

**Ασθενής 65 ετών με εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας
και μυοσκελετικά άλγη**

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

14-01-2015

Χαραλαμπία Β. Γελαδάρη
Ειδικευόμενη Παθολογίας
Δ' Παθολογική Κλινική

Εμμανουήλ Α. Ανδρεάδης
Διευθυντής Δ' Παθολογικής Κλινικής
ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Προσέγγιση ασθενούς με πυρετό και εξάνθημα

➤ Ιστορικό



➤ Φυσική Εξέταση



➤ Εργαστηριακές/Απεικονιστικές εξετάσεις



Τύπος του πυρετού

- 1) Συνεχής
- 2) Υφέσιμος
- 3) Διαλείπων
- 4) Υποτροπιάζων
- 5) Κυματοειδής
- 6) Ρίγος
- 7) ΠΑΑ

Τύπος του πυρετού

- 1) **Συνεχής** Τύφος, εξανθηματικός τύφος, πνευμονιοκοκκική πνευμονία, βρουκέλλωση
- 2) **Υφέσιμος**
- 3) **Διαλείπων**
- 4) **Υποτροπιάζων**
- 5) **Κυματοειδής**
- 6) **Ρίγος**
- 7) **ΠΑΑ**

Τύπος του πυρετού

1) Συνεχής

2) Υφέσιμος

TB, εντοπισμένες λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, ρευματικά νοσήματα

3) Διαλείπων

4) Υποτροπιάζων

5) Κυματοειδής

6) Ρίγος

7) ΠΑΑ

Τύπος του πυρετού

1) Συνεχής

2) Υφέσιμος

3) Διαλείπων

Αποστήματα, οξεία πυελονεφρίτιδα, σήψη, κεγχροειδή TB, τροπική ελονοσία

4) Υποτροπιάζων

5) Κυματοειδής

6) Ρίγος

7) ΠΑΑ

Τύπος του πυρετού

- 1) Συνεχής
- 2) Υφέσιμος
- 3) Διαλείπων
- 4) Υποτροπιάζων Ελονοσία, Υπόστροφος πυρετός
- 5) Κυματοειδής
- 6) Ρίγος
- 7) ΠΑΑ

Τύπος του πυρετού

- 1) Συνεχής
- 2) Υφέσιμος
- 3) Διαλείπων
- 4) Υποτροπιάζων
- 5) Κυματοειδής
- 6) Ρίγος
- 7) ΠΑΑ

Βρουκέλλωση, N.Hodgkin (Pel Ebstein)

Τύπος του πυρετού

1) Συνεχής

2) Υφέσιμος

3) Διαλείπων

4) Υποτροπιάζων

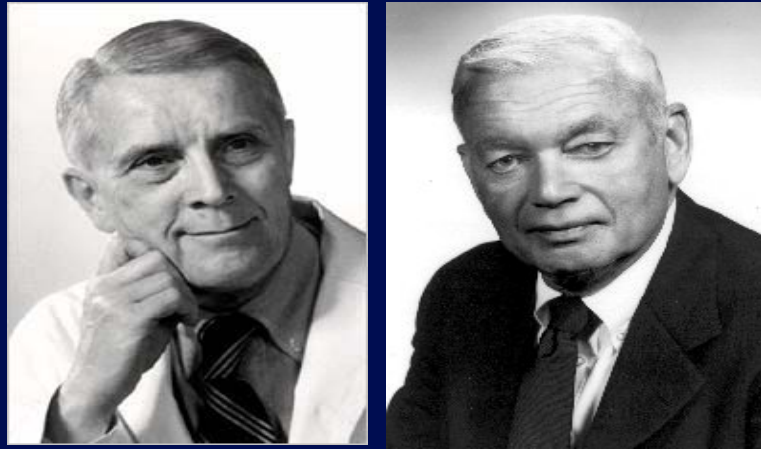
5) Κυματοειδής

6) Ρίγος

Σήψη, Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία, Αλλεργικές αντιδράσεις, Προϊόντα αίματος

7) ΠΑΑ

Petersdorf και Beeson, 1961



ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- 1) $T^{\circ} \geq 38.3^{\circ}\text{C}$ σε επανειλημμένες μετρήσεις.
- 2) Διάρκεια ≥ 3 εβδομάδες.
- 3) Χωρίς εμφανή αιτία μετά από 1P/3OP.

ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Durack DT και Street AC, 1991

4 κατηγορίες

- 1) Κλασσικός.
- 2) Νοσοκομειακός.
- 3) Ουδετεροπενικός.
- 4) Σχετιζόμενος με τον ιό HIV.

ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Κατηγορίες ΠΑΑ	Ορισμοί
Κλασσικός	$T^{\circ} > 38.3^{\circ}\text{C}$ Διάρκεια >3 εβδομάδες Χωρίς εμφανή αιτία >3 OP ή >3 μέρες IP
Νοσοκομειακός	$T^{\circ} > 38.3^{\circ}\text{C}$ Pt νοσηλευόμενος >24hrs Χωρίς πυρετό κατά την εισαγωγή Χωρίς εμφανή αίτιο για 3d τουλάχιστον
Ουδετεροπενικός	$T^{\circ} > 38.3^{\circ}\text{C}$ Ουδετερόφιλα $\leq 500/\text{mm}^3$ Χωρίς εμφανή αίτιο για 3d τουλάχιστον
Σχετιζόμενος με τον ιό HIV	$T^{\circ} > 38.3^{\circ}\text{C}$ Διάρκεια > 4wks OP / >3d IP Επιβεβαίωση HIV λοίμωξης

Ιστορικό

- Επαφή με ζώα τους τελευταίους μήνες ή βρώση μη ελεγχμένων τροφών (κρέατος/γαλακτοκομικών)
- Πρόσφατο ταξίδι στο εξωτερικό
- Επάγγελμα
- Επαφή με νοσούντες που εμφάνισαν πρόσφατα παρόμοια συμπτώματα

Ιστορικό

- Οικογενειακό Ιστορικό
- Ατομικό Αναμνηστικό
 - ο Ιστορικό βαλβιδοπάθειας
 - ο Τυχόν ανοσοκαταστολή
 - ο Ιστορικό ΣΜΝ
- Φάρμακα

Ιστορικό

Σημαντικά επίσης κατά τη λήψη του ιστορικού είναι:

- η διευκρίνηση της χρονικής συσχέτισης πυρετού και εξανθήματος
- η αρχική εντόπιση του εξανθήματος
- ο τρόπος διασποράς του

Κλινική Εξέταση

Προσδιορισμός του είδους της βλάβης και κατανομή



Οζίδια στην περιοχή των μηρών άμφω.

- Ελαφρώς επώδυνα στην ψηλάφηση.

Δ/δ από κηλικοβλατιδώδη εξανθήματα, πετέχειες, φυσαλιδώδεις, πομφολυγώδεις, φλυκταινώδεις δερματικές αλλοιώσεις, και εσχάρες.

Κλινική Εξέταση

- Νευρολογική εκτίμηση
- Λεμφαδενοπάθεια
- Ηπατομεγαλία
- Προσβολή στοματικού, οφθαλμικού, ή και γεννητικού βλεννογόνου

Εργαστηριακός Έλεγχος

✓ Γενική εξέταση αίματος

▪ Επίχρισμα

WBC=16.920 με poly τύπο
Ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία
PLTs=492000

✓ Βιοχημικός έλεγχος

▪ Ηπατική/Νεφρική λειτουργία

LDH=297, alb/glob=3.4/3.1

και LDH

✓ Γενική και μικροσκοπική εξέταση ούρων

PRO_{UR}(+)

✓ ΤΚΕ και CRP

ΤΚΕ=120, CRP=13.7

FER=1.853ng/mL

✓ Καλλιέργειες αίματος και ούρων

Αρνητικές

✓ Mantoux

Εργαστηριακός Έλεγχος

✓ Ορολογικός έλεγχος

→ όχι στην οξεία φάση της νόσου!

