duke University, a głównymi wskaźnikami diagnostycznymi są: dodatni wynik posiewu krwi w kierunku *C. burnetti* lub stwierdzenie przeciwciał I fazy klasy IgG w mianie powyżej 1:800.

Lekiem z wyboru w ostrej gorączce Q jest doksycyklina stosowana w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 15-21 dni. Skuteczne są również fluorochinolony. U ciężarnych alternatywę terapeutyczną stanowi podawanie trymetoprymu z sulfametoksazolem [kotrimoksazolu – przyp. red.] z jednoczesnym monitorowaniem płodu pod kątem ewentualnej hiperbilirubinemii. Biorąc jednak pod uwagę możliwą szkodliwość leczenia, większość interwencji u kobiet w ciąży ma na celu jedynie kontrolowanie zakażenia, a eradykację przeprowadza się już po porodzie.

Rozpoznanie gorączki Q jest wskazaniem do echokardiografii przekłatkowej wykonywanej z myślą o wykluczeniu patologii zastawkowej. Wykrycie nieprawidłowości w obrębie zastawek powinno być wskazaniem do wdrożenia leków stosowanych w infekcyjnym zapaleniu wsierdza.⁹ Jeśli zastawki są prawidłowe, należy powtórzyć badania serologiczne po 3 i 6 miesiącach. Stwierdzenie podwyższonego miana przeciwciał I fazy klasy IgG, wskazujące na przewlekłą gorączkę Q, zobowiązuje do wykonania echokardiografii i badania przesiewowego na obecność *C. burnetti* metodą wykorzystującą PCR. W badaniach dotyczących osób z nieleczonym zapaleniem wsierdza w przebiegu gorączki Q swoistość tej ostatniej metody sięgała 100%.^{10,11}

Leczenie pacjentów z przewlekłą gorączką Q powinno polegać na skojarzonym podawaniu doksycykliny i hydroksychlorochiny przez co najmniej 18 miesięcy. Alternatywnym schematem farmakoterapii jest stosowanie doksycykliny z fluorochinolonem lub ryfampicyną przez co najmniej 3-4 lata. W niektórych przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna. Chemioprophylaktykę należy rozważyć po ekspozycji na poporodowe fragmenty tkankowe bydła, owiec i kóz lub po ekspozycji na niepasteryzowane mleko i produkty mleczne pocho-

dzące od tych zwierząt. Taką profilaktykę należy rozpocząć w ciągu 8-12 dni od ekspozycji i kontynuować przez tydzień.

Prawidłowe odpowiedzi: 1e, 2e, 3d, 4a, 5c

Adres do korespondencji: Larry M. Baddour, MD, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: baddour.larry@mayo.edu.

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus: recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995;97(4):79, 83, 86.
2. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003;289(24):3300-3303.
3. Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci* 1987;294(4):275-286.
4. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5(4):219-226.
5. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, et al. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis* 2006 Mar 15;42(6):822-825. Epub 2006 Feb 1.
6. Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2007;24(4):249-258.
7. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, et al. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001 Aug 1;33(3):312-316. Epub 2001 Jun 25.
8. Bonilla MF, Kaul DR, Saint S, et al. Clinical problemsolving: ring around the diagnosis. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1937-1942.
9. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007 May 15;44(10):1337-1340. Epub 2007 Apr 4.
10. Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of Q fever and bioterrorism-related Q fever. *Euro Surveill* 2004;9(12):E19-E20.
11. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):574-579.



Komentarz:

prof. dr hab. med.
Piotr Zaborowski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Gastroenterologii i Hepatologii
Szpitala Uniwersyteckiego,
Uniwersytet Warmiński-
-Mazurski, Olsztyn

Gorączka o nieznanym przyczynie (FUO – *fever of unknown origin*) była, jest i z pewnością pozostanie wyzwaniem dla każdego lekarza. Z punktu widzenia klasyfikacyjnego jest to zespół objawów i cech klinicznych niedających się potęczyć w określonej nozologicznej jednostkę chorobową, a kryteria definiujące ten stan wielokrotnie zmieniały się w ciągu półwiecza od jego wyodrębnienia. Już pierwsze kryterium diagnostyczne, jakim jest utrzymywanie się lub nawracanie gorączki o wartościach $>38,3^{\circ}\text{C}$, wymaga uważnej obserwacji pacjenta oraz obiektywnego potwierdzenia z ustaleniem, czy nie popełniono błędów pomiarowych (rodzaj termometru, miejsce, warunki i sposób pomiaru oraz pora doby).

Niedbale zebrany wywiad ogranicza pewność drugiego kryterium FUO, jakim jest utrzymywanie się gorączki przez ponad 3 tygodnie. Zdarza się bowiem, że po kilku dniach od pojawienia się gorączki chory jest leczony, ma stany podgorączkowe lub ciepłotę ciała $37,8-38^{\circ}\text{C}$, a potem, po kilkunastu dobach, pojawia się kolejny epizod wysokiej gorączki. Taka sekwencja może sugerować raczej dwa epizody ostrych zakażeń niż gorącz-

kę przewlekłą. Z drugiej strony zdarza się nadmiernie ortodoksyjne trzymanie się kryterium wysokości gorączki ($>38,3^{\circ}\text{C}$), co opóźnia wdrożenie właściwego postępowania diagnostycznego.

