
GORĄCZKA

ZBIGNIEW S. PAWŁOWSKI

DEFINICJA GORĄCZKI

Gorączka jest często rozpoznawana klinicznie, ale rzadko jest objawem występującym samoistnie. Najczęściej jest ona złożoną odpowiedzią organizmu w przebiegu niektórych chorób, charakteryzującą się wzrostem temperatury ciała, spowodowanym działaniem niektórych cytokin, wzbudzeniem reakcji ostrej fazy oraz aktywizacją licznych mechanizmów fizjologicznych, metabolicznych i immunologicznych. Nie ma jednoznacznej definicji gorączki. Temperaturę ciała kształtuje środowisko wewnętrzne organizmu, który może funkcjonować tylko w określonych granicach temperatury. Nie bez pewnego znaczenia może też być nadmiernie wysoka lub niska temperatura otoczenia zewnętrznego, np. w udarze słonecznym. Mózg jest organem najbardziej wrażliwym na zmiany temperatury ciała; poniżej 27,7–30°C ludzie tracą przytomność. Rzadko przekraczana jest granica 41–42°C, powyżej której występują groźne następstwa, np. powyżej 40,5°C pacjenci tracą orientację i zaczynają majaczyć, powyżej 43,5°C – wpadają w śpiączkę.

Temperatura ciała zależy od wielu czynników: techniki pomiaru (temperatura w ustach i w odbytnicy jest zwykle o 0,5–0,8°C wyższa niż mierzona pod pachą), pory dnia, osobniczych właściwości organizmu (wiek, intensywność procesów metabolicznych), uprzednio zażywanych leków przeciwgorączkowych lub kortykosteroidów. Średnia temperatura ciała wynosi 36,8°C z wahaniami w ciągu doby ok. 1,3°C (maksimum ok. godziny 18 po południu, a minimum ok. godziny 3 rano). Na ogół gorączkę stwierdza się, gdy ranna temperatura ciała przekracza 37,2°C, a w ciągu dnia przyjmuje wartości powyżej 37,8°C. W praktyce często przyjmuje się za gorączkę stany przekraczające 38°C, nazywając mniejsze zwyżki temperatury stanami podgorączkowymi.

Gorączce zwykle towarzyszą przyspieszenie akcji serca o 4,4 uderzenia tętna/minutę dla każdego wzrostu temperatury ciała o 1°C, utrata łaknienia, bóle głowy z powodu rozszerzenia naczyń oponowych, a jeśli stan gorączkowy przedłuża się – utrata tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej, jak np. w nie rozpoznanej, trwającej kilka tygodni włośnicy. Na przykładzie malarii widać, że przyspieszonemu podnoszeniu się temperatury ciała towarzyszą dreszcze, a jej nagłemu spadkowi – obfite poty.

CHARAKTERYSTYKA TORU GORĄCZKOWEGO

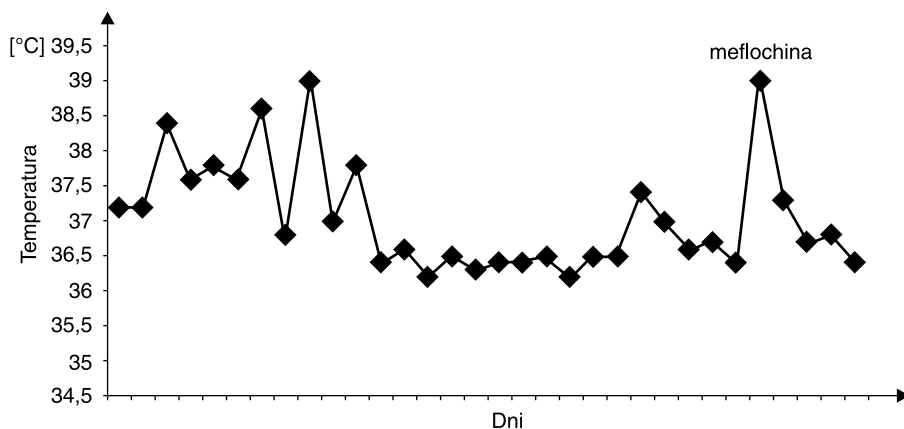
Obserwacja toru gorączkowego wymaga mierzenia temperatury ciała 4 razy dziennie przez kilka dni. Niekiedy nie jest to możliwe, np. w malarii nie można czekać z podaniem leku, wpływającego na tor gorączkowy. Gorączki dzieli się na ciągłe i przerywane; tych ostatnich jest kilka kategorii.

