

Pristup u obradi djeteta s vrućicom nepoznatog uzroka

Mario Šestan, Marijan Frković, Nastasia Kifer, Marija Jelušić*

Vrućica nepoznatog uzroka relativno je često stanje u pedijatriji koje i dalje predstavlja dijagnostički izazov. O vrućici nepoznata podrijetla ili o nejasnom febrilnom stanju u djece govorimo kad je vrućica prisutna u trajanju duljem od 8 dana, a da pritom anamneza, klinički pregled i osnovni laboratorijski nalazi nisu otkrili uzrok vrućice. Infekcije su i dalje vodeći uzrok vrućice nepoznatog uzroka u dječjoj dobi, ali u slučaju prolongirane vrućice osim infekcija treba pomicati se na reumatske, autoimunosne, autoinflamatorne, granulomatozne, maligne bolesti odnosno tumore te ostale rijetke bolesti. U pristupu ovom problemu posebnu pozornost treba posvetiti anamnezi i temeljitom pregledu te ga ponavljati u više navrata. Ponekad nam laboratorijski testovi prve linije zajedno sa slikovnim obradom prve razine omogućuju da isključimo najčešće i/ili ozbiljne uzroke vrućice nepoznatog uzroka te nas upućuju trebamo li nastaviti s daljnjom obradom. Naknadna obrada trebala bi biti usmjerena sukladno dijagnostičkoj sumnji te daljnju laboratorijsku i slikovnu obradu treba mudro planirati.

Ključne riječi: VRUĆICA NEPOZNATOG UZROKA; DIJETE; INFEKCIJE; REUMATSKE BOLESTI; AUTOINFLAMATORNE BOLESTI; NEOPLAZME

UVOD

Vrućica je jedan od najčešćih simptoma u pedijatriji, a procjenjuje se razlogom za približno trećinu svih posjeta pedijatru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U djece se za povišenu tjelesnu temperaturu uzimaju sljedeće vrijednosti: rektalno iznad 37,9 °C, aksilarno iznad 37 °C, oralno iznad 37,5 °C, te uhu iznad 37,9 °C za djecu mlađu od 11 godina, odnosno iznad 37,5 °C za djecu stariju od 11 godina. U okviru pedijatrijske prakse vrućica se može podijeliti u nekoliko kategorija (1).

Kada vrućica traje do sedam dana, govorimo o kratkotrajnom febrilnom stanju. U ovoj skupini nalazimo djecu koja uz povišenu temperaturu mogu pokazivati i druge simptome ili znakove koji

sugeriraju lokaciju infekcije. To nazivamo vrućicom s lokaliziranim simptomima. Suprotno tome, ako dijete ima vrućicu bez izraženih dodatnih simptoma, a traje do sedam dana, riječ je o kratkotrajnom nejasnom febrilnom stanju koje se još naziva i vrućica bez znakova lokalizacije (engl. *fever without localising signs* – FWLS), vrućica bez poznatog izvorišta (engl. *fever without a source* – FWS) ili vrućica bez poznatog žarišta (engl. *fever without a focus* – FWF). U većini ovih slučajeva uzrok su tzv. “samoizlječive infekcije”, za koje specifična terapija nije potrebna, osim ako se dokaže bakterijska infekcija, kada je potrebno uvesti antimikrobnu terapiju.

Poseban oprez potreban je u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od tri mjeseca. U toj dobnoj skupini

*Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za imunologiju, reumatologiju, respiracijske i alergološke bolesti, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske

značajno je veći rizik od ozbiljnih bakterijskih infekcija, poput sepse, meningitisa, bakterijemije, urinarnih infekcija ili osteomijelitisa. Zbog složenosti kliničke procjene, u ove djece vrućica često iziskuje hospitalizaciju radi opsežnije dijagnostike, praćenja i terapije.

U djece s vrućicom koja traje osam ili više dana, a za koju anamneza, klinički pregled i osnovni laboratorijski nalazi nisu otkrili uzrok, riječ je o vrućici nepoznatog uzroka ili nejasnom febrilnom stanju (2). Ova kategorizacija prilagođena je pedijatrijskoj praksi jer se izvorna definicija ovog stanja, koja potječe iz 1961. godine, prvenstveno odnosila na odrasle. Prema toj definiciji, koja je preuzeta iz prospektivnog istraživanja koje su proveli *Petersdorf i Beeson* na Sveučilištu Yale, vrućica nepoznata uzroka podrazumijevala je tjelesnu temperaturu iznad 38,3 °C koja traje više od tri tjedna, bez utvrđenog uzroka nakon tjedan dana intenzivnih bolničkih pretraga (3). Tijekom godina, predložene su razne prilagodbe ove definicije, uključujući razliku između ambulantnog praćenja (gdje vrućica mora trajati najmanje tri tjedna) i bolničkog liječenja (gdje se to razdoblje smanjuje na sedam dana), ili uvođenje jedinstvenog perioda od dva tjedna, bez obzira na način praćenja bolesnika.

ETIOLOGIJA

Poznato je da ključnu ulogu u podizanju termostatske točke u prednjem dijelu hipotalamusa imaju određeni upalni medijatori, poput interleukina-1 α (IL-1 α), interleukina-6 (IL-6) i tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- α). Ovi tzv. endogeni pirogeni nastaju kao rezultat upalnog procesa koji može biti potaknut infekcijama, sistemskim neinfekcijskim upalnim bolestima ili malignim tumorima. Djelovanje IL-1 i IL-6 temelji se na aktivaciji metaboličkih puteva, uključujući ciklooksigenazu-2 (Cox-2) i STAT-3, što dovodi do sinteze prostaglandina E2 (PGE2). Upravo PGE2 podiže postavke hipotalamičkog termostata, što rezultira pojavom vrućice.

