

ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Γιώργος Βαϊόπουλος, MD

Παθολόγος-Ρευματολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών

Μελέτης Κανάκης,

Ιατρός, μεταπτυχιακός φοιτητής Παν/μίου Αθηνών

Χαράλαμπος Φλούδας,

Ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογία, Α΄ Παθολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών

Ορισμός-Γενικά

Ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας ορίζεται ο τύπος του πυρετού με θερμοκρασία άνω των 38.3 °C σε αρκετές μετρήσεις διάρκειας τουλάχιστον για 3 εβδομάδες, που η αιτιολογική διάγνωση παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστη παρά τη διαγνωστική νοσοκομειακή, κλινικο-εργαστηριακή διερεύνηση, για μία εβδομάδα. Στη διερεύνηση αυτή περιλαμβάνονται το ιστορικό και η κλινική εξέταση του ασθενούς, η γενική αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος, η γενική και η καλλιέργεια ούρων, ο ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα, όταν ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι φυσιολογικός, και η ακτινογραφία θώρακος.

Η εξακρίβωση της αιτίας του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας εξακολουθεί να είναι πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, παρά την ύπαρξη των προηγμένων διαγνωστικών δοκιμασιών, απεικονιστικών μεθόδων και τεχνικών.

Αιτιολογία

Υπάρχουν περισσότερα από 200 αναφερόμενα αίτια, που μπορεί να ευθύνονται για τον πυρετό αγνώστου αιτιολογίας, τα οποία ταξινομούνται βασικά σε 4 διαγνωστικές κατηγορίες:

- Λοιμώξεις (οι πλέον συχνές, 40%)
- Νεοπλάσματα (30% περίπου)
- Μη λοιμώδη φλεγμονώδη νοσήματα (νοσήματα του κολλαγόνου και αγγειίτιδες, 20%) και
- Διάφορα

1. *Λοιμώξεις*. Συστηματικές – εντοπισμένες. α) βακτηριακές (φυματίωση, υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτις, βρουκέλλωση, τυφοειδής πυρετός, λεπτοσπείρωση, νόσος Lyme, αποστήματα-υποδιαφραγματικά και ενδοπυελικά, πυρετός Q από την *Coxiella burnetti*, νόσος εξ'ονύχων γαλής), β) ιογενείς (E-BV, HIV, CMV), γ) μυκητιασικές (καντιντίαση, ασπεργίλλωση, πνευμονοκύστη *carinii*), δ) παρασιτικές (ελονοσία, αμοιβάδωση, τοξοπλάσμωση). Η χολαγγειίτις, η οστεομυελίτις (ΣΣ, γνάθου), οι ουρολοιμώξεις και οι παραρρινοκολπίτιδες μπορεί επίσης να ευθύνονται για παρατεταμένο πυρετό. Ειδική κατηγορία αποτελούν επίσης, οι εξής παρατεταμένοι πυρετοί: α) ο ουδετεροπενικός, β) ο πυρετός από ενδονοσοκομειακά στελέχη και γ) της λοίμωξης HIV.
2. *Νεοπλάσματα*. α) υπερνέφρωμα, β) λέμφωμα, και νόσος Castleman και σπάνια τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, γ) ηπάτωμα, δ) λευχαιμίες, ε) μύζωμα του καρδιακού κόλπου. Στη παιδική ηλικία περιλαμβάνεται και το νευροβλάστωμα.
3. *Νοσήματα του συνδετικού ιστού*. α) συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, β) οζώδης πολυαρθρίτις, και κοκκιωμάτωση Wegener, γ) ρευματοειδής αρθρίτις, δ) ρευματική πολυμυαλγία, ε) κροταφική

αρτηρίτις και νόσος Takayasu, στ) νόσος Still ενηλίκων, ζ) κρουσφαιριναιμίες, η) νόσος Αδαμαντιάδη- Behçet, θ) Πολυμυοσίτις

4. *Διάφορα*. α) θυρεοειδίτις, β) σαρκοείδωση, γ) νόσος του Whipple, και νόσος Crohn, δ) οικογενής μεσογειακός πυρετός, καθώς και τα άλλα κληρονομικά σύνδρομα περιοδικού πυρετού (π.χ. υπερ-IgD σύνδρομο), ε) υποτροπιάζοντα πνευμονικά έμβολα, στ) κοκκιωματώδης ηπατίτις, ζ) το οξώδες ερύθημα, η) φαρμακογενής πυρετός, θ) τεχνητός πυρετός (νόσος Munchausen).