Gorączka ciągła występuje, gdy wahania temperatury są niewielkie i na ogół nie przekraczają 1°C. Tego typu gorączka występuje w malarii wywołanej przez *P. falciparum*, w płatowym zapaleniu płuc, w durach, riketsjozach oraz zapaleniach mózgu (ryc. 12.1).

Gorączka przerywana, zwana niekiedy septyczną, ze znacznymi spadkami temperatury ciała (np. rano bez gorączki, a po południu lub wieczorem wysoka gorączka), obserwowana jest w malarii wywołanej przez *P. vivax* (z leukopenią), rzadziej w inwazji *P. falciparum*, w zlokalizowanych zakażeniach ropnych i bakteryjnym zapaleniu wsierdza (w obu z leukocytozą) oraz w brucellozie (z leukopenią). W gorączce heptycznej po kilku dniach występowania wysokiej temperatury ciała następuje jej znaczny spadek. Tego rodzaju tor gorączkowy spotyka się w gruźlicy i w posocznicy. Podwójny szczyt gorączki w ciągu dnia występuje we wczesnej malarii, wywołanej podwójnym zarażeniem, w salmonellozach, gruźlicy prosówkowej, zapaleniu wsierdza. Gorączka dwufazowa charakteryzuje się kilkoma dniami gorączki przerywanej jednym dniem bezgorączkowym. Ten tor gorączkowy jest typowy dla niektórych zakażeń wirusowych, np. dengi i żółtej gorączki. Sporadyczne epizody gorączki po kilku dniach bezgorączkowych są charakterystyczne dla *cholangitis*.

Gorączka Pela–Ebsteina z przerwami tygodniowymi występuje w chorobie Hodgkina, brucellozie, gorączkach powrotnych i w gruźlicy. Gorączka o odwróconym rytmie, rano wyższa niż po południu lub wieczorem, bywa w ropniach wątroby (też pełzakowych), gruźlicy prosówkowej i w salmonellozach.

Poza wymienionymi torami gorączkowymi występują gorączki nieregularne lub występujące jako jednorazowy epizod.



Ryc. 12.1. Schemat toru gorączkowego u chorego na malarię *P. falciparum*. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych w Poznaniu.

MECHANIZMY GORĄCZKI

Gorączka jest objawem samoregulującym się, działającym pod wpływem pirogenych i kriogennych cytokin oraz kontrolowanym przez niektóre hormony i reakcje neuroimmunologiczne.

Pirogenami egzogennymi są niektóre cząstki struktury pasożytów lub produkty przemiany materii bakterii, wirusów, grzybów i pasożytów. Przykładem działania pirogenów egzogennych jest występowanie gorączki zsynchronizowane z rozpadem krwinek czerwonych zarażonych *Plasmodium*.

Do gorączkotwórczych cytokin, nazywanych pirogenami endogennymi, należą: cytokina IL-1 (IL-1 α i IL-1 β), kachektyna (TNF- α), cytokina IL-6 oraz interferon (IFN). Są to drobne cząsteczki (17–30 kD), o krótkim okresie półtrwania, nie wykrywane u ludzi zdrowych; pojawiają się one w surowicy krwi pod wpływem bodźców wewnętrznych i zewnętrznych, działających głównie przez stymulację monocytów i makrofagów. Cząsteczki te łatwo przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego i są aktywne w ilościach wyrażanych w pikomolach. Cytokiny wiążą się w szczególny sposób z neuronami przedniego podwzgórza, wzbudzając nie do końca jeszcze poznany złożony proces, w którym udział biorą m.in. cyklaza adenylationowa i fosfolipaza A₂. Prostaglandyna E₂ jest uważana za głównego mediatora reakcji gorączkowej. Kachektyna została wykryta po raz pierwszy u bydła afrykańskiego wyniszczonego inwazją *Trypanosoma brucei*.

Do czynników obniżających temperaturę ciała należą m.in. kortykosteroidy, prostaglandyny E₂, cytokina IL-4 i cyclosporyna A.

Termoregulacja jest procesem złożonym, realizowanym przede wszystkim przez szybkość utleniania glukozy i skuteczność oziębiania organizmu, m.in. w wyniku utraty ciepła przez powłoki ciała. Przyjęcie tezy, iż istnieje jeden ośrodek termoregulacji, byłoby uproszczeniem. Wiele czynników wywołujących gorączkę powoduje też wytwarzanie białek ostrej fazy, uważanych za istotny element odpowiedzi organizmu na urazy, zakażenia i stres. Jednakże odpowiedź organizmu w postaci nieswoistej reakcji ostrej fazy i gorączki jest regulowana oddzielnie. W zarażeniach pasożytniczych reakcja ostrej fazy odgrywa mniejszą rolę. Na przykład we włośnicy odczyn opadania krwinek czerwonych, charakterystyczny dla reakcji ostrej fazy, nie bywa zwiększony.