Uzroci vrućice nepoznatog uzroka mogu se svrstati u četiri kategorije: infekcije, upalna stanja neinfektivne etiologije, neoplazme i ostali uzroci (4). Dodatno, varijabilni postotak bolesnika ostaje bez dijagnoze čak i nakon temeljitih pretraga. Tijekom godina kategorije uzroka vrućice nepo-

znatog uzroka ostale su iste, ali s drugačijim postotcima. Prve američke studije na pedijatrijskim bolesnicima s vrućicom nepoznatog uzroka pokazale su da se u oko 80 % slučajeva uspio identificirati uzrok: infekcije u 40 %, upalna stanja neinfektivne etiologije u 15 %, a onkološki uzroci u 10 % (5). U posljednjem desetljeću, zahvaljujući razvoju preciznih dijagnostičkih metoda, smanjio se udio djece bez dijagnoze, tako da se uzrok identificira u oko 85 % slučajeva. U najvećem sustavnom pregledu do danas provedenom u pedijatrijskoj populaciji (6), uzrok je bila infekcija u 51 % (od čega u 56-71 % bakterijska, a 3-15 % virusna, pri čemu je virusni uzročnik češći u razvijenim zemljama). Druga najčešća situacija (23 %) bila je neutvrđena etiologija (češće u razvijenim zemljama nego u zemljama u razvoju, 31 % naspram 18 %), a slijede je razne bolesti (11 %), autoimunosne ili autoinflamatorne bolesti (9 %) i, na kraju, maligne bolesti (6 %).

Uzroci se razlikuju u zemljama u razvoju od onih u razvijenim zemljama. Međutim, čak i u novijim istraživanjima iz razvijenih zemalja, infekcije su i dalje najzastupljenije, u rasponu od 37,2 % do 50,9 %, a slijede ih upalne (od 4,9 % do 27,5 %) i neoplastične bolesti u rasponu od 4,5 % do 17 %. Postoji nekoliko razlika u infektivnim uzrocima između zemalja u razvoju, gdje je bruceloza glavni uzrok, a slijede je tifus, riketioza i tuberkuloza, i razvijenih zemalja, gdje su druge bakterijske infekcije, kao što su osteomijelitis, bartoneloza i virusne infekcije, posebno Epstein-Barrin virus (EBV), česti (6).

Osim toga, uzroci vrućice nepoznatog uzroka različito su raspoređeni u različitim dobnim skupinama. Infekcije su daleko najčešće u prvoj godini života, a kasnije im se udio smanjuje, ali uvijek ostaju prvi uzrok. Prema nedavnom kineskom istraživanju udio infekcija opada s dobi od 73 % na 44 %, a bakterijske infekcije glavni su uzrok u djece mlađe od 1 godine, a virusne u one između 1 i 6 godina. Onkološke ili autoimunosne bolesti sve su češće u kasnijoj dobi (7).

Što je duljina trajanja vrućice veća, to je manja vjerojatnost infektivne etiologije bolesti, a napose ako je trajanje vrućice dulje od 4 tjedna.

Prema istraživanju *Jacobsa i sur.* iz 1998. godine od infektivnih bolesti kao uzroka vrućice nepoznata podrijetla na prvom mjestu bila je infekcija

EBV-om, nakon čega je slijedio osteomijelitis, na trećem mjestu bila je infekcija bartonelama, a na četvrtom infekcije mokraćnog sustava (8). Infektivne bolesti koje se manifestiraju prolongiranom vrućicom mogu se podijeliti na sustavne i lokalizirane. U sustavnih infekcija najčešće se radi o infekcijama uzrokovanim virusima iz skupine herpesvirusa: EBV-om i CMV-om. Od ostalih sustavnih virusnih infekcija mogu se izdvojiti infekcija HIV-om te virusnim hepatitisima. Među bakterijskim uzročnicima takvu kliničku sliku mogu dati tuberkuloza, salmoneloze, rikecije, bruceloza, tularemija i infekcija spirohetama (primjerice, boreliozu i leptospirozu). Treba, međutim, napomenuti i kako se neprepoznate ili neadekvatno liječene lokalizirane infekcije gornjih (primjerice, otitis) i donjih dišnih putova, mokraćne infekcije ili osteomijelitis odnosno skriveni apscesi (npr. u trbuhu) također mogu manifestirati kao vrućica nepoznata podrijetla.

Unutar upalnih reumatskih bolesti koje se mogu manifestirati vrućicom svakako je najzastupljeniji klinički entitet juvenilni idiopatski artritis (JIA), osobito sistemski oblik bolesti (sJIA). Od ostalih bolesti iz te skupine treba izdvojiti sistemski eritemski lupus koji započinje u dječjoj dobi (cSLE, engl. *childhood-onset systemic lupus erythematosus*). Treći entitet u skupini reumatskih odnosno autoimunskih bolesti na kojeg treba skrenuti pozornost jesu različite vrste vaskulitisa, a navlastito nodozni poliarteritis (PAN) i Kawasakijeva bolest (9).