Το 30% περίπου των νοσηλευμένων ασθενών στα νοσοκομεία μπορεί να εμφανίσει ανεπιθύμητες φαρμακογενείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου και του πυρετού. Ο *φαρμακογενής πυρετός* που στο 25% συνοδεύεται από ηωσινοφιλία, οφείλεται σε αλλεργική ή ιδιοσυγκρασική αντίδραση ή σε διαταραχή της θερμορρύθμισης. Τα φάρμακα που συνήθως ευθύνονται για πυρετό είναι τα σαλικυλικά, η θειουρακίλη, τα ιωδιούχα, τα αντιεπιληπτικά (φενυτοΐνη, βαρβιτουρικά), τα H1 και H2 αντιισταμινικά, τα αντιμικροβιακά (σουλφοναμίδες, πενικιλίνες, νιτροφουράνια, ανθελονοσιακά), η ισονιαζίδη, η μεθυλ-ντόπα και οι υδραλαζίνες, η προκαΐναμίδη και η κινιδίνη, σπάνια δε, η διγοξίνη και οι αμινογλυκοσίδες.

Ομως, παρά τον ενδελεγή και μεθοδευμένο κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο σε ένα ποσοστό περίπου 10-15% των ασθενών δεν τίθεται οριστική αιτιολογική διάγνωση, στο δε 75% αυτών των περιπτώσεων ο πυρετός υφίεται αυτόματα με αποτέλεσμα ιατρός και ασθενείς να μη γνωρίζουν την αιτία του πυρετού, ενώ στο 15% με την πάροδο του χρόνου, η υποκείμενη νόσος εκδηλώνεται πλέον με την κλασική της μορφή.

Από τα ως άνω αίτια του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας, θα πρέπει ιδιαίτερα να μην παραβλέπονται μερικά επιλεγμένα αίτια όπως π.χ. είναι: α) οι διάχυτες κοκκιωματώσεις (φυματίωση, ιστοπλάσμωση, σαρκοείδωση), β) το λέμφωμα, γ) η θρομβοεμβολική νόσος, δ) η ενδοκαρδίτις, ε) η κροταφική αρτηρίτις και η ρευματική πολυμυαλγία, στ) η νόσος Still των ενηλίκων, ζ) ο φαρμακογενής πυρετός, η) ο τεχνητός πυρετός και θ) οι περιοδικοί πυρετοί.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εξωπνευμονική φυματίωση, τα νεοπλάσματα των συμπαγών οργάνων, η λοιμώδης ενδοκαρδίτις και οι αποστηματικές ενδοκοιλιακές διεργασίες σήμερα, λόγω των νεότερων απεικονιστικών μεθόδων θεωρούνται λιγότερο συχνά αίτια του εν λόγω πυρετού, απ' ό,τι στο παρελθόν.

Επιδημιολογία.

Η *γεωγραφική κατανομή* του πληθυσμού, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και να μη λησμονούνται οι λοιμώξεις παγκόσμιας κατανομής όπως π.χ. η ελονοσία, ο τυφοειδής πυρετός, η λοίμωξη HIV, η φυματίωση και τα αμοιβαδικά ηπατικά αποστήματα.

Ανάλογα με την *ηλικία του ασθενούς*, η αιτιολογία του πυρετού είναι διαφορετική. Στην παιδική ηλικία π.χ. το 30% εμφανίζει αυτοπεριοριζόμενα αδιάγνωστα ιογενή σύνδρομα, ενώ στα ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας άνω των 65 ετών) τα πολυσυστηματικά νοσήματα, όπως είναι τα ρευματικά, οι αγγειίτιδες (γιγαντοκυτταρική, ρευματική πολυμυαλγία) και η σαρκοείδωση ευθύνονται για το 30% των περιπτώσεων. Στους ενήλικες οι λοιμώξεις (25-40%) και τα κακοήθη νεοπλάσματα (25-40%) ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων πυρετού άγνωστης αιτιολογίας.

Η *ανοσολογική κατάσταση* σχετίζεται επίσης με την αιτιολογία του πυρετού. Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς οι μυκητιάσεις και οι βακτηριακές λοιμώξεις είναι οι κύριες αιτίες του πυρετού. Για του ανοσοκατεσταλμένου δε ασθενείς δεν θα πρέπει να παραβλέπονται ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV λοίμωξη), οι μυκητιάσεις, η νοκαρδίωση, η πνευμονία από πνευμονοκύστη carinii, και οι μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις.