Trzecie kryterium, zmodyfikowane na początku lat 90. XX w., dotyczy niemożliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania w toku minimum trzykrotnych ambulatoryjnych wizyt lekarskich w ciągu tygodnia lub ponadtrzydniowej diagnostyki prowadzonej w szpitalu. Nie ma w nim ani słowa na temat jakości tych wizyt (zwłaszcza badania przedmiotowego) oraz tego, co oznacza „ustalenie rozpoznania”.

Przedstawiony mi do skomentowania artykuł opublikowany w dziale przeznaczonym dla rezydentów w bardzo dobrym czasy piśmie, jakim bez wątpienia jest „Mayo Clinic Proceedings”, napisała rezydentka, a współautorami są dwaj specjaliści chorób zakaźnych. Bardzo podoba mi się sposób sekwencyjnej prezentacji przypadku. Pokazuje on bowiem sposób myślenia lekarza opiekującego się pacjentem i przestanki tworzenia kolejnych hipotez diagnostycznych oraz drogę dochodzenia do ostatecznego rozpoznania.

Przy opisie pierwszego pobytu w miejscowym szpitalu, gdzie wykluczono ostry zespół wieńcowy, wspomniano o wykonaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej, ale nie podano, czy przeprowadzono u pacjenta echokardiograficzne badanie serca w poszukiwaniu wegetacji na zastawkach, mimo że słyszalny był u niego szmer skurczowy (możliwość bakteryjnego lub grzybiczego zapalenia wsierdza). W związku z gorączką i podejrzeniem powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia (choć były powiększone węzły chłonne szyi i podżuchwowe) ograniczono się do włączenia kolejnego empirycznego leczenia przeciwbakteryjnego (poprzednie stosowano ambulatoryjnie). To typowe dla amerykańskiego systemu ochrony zdrowia postępowanie nie było moim zdaniem uzasadnione merytorycz-

nie, bo już po 2 dniach chory został przewieziony do Mayo Clinic w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki. Leki przeciwbakteryjne włączono tylko ze względu na potencjalne zagrożenie odpowiedzialnością prawną bez oceny tego, jakie utrudnienie spowoduje takie postępowanie przy dalszym prowadzeniu procesu diagnostycznego. Jak z tego wynika, zasada „zabezpiecz się i szybko przekazaj pacjenta” jest powszechniejsza, niż się sądzi.

Z dalszego opisu wynika jednoznacznie, że najbardziej prawdopodobnym źródłem gorączki u chorego była jedna z zakaźnych chorób odzwierzęcych – gorączka Q wywoływana przez małą Gram-ujemną bakterię o typologii bliskiej riketsjom – *Coxiella burnetii*. Bakteria ta, podobnie jak wszystkie riketsje, jest obligatoryjnym patogenem wewnątrzkomórkowym, co z reguły czyni rozpoznanie i leczenie takich zakażeń zadaniem nie tylko trudnym, ale też żmudnym. Wokół tego właśnie wątku poprowadzono dalszy opis i dyskusję o zasadach postępowania leczniczego i zapobiegawczego.

To, co jest ważne dla polskiego czytelnika, to pewna odmienność kliniczna „europejskich” postaci gorączki Q w porównaniu z tymi, które występują w Stanach Zjednoczonych. Tu częściej pojawiają się różnie nasilone wtórne zapalenia wątroby niż występujące w Ameryce zapalenia płuc. Rozpowszechnienie zakażenia *C. burnetii* w Europie nie jest duże, ale okresowo występuje ono epidemicznie, np. w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii oraz we Włoszech i w Niemczech. We Francji, w Portugalii, Holandii, Belgii, Irlandii i Danii zachorowania są stosunkowo rzadkie. W Polsce rów-

nież. Nie powinno to być jednak powodem wykluczania a priori takiej możliwości. Na zakażenie narażeni są co prawda głównie weterynarze, pracownicy hodowli zwierząt mlecznych, rzeźni i zakładów mięsnych oraz pasterze owiec, ale może ono dotyczyć także letników spędzających urlopy w gospodarstwach agroturystycznych oraz turystów wędrujących z plecakiem „z dala od cywilizacji”. Swoistym paradoksem jest to, że o ile ujawnienie w wywiadzie narażenia zawodowego jest przesłanką prowadzącą do poprawnego rozpoznania (przynajmniej przez specjalistę), o tyle znacznie dłużej trwa rozpoznanie gorączki Q u osób przypadkowo znajdujących się w obszarach narażenia i stykających się ze zwierzętami stanowiącymi rezerwuar tego patogenu. Jeśli dodać do tego, że wszystkie zakażenia drobnoustrojami obligatoryjnie wewnątrzkomórkowymi mają na ogół zróżnicowany i niejednorodny przebieg, to dynamika objawów, rodzaj i nasilenie dolegliwości w tej chorobie mogą być niezwykle zmienne, zwłaszcza u osób z obniżeniem odporności o dowolnej przyczynie.

Bardzo ważną informacją dla każdego lekarza jest to, że zakażenie *C. burnetii* nie jest przenoszone pomiędzy ludźmi. Oznacza to, że człowiek co prawda zakaża się i choruje, ale nie jest „zakaźny” dla swojego bliższego i dalszego otoczenia. Nie trzeba go zatem leczyć na oddziałach zakaźnych, a ambicją każdego dobrze wykształconego lekarza praktyka i internisty, zwłaszcza tych pracujących w regionach wiejskich, powinno być poradzenie sobie z rozpoznaniem i terapią tej choroby.

Artykuł wart jest czasu, jaki zajmuje jego analiza. Życzę Państwu przyjemnej lektury i pomyślnego rozwiązania testu.