Posebnu skupinu vrućica čine sindromi periodičnih ili rekurentnih vrućica koji se ubrajaju u skupinu autoinflamatornih bolesti (10). Riječ je o skupini poremećaja koje obilježava prekomjerno pojačana upala posredovana stanicama i molekulama prirodnog imunološkog sustava, pri čemu postoji značajna predispozicija domaćina. Za zadovoljavanje kriterija potrebne su tri ili više epizode vrućice u razmaku većem od 7 dana u periodu od najmanje 6 mjeseci (11). Vrućica je često viša od 39 °C, a intervali između febriliteta mogu biti pravilni ili nepravilni. Između epizoda vrućice dijete je obično dobro i normalno raste. Tijekom epizoda vrućice prisutni su leukocitoza i povišeni reaktanti akutne faze upale uz normalizaciju laboratorijskih nalaza i prestanak simptoma nakon završetka epizode febriliteta. Početak bolesti najčešće je

unutar prvih 10 godina života. Obiteljska anamneza često je pozitivna, a za neke bolesti bitno je i etničko podrijetlo bolesnika. Prema duljini trajanja febrilnih epizoda mogu se podijeliti na one s kratkim epizodama (u trajanju od 24 do 48 sati) kao što je obiteljska mediteranska vrućica, na one sa srednje dugim epizodama vrućice (u trajanju od 4 do 7 dana), kao što je nedostatak mevalonat kinaze, te one s prolongiranim febrilnim epizodama kao što je periodična vrućica vezana uz TNF-receptor. U sindrome periodičnih vrućica tradicionalno se ubraja i sindrom PFAPA, najčešći sindrom periodičnih vrućica. Epizode obično započinju prije pete godine života, traju u prosjeku od tri do pet dana i pojavljuju se otprilike svakih 28 dana, a mogu biti praćene aftoznim stomatitisom, tonzilofaringitisom i limfadenitisom vrata.

Od malignih bolesti koje se mogu prezentirati nejasnim febrilnim stanjem treba izdvojiti limfome i akutne leukemije (2). Hodgkinov limfom očituje se obično sporijim tijekom od drugih malignih bolesti u djece, a obilježavaju ga povećanje limfnim čvorova na vratu i u medijastinumu, umor, gubitak na tjelesnoj masi i subfebrilitet ili vrućica iznad 38 °C koja je rijetko praćena tresavicama i obično se spontano snizuje nakon nekoliko sati. Akutne leukemije najčešće su maligne bolesti u djece a manifestiraju se febrilitetom obično uslijed infekcije. Od ostalih zloćudnih bolesti u djece koje se mogu očitovati kao febrilno stanje nepoznata uzroka treba spomenuti neuroblastom, primitivne neuroektodermalne tumore, Ewingov sarkom te tumore središnjeg živčanog sustava.

KLINIČKI PRISTUP DJETETU S VRUĆICOM NEPOZNATOG UZROKA

Procjena vrućice nepoznatog uzroka trebala bi biti sustavna i vođena poviješću bolesti i kliničkim pregledom (Tablice 1 i 2). Detaljna anamneza i objektivno ispitivanje i tumačenje prvih laboratorijskih nalaza temeljni su fokus.

CILJANA ANAMNEZA

Prvi korak u pravilnoj anamnezi trebao bi obuhvatiti definiciju vrućice u smislu trajanja, visine i trenda. Važno je dokumentirati da je vrućica stvarno prisutna. Roditeljska percepcija vrućice često se razlikuje od medicinske definicije. Korisno je odrediti što roditelj definira kao vrućicu i

Tablica 1. Osobitosti anamneze u djece s vrućicom nepoznatog uzroka (izmijenjeno i prilagođeno prema referenci 13)

Obiteljska anamneza	Bolest u više članova obitelji	Obiteljska disautonomija Sindromi periodičkih vrućica
Epidemiološka i socijalna anamneza	Podrijetlo	Obiteljska mediteranska vrućica
	Pohađanje kolektiva	Virusne infekcije, bakterijske infekcije
	Prehrambene navike	Nepasterizirano mlijeko: tuberkuloza, bruceloza, listerioza, <i>E. coli</i> , <i>Campylobacter</i> Kozje mlijeko: bruceloza, salmoneloza, listerioza Bunarska voda: salmoneloza, <i>Giardia</i> , <i>Campylobacter</i> Termički nedovoljno obrađeno meso: toksoplazmoza Pika: toksokaroza
	Cijepljenje	Neprovedeno: invazivne infekcije
	Spolna aktivnost	Spolno-prenosive bolesti
	Piercing i tetoviranje	HIV, hepatitis B ili C, infektivni endokarditis
	Putovanja, kupanje u rijekama i jezerima	Malaria, hepatitis A ili E, denga, leptospiroza, tuberkuloza, visceralna lišmenioza, shistosomijaza, lajmska bolest, rikecijoza, tularemija, Chikungunya, Vibrionaceae
	Ujed insekta/krpelja/životinje	Zoonoze
Prijašnje bolesti	Komorbiditeti	Autoimunosne bolesti
	Ugrađene medicinske naprave	Bakterijske infekcije
	Lijekovi	Vrućica inducirana lijekom
	Učestale infekcije	Mokraćne infekcije, tonzilofaringitis, infekcije kože
	Kirurški zahvati	Abdominalni ili zdjelčni apsces
Sadašnja bolest	Anoreksija	Leukemija, limfom
	Gubitak na tjelesnoj masi	Leukemija, limfom, upalna bolest crijeva, tuberkuloza, HIV
	Svrbež, noćno znojenje	Limfom
	Izrazita prostracija	Leukemija, limfom, sistemski oblik JIA, infektivni endokarditis, EBV

razlikuje li se to od medicinske definicije od 38,0 °C (2). Roditelji često prijavljuju taktilnu ili subjektivnu temperaturu bez stvarnog mjerenja temperature. Roditelje treba pitati je li temperatura mjerena termometrom i što je čini nižom (primjerice, kod Kawasakijske bolesti paracetamol je obično neučinkovit u snižavanju vrućice).