Διαγνωστική προσπέλαση

Δεν υπάρχει καθορισμένη διαγνωστική στρατηγική, αλλά αυτή θα πρέπει να καθοδηγείται από το πιθανό διαγνωστικό «νήμα» που αναδεικνύεται από το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση και τις βασικές εργαστηριακές εξετάσεις. Επι απουσίας ευρημάτων εξ' αυτών, πολύτιμη βοήθεια προσφέρουν οι τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής καθώς και η ερευνητική λαπαροτομία και οι διαδερματικές βιοψίες.

Το ιστορικό. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι εκ των ων ουκ άνευ. Η απώλεια σωματικού βάρους, οι νυχτερινοί ιδρώτες, το ρίγος και η ταχυκαρδία, ο κνησμός, η καταβολή δυνάμεων είναι ουσιώδη για τη διάγνωση. Σημειώνονται ειδικά τα ταξίδια στο εξωτερικό, η τυχόν επαφή με άλλα άτομα που έπασχαν από κάποιο λοιμώδες νόσημα, η σεξουαλική ζωή και η χρήση φαρμάκων, η έκθεση σε διάφορες χημικές ουσίες, η επαφή με ζώα ή πτηνά, τυχόν δήγματα, εκδορές, εξανθήματα ή διάρροιες, πρόσφατο ιστορικό χειρουργικής επέμβασης ή ανοσοποίησης.

Η μορφή του πυρετού. Ο τύπος του πυρετού (π.χ., υφέσιμος, διαλείπων, εκτικός) σπάνια είναι σήμερα διαγνωστικός. Όμως, ο Pel-Ebstein της νόσου Hodgkin, ο κυματοειδής της βρουκέλλωσης, ο υφέσιμος πυρετός των διαπυήσεων, ο τριταίος και τεταρταίος της ελονοσίας, ο συνεχής πυρετός του τυφοειδούς πυρετού, που συνοδεύεται από σχετική βραδυκαρδία, ο εκτικός πυρετός (διαλείπων αμφομερινός) της φυματίωσης, ο διπλός αμφομερινός της λειψμανίασης, μπορεί να κατευθύνουν τον ιατρό στη διαγνωστική διερεύνηση.

Πολλά από τα ως άνω αίτια (νεανική ρευματοειδής αρθρίτις, νόσος Still ενηλίκων, νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, νόσος Crohn) καθώς και άλλα σπάνια (σύνδρομο οικογενούς περιοδικού πυρετού - μεσογειακός, υπερ-IgD, TNF receptor associated) μπορεί να συνοδεύονται από *περιοδικούς πυρετούς*.

Η αντικειμενική εξέταση. Η λεπτομερής και καθημερινή αντικειμενική εξέταση μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση στο 60% των περιπτώσεων του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας. Η εξέταση θα πρέπει να κατευθύνεται σε κάθε σύστημα, ελέγχοντας δε ιδιαίτερα τον ασθενή για λεμφαδενοπάθεια, εξάνθημα, αρθρίτιδα, φύσημα, ηπατοσπληνομεγαλία. Η εξέταση θα πρέπει να συμπληρώνεται με δακτυλική εξέταση του ορθού και κολπική εξέταση.

Μερικά από τα αντικειμενικά ευρήματα έχουν ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία, όπως, π.χ. η επώδυνη ευαισθησία των παραρρινίων κόλπων (ιγμορίτις), η επώδυνη ευαισθησία και τα οζίδια στην ψηλάφηση, με μείωση των σφύξεων της κροταφικής αρτηρίας (κροταφική αρτηρίτις), οι εξελκώσεις του στοματοφάρυγγος (ΣΕΛ, Behçet, φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, ιστοπλάσμωση), η διόγκωση και επώδυνη ευαισθησία του θυρεοειδούς αδένος (θυρεοειδίτις), τα καρδιακά φύσηματα (ενδοκαρδίτις), η κοιλιακή λεμφαδενοπάθεια και σπληνομεγαλία (λέμφωμα, ενδοκαρδίτις, κοκκιωματώδης νόσος), ο περιοριστικός κλυδασμός και η ευαισθησία (απόστημα), η ευαισθησία του προστάτη και τυχόν κλυδασμός (απόστημα), τα οζίδια όρχεος (οζώδης πολυαρτηρίτις), τα οζίδια επιδιδυμίδος (διάχυτη κοκκιωματώση), οι πετέχειες, οι γραμμοειδείς αιμορραγίες και τα υποδόρια οζίδια (συστηματική αγγειίτις, ενδοκαρδίτις).