GORĄCZKA W INWAZJACH PASOŻYTNICZYCH

Gorączka występuje głównie w tkankowych inwazjach pasożytniczych, które wiążą się z rozpadem tkanki i nasiloną reakcją zapalną. Są to przede wszystkim: malaria, włośnica, stadium płucne glistnicy, toksokaroza, niektóre pasożytnicze choroby egzotyczne.

W niektórych chorobach pasożytniczych gorączka pojawia się we wczesnym okresie inwazji lub z chwilą wystąpienia powikłań. Na przykład w glistnicy intensywne zaatakowanie tkanki płucnej przez wędrujące larwy *Ascaris* może powodo-

wać gorączkę, podczas gdy w glistnicy jelitowej gorączka występuje tylko w razie powikłań, np. ropni wątroby wywołanych inwazją glist do dróg żółciowych. Z gorączką i dodatkowym zakażeniem bakteryjnym wiążą się perforacje jelita (glistnica, pełzakowica) stany zapalne wyrostka robaczkowego (owsica, glistnica, pełzakowica, tasiemczyce), zakażenia bakteryjne owrzodzeń jelitowych (pełzakowica, inwazja *Trichuris trichiura*).

GORĄCZKI O NIEZNANYM POCHODZENIU

Gorączka o nieznanym pochodzeniu (ang. fever of unknown origin – FUO lub pyrexia of unknown origin – PUO) jest zdefiniowana jako gorączka powyżej 38,3°C, powtarzająca się wielokrotnie, bez rozpoznania przez co najmniej 3 tygodnie (w tym tydzień badań w warunkach szpitalnych).

W praktyce klinicznej podejście do gorączki o nieznanym pochodzeniu uległo znacznej ewolucji w związku z postępem wiedzy medycznej, w tym technik chirurgicznych, oraz znacznie większą liczbą pacjentów z immunosupresją. Jednak mimo postępu w rozpoznawaniu chorób za pomocą badań laboratoryjnych i obrazowych chorób pewien odsetek przypadków gorączki o nieznanym pochodzeniu nadal pozostaje nie rozpoznany.

W latach sześćdziesiątych XX wieku malaria, zawlekana z krajów endemicznych, zaliczana była do gorączek o nieznanym pochodzeniu, ale obecnie już do nich nie należy. Wpłynęło na to wiele czynników: zwiększenie zainteresowania lekarzy chorobami egzotycznymi, powstanie nowej specjalizacji – medycyny podróży (ang. travel medicine) i nowych ośrodków medycyny tropikalnej, nagłośnienie znaczenia malarii jako choroby groźnej dla życia oraz upowszechnienie laboratoryjnych technik badania w kierunku malarii.

W praktyce klinicznej każdy przypadek gorączki o nieznanym pochodzeniu powinien być traktowany indywidualnie, gdyż może nie mieścić się w standardowych kategoriach lub algorytmach. Obecnie rozróżnia się 4 podstawowe grupy gorączek o nieznanym pochodzeniu: a) klasyczna, b) nabyta w szpitalu, c) u osób immunoniekompetentnych (z wyjątkiem AIDS) albo d) u pacjentów z HIV/AIDS. Wśród przyczyn gorączek o nieznanym pochodzeniu należy wymienić:

- 1) zakażenia (30–40%),
- 2) choroby nowotworowe (20–30%),
- 3) choroby wielonarządowe, w tym kolagenozy, niektóre choroby autoimmunizacyjne i zespoły reumatoidalne (10–15%),
- 4) inne, w tym granulomatozy, reakcje polekowe, gorączki emocjonalne lub sztucznie wywoływane (zwykle nie przekraczające 38°C i bez towarzyszącego im przyspieszenia tętna).

Nadal pozostaje nie rozpoznana dość znaczna liczba przypadków gorączki o nieznanym pochodzeniu (10–25%). Powyższe liczby różnią się w zależności od kontynentu, np. w Europie wynoszą odpowiednio: 27%, 13%, 17%, 21% i 23%, w USA: 33%, 25%, 13%, 20% i 8%, a w Indiach: 50%, 22%, 9%, 15% i 5%.