Detaljan opis vrućice kao intermitentne (npr. tuberkuloza, sJIA), rekurentne (sindromi periodičnih vrućica, infekcije spirohetama), remitentne (endokarditis) ili kontinuirane (piogeni apsces) ponekad može suziti diferencijalnu dijagnozu (1, 2).

Treba razlikovati vrućicu nepoznatog uzroka od tzv. pseudovrućice nepoznatog uzroka koja se definira kao uzastopne epizode benignih, samogраниčenih infekcija s vrućicom koje roditelji percipiraju kao jednu produljenu epizodu vrućice (12). Ovo treba isključiti prije poduzimanja skupih i nepotrebnih pretraga. Obično pseudovrućica nepoznatog uzroka počinje s dobro definiranom infekcijom (najčešće virusnom) koja se povlači, ali je

prate druge febrilne virusne bolesti koje mogu biti manje dobro definirane. Dijagnoza pseudovrućice nepoznatog uzroka obično zahtijeva pomnivo uzetu anamnezu, usredotočenu na prepoznavanje afebrilnih razdoblja između febrilnih epizoda, ali razlikovanje od prave vrućice nepoznatog uzroka može biti izazovno.

Povijest bolesti mora uključivati pitanja o etničkoj i geografskoj pripadnosti. Treba pitati o putovanjima, ne samo u nedavnoj prošlosti nego i prošlih godina, što može uputiti na infekcije karakteristične za određeno zemljopisno područje. Osim toga, izloženost domaćim i divljim životinjama te ubodima insekata predstavlja rizik od zoonoza, koje su posljednjih godina u porastu i u razvijenim zemljama.

Potrebno je istražiti postojanje kontakta s bolesnim osobama ili situacija povećanog rizika (kao što su putovanja u inozemstvo, posjeti zatvorima ili beskućništvu), prehrambene navike (poput konzumacije svježeg sira, kozjeg mlijeka i nepa-

Tablica 2. Osobitosti fizikalnog statusa u djece s vrućicom nepoznatog uzroka (izmijenjeno i prilagođeno prema referenci 2)

Sustavni znakovi	Pothranjenost/gubitak na tjelesnoj masi	Leukemija, limfom, tuberkuloza, kronične bolesti
	Bradikardija	Tifus, malarija, leptospiroza, centralna vrućica, vrućica inducirana lijekom
Trbuh	Hepatomegalija	Leukemija, limfom, granulomatozni hepatitis, HLH, tifus, virusni hepatitis, salmoneloza, bruceloza, bartoneloza, malarija, Coxiella, histoplazmoza, endokarditis, sistemski oblik JIA
	Splenomegalija	Leukemija, limfom, tuberkuloza, bruceloza, EBV, CMV, psitakoza, tifus, HLH, Kikuchi-Fuijmotova bolest, endokarditis, sistemski oblik JIA
	Palpabilna tvorba	Apsces, tumor
Srce	Šum	Endokarditis, atrijski miksom
	Aritmije	Reumatska vrućica, lajmska bolest
	Perikardijalno trenje	Perikarditis ili perikardijalni izljev (SLE)
Limfni čvorovi	Limfadenopatija	Leukemija, limfom, bartoneloza, tuberkuloza, lymphogranuloma venereum, CMV, EBV, adenovirus, HIV, toksoplazmoza, bruceloza, tularemija, mikobakterije, sistemski oblik JIA, Kikuchi-Fuijmotova bolest, manjak mevalonat kinaze, kriopirinopatije
Muskuloskeletni sustav	Bol u kostima	Osteomijelitis, tumori, infantilna kortikalna hiperostoza
	Artralgija/artritis	Sistemski oblik JIA, obiteljska mediteranska vrućica, SLE, lajmska bolest, bruceloza, lymphogranuloma venereum, manjak mevalonat kinaze, sindrom periodične vrućice vezan uz receptor za tumor nekrotizirajući faktor alfa
	Mijalgije	Dermatomiozitis, piomiozitis, virusni miozitis, bruceloza, trihineloz, infekcija arbovirusom, nodozni poliarteritis, subdijafragmalni apsces
	Bol u kralježnici	Discitis, spondilodiscitis, bruceloza, tifus, endokarditis
Koža	Nodozni eritem	Infekcije (piogeni streptokok, tuberkuloza), JIA, SLE, upalna bolest crijeva, sarkoidoza, tumor
	Erythema migrans	Lajmska bolest
	Malarni osip	SLE, infekcija parvovirusom B19
	Osip boje lososa	Sistemski oblik JIA
	Palpabilna purpura	Nodozni poliarteritis, vaskulitis, endokarditis, bakterijemija, riketioza, virusne infekcije
	Seboroični osip	Histiocitoza
	Bulozne promjene	Stafilokokna infekcija
Usna šupljina i ždrijelo	Hiperemija	CMV, EBV, toksoplazmoza, tularemija, leptospiroza
	Afte	Behcetova bolest, sindrom PFAPA, manjak mevalonat kinaze, SLE
	Hipertrofija gingiva	Leukemija, histiocitoza
	Epistaksa	Leukemija, psitakoza, reumatska vrućica
	Zubobolja ili asimetrija ždrijela	Dentalni apsces, sinusitis, parafaringealni apsces
Lice	Bol, oticanje	Sinusitis, mastoiditis
Vrat	Meningizam	Kronični meningitis, mastoiditis, sinusitis, vertebralni osteomijelitis
	Palpabilna tvorba	Limfadenopatije, limfomi, Kawasakijska bolest, Lemierrov sindrom, supurativni tireoiditis
Oko	Konjunktivalna hiperemija	Kawasakijska bolest (štedi limbus rožnice), EBV, leptospiroza, tuberkuloza, SLE, bartoneloza, Chlamydia, histoplazmoza, manjak mevalonat kinaze, sindrom periodične vrućice vezan uz receptor za tumor nekrotizirajući faktor alfa
	Suho oko	Obiteljska disautonomija, SLE, nodozni poliarteritis, Sjögrenov sindrom
	Uveitis	JIA, sarkoidoza, SLE, Behcetova bolest, tuberkuloza, toksoplazmoza
	Promjene na fundusu	Milijarna tuberkuloza, toksoplazmoza, vaskulitis
	Ishemijska retinopatija	Nodozni poliarteritis
	Periorbitalni edem	Sindrom periodične vrućice vezan uz receptor za tumor nekrotizirajući faktor alfa
	Opsoklonus/mioklonus	Neuroblastom