Συνδυασμός εκδηλώσεων

1. Πυρετός, πολυαρθρίτις και συμμετρική υμενίτις: α) ρευματοειδής αρθρίτις, β) ΣΕΛ, γ) ιογενής αρθρίτις.
2. Πυρετός, και πολυαρθρίτις: α) λοιμώδη νοσήματα, β) αντιδραστική αρθρίτις, γ) συστηματικά ρευματικά νοσήματα, δ) κρυσταλλογενής αρθρίτις, ε) διάφορα (σαρκοείδωση, αγγειίτιδες και νόσος Kawasaki, οζώδες ερύθημα, πολυμυοσίτις, νεοπλάσματα).
3. Πυρετός που προηγείται της αρθρίτιδος: α) ιογενής αρθρίτις, β) αντιδραστική αρθρίτις, γ) νόσος Still, δ) βακτηριακή ενδοκαρδίτις.

4. Επίμονα επεισόδια πυρετού, με μυαλγίες, αρθραλγίες και αυξημένες πρωτείνες οξείας φάσης:
α) λοιμώξεις (ενδοκαρδίτις, ιοί - EBV, CMV), β) φλεγμονώδη νοσήματα (αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα - ΣΕΛ, ΡΑ, v. Still, - σαρκοειδωση, αγγειίτις-ΜΠΑ, Wegener, ΟΠΑ-φάρμακα γ) κακοήθη νεοπλασμάτα (λέμφωμα, υπερνέφρωμα)
5. Πυρετός, εξάνθημα και αρθρικές εκδηλώσεις: α) αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, β) ιογενείς λοιμώξεις, γ) αγγειίτιδες, δ) νόσος Still, ε) λέμφωμα, στ) παρανεοπλασματική εκδήλωση.

Η εργαστηριακή διερεύνηση

Αρχικά συνιστάται μια ελάχιστη διαγνωστική εκτίμηση που περιλαμβάνει: ΤΚΕ, LDH, Mantoux, έλεγχο για HIV & EBV, καλλιέργεια αίματος, Ra-test & ANA, και ακτινογραφία θώρακος.

Στην εκτίμηση της λοίμωξης περιλαμβάνονται οι καλλιέργειες (αίματος, ούρων και άλλων προστίτων υγρών), για βακτηρίδια, μύκητες, ιούς και μυκοβακτηρίδια, καθώς και η αξονική τομογραφία κοιλίας.

Οι ορολογικές δοκιμασίες, για έλεγχο λοιμώξεων ή αυτοανώσων νοσημάτων θα πρέπει να είναι κατευθυνόμενες, να γίνονται με σύνεση και να μην υπερεκτιμώνται, διότι πολλές εξ' αυτών δεν είναι παθογνωμονικές, αφού μπορεί να είναι και ψευδώς θετικές, θα πρέπει δε να ερμηνεύονται με τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα.

Οι νεότερες ανοσολογικές και πιο ειδικές μοριακές μέθοδοι (π.χ. PCR) μπορεί να βοηθήσουν στην αποκάλυψη ειδικών λοιμώξεων.

Για την αποκάλυψη νοσημάτων του συνδετικού ιστού τα ANA και ο ρευματοειδής παράγων είναι δοκιμασίες ελέγχου ρουτίνας (screening tests).

Η ΤΚΕ είναι ευαίσθητη, αλλά όχι ειδική, για την κροταφική αρτηρίτιδα και τη ρευματική πολυμυαλγία. Τα κακοήθη νεοπλασμάτα (λέμφωμα, πολλαπλούν μυέλωμα, μεταστατικά παχέος εντέρου και μαστού), οι λοιμώξεις (ενδοκαρδίτιδα), τα φλεγμονώδη νοσήματα (ΡΑ, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτις, v. Still) και το νεφρωσικό σύνδρομο συνοδεύονται συνήθως με τιμές μεγαλύτερες των 100 mm/h.

Βρογχοσκόπηση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη δειγμάτων για μικροβιολογική και ιστολογική εξέταση, όταν ο ασθενής αδυνατεί να δώσει πτύελα για εξέταση.