Klasyczna gorączka o nieznanym pochodzeniu to gorączka trwająca ponad 3 tygodnie, rozpoznawana w praktyce ambulatoryjnej (co najmniej dwukrotnie) lub

w szpitalu (co najmniej 3-dniowa obserwacja). Najczęstsze przyczyny to: choroba nowotworowa, zakażenia, zwłaszcza egzotyczne i odzwierzęce (w tym toksoplazmoza), inne stany zapalne, przewlekłe zatrucie lekami, nawykowa hipertermia. Należy unikać leczenia tej gorączki antybiotykami *ex iuvantibus*, ponieważ może ona trwać miesiącami, a badania – tygodniami. Pacjent z gorączką o nieznanym pochodzeniu, której przyczynę można wiązać z pobytem w krajach tropikalnych, powinien być skierowany do ośrodków medycyny tropikalnej, gdyż gorączka ta może być wywołana pełzakowicą (w tym ropniem pełzakowym), leiszmaniozą trzewną, trypanosomozami, fascjolozą lub filariozami.

Gorączka o nieznanym pochodzeniu nabyta w szpitalu to gorączka nie stwierdzana przy przyjęciu, trwająca co najmniej 3 dni, związana zwykle z pobytem na oddziale intensywnej terapii (m.in. zakażenie przez wenflon) lub z zabiegiem chirurgicznym. Najczęstsze jej przyczyny to: zakażenia, powikłania pooperacyjne, podawanie niektórych leków. Gorączka taka może trwać tygodnie, ale czas potrzebny do rozpoznania nie powinien przekraczać kilku dni (badanie mikrobiologiczne i obrazowe).

Gorączka o nieznanym pochodzeniu u chorych z immunosupresją trwa zwykle ponad 3 dni. Najczęściej dotyczy pacjentów, którzy z różnych przyczyn znajdują się w szpitalu. Większość przypadków takiej gorączki ma tło zakaźne, jakkolwiek często jest ono trudne do rozpoznania. Wskazane jest badanie radiologiczne klatki piersiowej, badania mikrobiologiczne oraz ewentualne stosowanie antybiotyków i leków przeciwpasożytniczych. Z inwazji pasożytniczych do przyczyn tej grupy gorączek należą: pneumocytoza, babezjoza, nie rozpoznana włośnica lub inwazja egzotyczna.

Gorączka o nieznanym pochodzeniu u pacjenta z HIV/AIDS trwa ponad 3 tygodnie u pacjenta ambulatoryjnego i ponad 3 dni u pacjenta hospitalizowanego z potwierdzonym zakażeniem HIV. Najczęstsze przyczyny to: typowe (35,5%) lub nietypowe (11,5%) mikobakteriozy, zakażenie wirusem cytomegalii, chłoniak, leiszmanioza trzewna (9,9%), pneumocystoza (5,6%), toksoplazmoza (2,4%), kryptosporidioza, zakażenia grzybicze, w tym kryptokokoza. Czas trwania takiej gorączki liczy się w tygodniach lub miesiącach, czas niezbędny do rozpoznania to dni lub tygodnie. Zakażeniom pasożytniczym u pacjentów z HIV/AIDS zapobiega się przez zwrócenie większej uwagi na możliwości dodatkowego zarażenia (np. przez spożywanie surowego mięsa, wyjazd na tereny, na których można zarazić się leiszmaniozą trzewną – wybrzeża Hiszpanii) i stosowanie odpowiedniej do liczby limfocytów CD4 profilaktyki chemioterapeutycznej.

Warto pamiętać:

1. Gorączka często towarzyszy tkankowym inwazjom pasożytniczym, zwłaszcza wywoływanym przez pierwotniaki.
2. W pasożytniczych inwazjach przewodu pokarmowego gorączka występuje najczęściej w początkowym okresie intensywnej inwazji lub w razie pojawienia się powikłań.
3. Malaria nie należy do gorączek o nieznanym pochodzeniu, gdyż najczęściej nie trudno ją rozpoznać, jeśli bierze się pod uwagę możliwość jej wystąpienia u pacjenta gorączkującego po powrocie z tropiku.

PIŚMIENNICTWO

Hasday J. D., Fairchild K. D., Shanholtz C.: *The role of fever in the infected host*. Microbes and Infection, 2000, 2, 1891–1904.

Hirschmann J. V.: *Fever of unknown origin in adults*. Clin. Inf. Dis., 1997, 24, 291–302.

Janeczko J.: *Gorączka*. W: Dziubek Z. (red.): *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000.

Maćkowiak P. A.: *Concepts of fever*. Arch. Intern. Med., 1998, 158, 1870–1881.

Maćkowiak P. A., Barlett J. G., Borden E. C. i in.: *Concepts of fever: recent advances and lingering dogma*. Clin. Infect. Dis., 1997, 25, 119–138.

Wong S. Y. i Lam M. S.: *Pyrexia of unknown origin – approach to management*. Singapore Med. J., 1995, 36, 204–208.