steriziranih mliječnih proizvoda, bunarske vode ili termički nedovoljno obrađenog mesa), kao i prisutnost pika poremećaja za moguću infekciju toksokarom. U adolescenata treba evaluirati spolne navike, piercing ili tetoviranje te izloženost narkoticima. Na kraju, potrebno je provjeriti cijepjenja, uključujući i datum posljednjeg.

Potrebno je utvrditi ima li dijete komorbiditete, ponavljajuće infekcije (što može ukazati na imunodeficienciju), ugrađene medicinske naprave (centralni venski kateteri i/ili perkutana endoskopska gastrostoma) i je li imalo nedavne kirurške intervencije.

Naposlijetku treba ispitati postojanje sustavnih simptoma kao što su anoreksija, gubitak na tjelesnoj masi, svrbež, artralgijske, bolovi u trbuhu, promjene u stolici (poput proljeva ili melene) i njihovu povezanost s vrućicom (13).

Fizikalni pregled

Potrebno je obaviti temeljit fizikalni pregled uključujući i mjerenje vitalnih znakova i tjelesnu masu. Prisutnost određenih znakova može biti vrlo sugestivna za određene bolesti. Fizikalni pregled potrebno je ponavljati više puta, a promatranje u kontroliranom stacionarnom okruženju može biti korisno jer do 25 % značajnih fizikalnih nalaza može biti odsutno u trenutku prvog pregleda (14). S druge strane, potpuno normalni nalazi fizikalnog pregleda u vrijeme početne evaluacije nejasnog febrilnog stanja vrlo su indikativni za benigni uzrok.

Dijagnostički postupnik

Iako se djeca s vrućicom nepoznata uzroka nerijetko podvrgavaju širokoj dijagnostičkoj obradi, istraživanja su pokazala da je najvažniji korak u postavljanju ispravne dijagnoze detaljna anamneza i minuciozni pregled bolesnika. Prema nekim istraživanjima propusti u anamnezi i pregledu doveli su do pogreške u konačnoj dijagnozi u 10 do 15 % bolesnika!

Nadalje, iako se pri susretu s djetetom s nejasnim febrilnim stanjem često pomišlja na rijetke i neuobičajene bolesti, pokazalo se da se mnogo češće radi o uobičajenim bolestima koje se manifestiraju na atipičan način te su zbog toga u djece mnogo rjeđe nego u odraslih bolesnika potrebne složene i

skupe dijagnostičke pretrage. U cilju racionalne obrade izbor pretraga treba biti stupnjevit.

Odluka o ambulantnoj ili hospitalnoj obradi djeteta s nejasnim febrilnim stanjem treba se temeljiti na općem stanju, prisutnosti ili odsutnosti patoloških znakova pri fizikalnom pregledu i anamnestičkim podacima o komorbiditetima i čimbenicima rizika. Djeca s anamnestičkim podacima koji ne ukazuju na tzv. znakove opasnosti i s neupadljivim fizikalnim statusom (vitalni parametri unutar normalnog raspona) mogu se podvrgnuti ambulantnoj obradi koja uključuje laboratorijske testove prve linije sa slikovnim obradom prve razine. U djece s odstupanjem u anamnezi i fizikalnom statusu, obradu treba provesti u bolnici (14).

Pretrage prve razine

Prvu liniju obrade febriliteta nepoznata uzroka u djeteta čine sljedeće laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika s razmazom periferne krvi, brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein (CRP), hepatogram s LDH, elektroliti, elektroforeza serumskih proteina, hemokulture, pretraga urina i urinokultura (2, 14). Ponekad je uz navedene pretrage potrebno odrediti prokalcitonin (PCT), urate, kreatin kinazu i koncentracije feritina i imunoglobulina A, M i G te učiniti testiranje stolice na okultno krvarenje, potom citološku, bakteriološku i parazitološku analizu stolice, bris ždrijela, tuberkulinski kožni test ili kvantiferonski test. Ovisno o anamnestičkim podacima i nalazu fizikalnog pregleda uzet će se uzorak sinovijalne tekućine ili učiniti lumbalna punkcija. Neki autori smatraju da u prvu liniju laboratorijskih pretraga treba uvrstiti i serološke pretrage na CMV, EBV, bartonele i HIV (4). Slikovne pretrage prve razine uključuju rendgen toraksa, čak i u odsutnosti respiratornih simptoma, ultrazvuk trbuha, ultrazvuk srca i EKG. Djeca s mišićno-koštanim manifestacijama trebaju prvo napraviti rendgen kostiju, a zatim muskuloskeletni ultrazvuk.