Οι απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι, όπως η CT κοιλίας, που είναι χρήσιμη ιδιαίτερα για το λέμφωμα και τις κοκκιωματώδεις διεργασίες, ενώ η MRI είναι πιο ευαίσθητη για τη διάγνωση επισκληριδίου αποστήματος και αγγειϊδίων. Το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για αποκάλυψη τυχόν βλάβης νεφρού, παγκρέατος και χοληφόρων το δε υπερηχογράφημα καρδιάς επί υποψίας ενδοκαρδίτιδος ή κολπικού μυξώματος.

Ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος, (Tc99, Ga67, In111, PET), μπορεί να χρησιμεύσει για την αναζήτηση βακτηριακής λοίμωξης ή την εξακρίβωση εντοπισμένης φλεγμονώδους διεργασίας.

Οι επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι, μπορεί σε ειδικές περιπτώσεις να θέσουν τη διάγνωση, όπως π.χ., η ΟΝΠ, επί κεφαλαλγίας για τον αποκλεισμό μηνιγγίτιδος, η βιοψία δερματικού εξανθήματος και μυός για αγγειίτιδα ή λοίμωξη, η βιοψία λεμφαδένος για νεόπλασμα, λέμφωμα, κοκκιωματώδη νόσο (σαρκοειδωση), φυματίωση και πυρετό εξ' ονύχων γαλής, η οστεομυελική βιοψία για αιματολογική νόσο. Η αμφοτερόπλευρη βιοψία κροταφικής μπορεί να διαγνώσει κροταφική αρτηρίτιδα σε ηλικιωμένο ασθενή με ανεξήγητα υψηλή ΤΚΕ. Η βιοψία του υπεζωκότος ή του περικαρδίου προσφέρει στην εκτίμηση της εξωπνευμονικής φυματίωσης. Η βιοψία ήπατος θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας με διαταραγμένη την ηπατική λειτουργία και μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση στο 15% των περιπτώσεων (κοκκιωματώδης νόσος, κεγγροειδής φυματίωση, λέμφωμα). Ο ρόλος της ερευνητικής λαπαροτομίας είναι σήμερα αμφισβητήσιμος, λόγω των νεότερων απεικονιστικών μεθόδων (CT, MRI). Η λαπαροτομία ή η λαπαροσκόπηση θα πρέπει να αποφεασίζονται όταν ο ασθενής συνεχίζει να επιδεινώνεται και η διάγνωση δεν έχει ακόμη τεθεί

παρά τον εκτεταμένο κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο.

Θεραπευτικές δοκιμές

Πριν από την επιβεβαίωση της αιτιολογίας του πυρετού θα πρέπει να αποφεύγεται η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών διότι μπορεί να καθυστερήσουν τη διάγνωση ενδεχόμενης λανθάνουσας λοίμωξης ή μη εμφανούς αποστήματος αυξάνοντας συγχρόνως τη μικροβιακή αντίσταση.

Τα ανοσοκατασταλτικά εξάλλου φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών μπορεί να καλύψουν ή να μεταβάλουν τις μορφές των λοιμώξεων που συνήθως υπάρχουν. Η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός των περιπτώσεων υποψίας διάσπαρτης φυματίωσης, επιδεινούμενης ύποπτης βακτηριαιμίας ή χρόνιας λοίμωξης απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς. Μέχρι να τεθεί η διάγνωση, συνιστάται μόνο υποστηρικτική συμπτωματική αγωγή. Η τυφλή χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να καλύψει υπάρχουσα λοίμωξη και να δυσκολέψει τη διάγνωση. Η εμπειρική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι δυνατόν να συγκαλύψει φλεγμονώδες νόσημα χωρίς όμως να το θεραπεύσει.

Περίληψη. Αν και ο κατάλογος των πιθανών αιτιών του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας είναι μεγάλος, η συστηματική προσέγγιση του ασθενούς θα πρέπει να αρχίζει με ένα λεπτομερές ιστορικό και να συμπληρώνεται με ενδελεχή, καθημερινή αντικειμενική εξέταση χωρίς να παραβλέπονται οι ασυνήθεις εκδηλώσεις κοινών νοσημάτων.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 57-80.
2. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of Unknown Origin. In: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 6th edition, Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005, pp 718-729.
3. Mourad O, Palda A, Detsky A. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Int Med* 2003; 163: 545-551.
4. Bor DH. Approach to the adult with fever of unknown origin. UpToDate 2005.
5. Amin K, Kauffman CA. Fever of Unknown Origin. A strategic approach to this diagnostic dilemma. *Post Grad Med* 2003; 114: 69-75.