Najčešća odstupanja u nalazu kompletne krvne slike jesu sljedeća (15). Anemija se susreće u reumatskim bolestima (JIA, cSLE i Kawasakijska bolest), infekcijama (kao što su malarija, tuberkuloza ili endokarditis), upalnim bolestima crijeva i malignim bolestima. Citopenija u više od jedne stanične linije i/ili pojava nezrelih oblika može se naći kod lišmanioze, leukemije, hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) i cSLE. Atipični limfociti u

razmazu periferne krvi mogu biti povezani s nekim virusnim infekcijama (npr. EBV i CMV), Kikuchi-Fujimotovom bolešću ali i s limfoproliferativnim poremećajima. Limfocitoza može se naći kod bolesti mačjeg ogreba, EBV infekcije i toksoplazmoze. Eozinofilija može upućivati na parazitske ili gljivične infekcije, alergije, neoplazme, imunodeficiencije i vrućicu povezanu s lijekovima. Trombocitoza može biti povezana s JIA, kao i s Kawasakijskom bolesti. Trombocitopenija se može naći kod virusnih infekcija, leptospiroze, tularemije i malarije, kao i kod autoimunskih bolesti, kao što je cSLE.

Upalni biljezi (broj leukocita, brzina sedimentacije, CRP i PCT) među najkorisnijim su biokemijskim parametrima u evaluaciji djece s vrućicom nepoznata uzroka. Značajno povećanje ovih biljega može ukazivati na upalni ili infektivni proces, iako im nedostaje specifičnost. U obradi nejasnog febrilnog stanja, osobito u bolničkom okruženju, blago povišene vrijednosti CRP-a ne bi se trebale koristiti za potvrdu ili isključivanje određene bolesti. Trendovi kretanja vrijednosti CRP-a vredniji su dijagnostički alat i mogu se koristiti za procjenu odgovora na liječenje i usmjeravanje modaliteta liječenja. Što se tiče brzine sedimentacije, valja napomenuti da na njenu vrijednost može utjecati nekoliko drugih varijabli: može biti lažno ubrzana tijekom anemije, hipergamaglobulinemije i hiperfibrinogenemije ili lažno usporena u bolestima u kojima se troši fibrinogen, kao što su intravaskularna koagulopatija i HLH (16). Nasuprot tome, CRP i, posebno PCT, osjetljiviji su od sedimentacije u otkrivanju upale u ranijim fazama bolesti. Međutim, klinički značaj PCT-a u dijagnostičkoj obradi febriliteta nepoznatog uzroka još uvijek je nejasan: točnost PCT-a superiornija je od CRP-a za teške bakterijske infekcije, ali ima tendenciju gubitka valjanosti u uznapredovalim fazama vrućice. Neki su autori predložili serumski feritin kao potencijalni biomarker u razlikovanju infektivnih i neinfektivnih uzroka, osobito kad su njegove vrijednosti visoke (17). Razine serumskog feritina najmanje pet puta veće od normalnih vrijednosti pokazale su se korisnim testom probira za dijagnozu neinfektivnih upalnih uzroka vrućice nepoznatog uzroka (npr. sJIA).

Pretrage druge razine

Ako anamneza i/ili fizikalni pregled daju određene tragove ili upućuju na tzv. znakove opasnosti, in-

dicirano je učiniti pretrage druge razine koje treba odabrati na temelju dijagnostičke sumnje (2, 14). Hospitalizacija nije uvijek obvezna za ovu razinu pretraga. Indikacije za primitak u bolnicu trebale bi uključivati narušeno opće stanje ili znakove kliničke nestabilnosti, brzu progresiju simptoma, kliničku sumnju na Münchhausenov sindrom preko posrednika, potrebu za praćenjem i/ili potrebu za složenijim pretragama/postupcima.

Tijekom druge faze, ako je ova mogućnost dostupna, preporučljivo je konzultirati pedijatrijske infektologe, reumatologe i/ili hemato-onkologe, ovisno o sumnji.

Mikrobiološka obrada, odabrana na temelju kliničke sumnje, uključuju specifične virusne i bakterijske serologije i pretraživanja genoma potencijalnog uzročnika PCR metodama. To može uključivati, uz već ranije spomenutu serologiju na CMV, EBV, bartonele i HIV, koji neki rade već u prvoj razini pretraga, i serologiju na virusne hepatitise, toksoplazmu, boreliozu, sifilis, tularemiju, toksokarozu i brucelozu. Također, kvantiferonski test neki autori uključuju u postupke prve razine. Obradu na malariju treba učiniti u djeteta s febrilitetom koje dolazi iz endemskih područja.

Kod sumnje na imunosno posredovane bolesti potrebno je učiniti imunološke pretrage (ANA, ENA profil, anti-dsDNA, ANCA, RF, određivanje komplementa - C3, C4, CH50, imunofenotipizacija limfocita periferne krvi). Ako se sumnja na reumatsku vrućicu, treba isključiti prethodnu streptokoknu infekciju (povećanje antistreptolizinskog titra u najmanje dvije evaluacije). Ako se sumnja na upalnu bolest crijeva, potrebno je odrediti ANCA i fekalni kalprotektin.

U slučaju sumnje na neuroblastom (npr. sistemska hipertenzija, bol u kralježnici ili prsnom košu i op-soklonus-mioklonus sindrom), potrebno je odrediti vanililmandeličnu kiselinu u mokraći, a ako postoji sumnja na feokromocitom, metanefrine u mokraći.

Ako se ranije provedenim postupcima nije došlo do dijagnoze ili na to upućuju prethodni nalazi, pristupa se invazivnim metodama: biopsija limfnih čvorova u slučaju limfadenopatije; biopsija jetre ako je poremećen ultrazvuk ili su abnormalni testovi jetrene funkcije; punkcija ili biopsija koštane srži ako se uoče promjene u razmazu periferne

krvi. Pretragu koštane srži potrebno je učiniti ranije u slučaju bolesnika koji su lošeg općeg stanja ili progresivnog kliničkog pogoršanja te u febrilnih bolesnika s limfadenopatijom, hepato i/ili splenomegalijom ili drugim ozbiljnim manifestacijama (gubitak na tjelesnoj masi, znojenje) kako bi se isključili limfoproliferativni procesi, HLH ili postavila dijagnoza visceralne lišmanioze.

Slikovne pretrage druge razine, koje se također vode prema kliničkoj sumnji, uključuju kompjutoriziranu tomografiju (CT), magnetsku rezonanciju (MR), scintigrafiju, endoskopiju i biopsije tkiva. CT glave još uvijek se smatra zlatnim standardom kod sumnje na infekciju sinusa ili mastoida jer je okultni sinusitis relativno čest uzrok vrućice nepoznatog uzroka u djece (1). Slično, u slučaju jake kliničke sumnje na intraabdominalni apsces, uz negativan nalaz ultrazvuka, CT s kontrastom može biti osjetljiviji u postavljanju dijagnoze. Kod sumnje na mišićno-koštano zbivanje pri čemu prethodno provedenim pretragama (rengen, ultrazvuk) nije postavljena dijagnoza, potrebno je učiniti MR aficirane regije.

Više je istraživanja ukazalo na potencijalnu ulogu MR cijelog tijela u djece s febrilitetom nejasnog uzroka (18). U općenitom, MR cijelog tijela može biti dobar probirni test u evaluaciji djeteta s vrućicom nejasnog uzroka kada su prethodne konvencionalne radiološke metode dale negativan rezultat. Međutim, kako nije specifičan, pozitivan nalaz zahtijeva daljnje postupke (biopsija, punkcija koštane srži, ciljani MR).

Uporaba scintigrafije predlaže se među pretragama u bolesnika pedijatrijske dobi s vrućicom nepoznatog uzroka, osobito ako se sumnja na zloćudnu bolest, nakon početne obrade s neuvjerljivim ili nedovoljno definiranim rezultatima. U tom kontekstu fluoro-18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija (18F-FDG PET) i CT, koji kombinira anatomske s funkcionalnom studijom, pokazao se kao nuklearnomedicinski postupak prvog izbora (19). Međutim, treba spomenuti da, osim neoptimalne dijagnostičke točnosti (mogući lažno pozitivni i negativni nalazi), 18F-FDG PET/CT izlaže pacijenta ionizirajućem zračenju, stoga se njegova uporaba mora dobro razmotriti. Do sada je primjena 18-FDG PET/CT standardizirana samo za entitete sa značajnom aktivacijom imunskog sustava, kao što je HLH.

Za postavljanje točne dijagnoze monogenetskih autoinflammatoryh bolesti vrlo važnu ulogu imaju genske analize. Primjenjuju se metode sekvencioniranja sljedeće generacije, pri čemu se može analizirati samo jedan gen ako je klinički fenotip jasan, ili paneli većeg broja gena, sve do sekvencioniranja cijelog egzoma ili genoma (20). Najvećim iskorskom u dijagnostici bolesti imunskog sustava u našoj zemlji svakako smatramo uvođenje imunogenetskog panela koji je od 2023. godine po prvi puta dostupan u Republici Hrvatskoj. Na temelju pregleda literature, istraživanja i usporedbom kliničke prakse iz različitih centara izvrsnosti, u suradnji s Centrom za translacijska i klinička istraživanja konstruirali smo panel koji sadrži 372 gena povezana s 8 skupina bolesti iz spektra poremećaja imunskog sustava. Skupine bolesti obuhvaćene imunogenetskim panelom uključuju monogenetske autoinflammatoryh bolesti, poremećaje imunskih regulacija i srodne bolesti s elementima autoinflamacije (85 gena), primarne imunodeficiencije (129 gena), monogenetske oblike sistemskog eritemskog lupusa i bolesti nalik lupusu (90 gena), nedostatak komponenti komplementa i regulatornih proteina (23 gena), hemofagocitnu limfocitozu/sindrom aktivacije makrofaga (9 gena), monogenetske vaskulitise i vaskulopatije (8 gena) i ostale bolesti (leukemije, intestinalne inflamacije, autoimunosne enteropatije) zastupljene s 88 gena. Glavna je indikacija za testiranje prisutnost simptoma koji su kompatibilni za jednu ili više bolesti iz skupine bolesti obuhvaćenih imunogenetskim panelom. Varijante utvrđene sekvenciranjem imunogenetskog panela mogu se podijeliti na patogene, vjerojatno patogene, varijante nejasnog kliničkog značaja, vjerojatno benigne i benigne. Samo patogene i vjerojatno patogene varijante imaju dijagnostičko i terapijsko značenje. U cilju racionaliziranja dijagnostike u uvjetima limitiranih resursa zasad smo zadržali centralizirani pristup u testiranju, što znači da je testiranje omogućeno samo nakon prethodnog kontakta i pozitivnog mišljenja Referentnog centra za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske.

Kako je diferencijalna dijagnoza u djece s vrućicom nepoznatog uzroka izazovna, a posebno je teško razlikovati sJIA od infekcija, potrebni su novi biomarkeri. Relativno nedavno, mjerenje kalprotektina u serumu/plazmi pokazalo se kao koristan

alat koji podržava dijagnozu sJIA u febrilne djece (21). Na temelju provedenih istraživanja utvrđeno je da je serumski kalprotektin izvrstan biomarker za procjenu i praćenje aktivnosti bolesti, za predviđanje strukturne progresije ili odgovora na liječenje. Detekcija kalprotektina u serumu ili plazmi imuno-turbidimetrijskim testom brza je i jednostavna metoda koju smo tijekom 2024. uveli u rutinsku kliničku praksu.

LITERATURA

1. Chusid MJ. Fever of unknown origin in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(1):205–30.
2. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric fever of unknown origin. *Pediatr Rev.* 2015;36(9):380–90. doi: 10.1542/pir.36-9-380.
3. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1961;40(1):1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.
4. Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123–34.
5. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1972;124(5):544. doi: 10.1001/archpedi.1972.04100170088019.
6. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr.* 2011;7(1):5–10. doi: 10.1007/s12519-011-0253-4.
7. Hu B, Chen TM, Liu SP, et al. Fever of unknown origin (FUO) in children: a single-centre experience from Beijing, China. *BMJ Open.* 2022;12(5):e049840. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049840.
8. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):80–4. doi: 10.1086/516269.
9. Reynolds S, Kadambari S, Calton E, Roland D. The child with prolonged fever: when to think zebras. *Pediatr Child Health.* 2020;30(5):261–9. doi: 10.1016/j.paed.2020.03.002.
10. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification, diagnosis, and management. *J Clin Pathol.* 2017;70(1):1–8. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203810.
11. Jelušić M, Morović Vergles J, Gagro A, editors. *Autoinflammatory bolesti u djece i odraslih*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
12. Kleiman MB. The complaint of persistent fever. Recognition and management of pseudo fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am.* 1982;29(1):201–8. doi: 10.1016/S0031-3955(16)34057-2.
13. Trapani S, Fiordelisi A, Stinco M, Resti M. Update on fever of unknown origin in children: focus on etiologies and clinical approach. *Children (Basel).* 2023;11(1):20. doi: 10.3390/children11010020.
14. Lohr JA, Hendley JO. Diagnostic review: prolonged fever of unknown origin. *Clin Pediatr (Phila).* 1977;16(9):768–73. doi: 10.1177/000992287701600903.
15. Stein RC. The white blood cell count in fevers of unknown origin. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1972;124(1):60. doi: 10.1001/archpedi.1972.02110190062007.
16. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–31. doi: 10.1002/pbc.21039.
17. Otrrock ZK, Hock KG, Riley SB, de Witte T, Eby CS, Scott MG. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol.* 2017;96(10):1667–72. doi: 10.1007/s00277-017-3072-1.
18. Delgado J, Chauvin NA, Bedoya MA, Patel SJ, Anupindi SA. Whole-body magnetic resonance imaging in the evaluation of children with fever without a focus. *Pediatr Radiol.* 2021;51(4):605–13. doi: 10.1007/s00247-020-04884-6.
19. Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, et al. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(7):1596–604. doi: 10.1007/s00259-020-04704-5.
20. Šestan M, Jelušić M. Kada posumnjati na autoinflamatornu bolest? *Reumatizam.* 2020;67(1):36–55.
21. Foell D, Saers M, Park C, et al. A novel serum calprotectin (MRP8/14) particle-enhanced immuno-turbidimetric assay (SCAL Turbo) helps to differentiate systemic juvenile idiopathic arthritis from other diseases in routine clinical laboratory settings. *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1):14. doi: 10.1186/s40348-023-00152-4.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Mario Šestan, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za imunologiju, reumatologiju, respiracijske i alergološke bolesti

Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: mario.sestan@gmail.com

S U M M A R Y

Diagnostic approach to a child with fever of unknown origin

Mario Šestan, Marijan Frković, Nastasia Kifer, Marija Jelušić

Fever of unknown origin is a relatively common condition in pediatrics that continues to present a diagnostic challenge. A fever of unknown (unexplained) origin in children is defined as a fever that persists for 8 days or longer, and the history, clinical examination, and basic laboratory findings have not revealed the cause of the fever. Infections are still the leading cause of fever of unknown origin in children, but in the case of prolonged fever, in addition to infections, rheumatic, autoimmune, autoinflammatory, granulomatous, malignant diseases or tumors, and other rare diseases should be considered. When approaching this problem, special attention should be paid to the history and a thorough examination, which should be repeated on several occasions. Sometimes, first-line laboratory tests, together with first-level imaging, allow us to exclude the most common and/or serious causes of fever of unknown origin and indicate whether we should continue with further workup. Subsequent workup should be directed according to the diagnostic suspicion, and further laboratory and imaging workup should be planned wisely.

Key words: FEVER OF UNKNOWN ORIGIN; CHILD; INFECTIONS; RHEUMATIC DISEASES; HEREDITARY AUTOINFLAMMATORY DISEASES; NEOPLASMS