- Σύφιλη
- HIV
- ΣΕΛ
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Παρακλινικός Έλεγχος

✓ **CXR**

Χωρίς ενεργό παρεγχυματική νόσο ή εικόνα διάτασης μεσοθωρακίου, κφ απεικόνιση πυλών άμφω

✓ **U/S άνω και κάτω κοιλίας**

Χωρίς π/θ ευρήματα

Παρακλινικός Έλεγχος

✓ CT άνω και κάτω κοιλίας

Εκκολπωμάτωση κόλου,
μετεγχειρητικά ευρήματα ΟΜΣΣ

✓ CT θώρακος

Μικροί LNs (δε) παρατραχειακά
και περιφρενικά

Παρακλινικός Έλεγχος

✓ CT ΟΜΣΣ

Ευθαιασμός ΟΜΣΣ με κυκλοτερείς προβολές μεσοσπονδυλίων δίσκων με στένωση του πρόσθιου επισκληρίδιου χώρου σε όλο το μήκος της ΟΜΣΣ. Στένωση του σπονδυλικού σωλήνα στα επίπεδα Ο1-Ο2 (λόγω συνυπάρξεως εκφυλιστικών αλλοιώσεων οπίσθιων τμημάτων και πάχυνσης ωχρών συνδέσμων). Εκφυλιστικές αλλοιώσεις ιερολαγονίων αρθρώσεων.

ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Λοιμώδη (17%)

HIV

Φλεγμονώδη (μη λοιμώδη) (15%) ↑

Σε ηλικιωμένους

Νεοπλασματικά (15%) ↓

Μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης

Άλλα (πχ. Φαρμακευτικός πυρετός) (10%)

Αδιάγνωστα (33%)

Καλοήθη πρόγνωση

Λοιμώδη αίτια ΠΑΑ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

☐ (Εξωπνευμονική) Φυματίωση

Anti-TNF βιολογικοί παράγοντες

☐ Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

☐ Λοιμώδης μονοπυρήνωση

☐ Λοίμωξη από τον ιό CMV

☐ HIV-λοίμωξη

☐ Τύφος

Λοιμώδη αίτια ΠΑΑ

ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ❑ Ηπατοχολικές λοιμώξεις
- ❑ Κοιλιακά αποστήματα
- ❑ Ουρογεννητικές λοιμώξεις

Άλλα λοιμώδη αίτια ΠΑΑ

- ❑ HBV λοίμωξη
- ❑ Λοίμωξη από τον ιό έρπητα ζωστήρα
- ❑ Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
- ❑ Λεισμανίαση
- ❑ Μυκητιασικές λοιμώξεις
 - *Candida* spp
 - *Aspergillus* spp
 - *Pneumocystis jirovecii*

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό λοιμωδών αιτίων ΠΑΑ

✓ Κ/α πτυέλων για AFB

✓ QFT-GIT Θετικό

✓ Γαστρικό υγρό για οξεάντοχα βακτηρίδια Αρνητική

✓ Κ/α ούρων Αρνητικές

✓ VDRL

✓ Ιολογικός

▪ CMV, EBV, HIV, HBV, HCV..

✓ Τίτλος ASO

Echovirus IgG(+), Adenovirus IgG(+), Coxsackie Abs(-), Brucella Abs(-), EBV IgG(+), CMV IgG(+), HBsAg(-), anti HCV(-), HIV Ag/Ab combo(-)

Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό λοιμωδών αιτίων ΠΑΑ

✓ Διαθωρακικό/Διοισοφάγειο U/S καρδιάς

- Κριτήρια Duke's

✓ ΟΝΠ

✓ Tc 99 scan

Σπινθηρογράφημα οστών, ισχίων/ΟΜΣΣ (3 φάσεων) :
Αρνητικό

✓ Ακτινογραφία ή CT παραρρινίων κόλπων

Σε περίπτωση φυσαλιδώδους δερματικής βλάβης:

- Tzanck test

Ρήξη φυσαλίδας και κατόπιν λήψη δείγματος από τη βάση της → μικροσκοπική εξέταση δείγματος για τυχόν ύπαρξη κυττάρων Tzanck

- Κοινή πέμφιγα
- CMV
- HSV
- Έρπητα ζωστήρα
- Ανεμευλογιά

Ασθένειες που επιβεβαιώνονται ιστολογικά

Σύφιλη
HIV
ΣΕΛ (Συστηματικός ερυθματώδης λύκος)
ΡΑ (Ρευματοειδής αρθρίτιδα)
Κοινή πέμφιγα
CMV (Μεγακυτταροϊός)
HSV (Απλός έρπης)
Έρπης ζωστήρας
Ανεμευλογιά
Πολύμορφο ερύθημα
Αλλεργική αγγειΐτιδα
Ερπητικές λοιμώξεις
Μυκητιασικές λοιμώξεις

Αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούν ΠΑΑ Φλεγμονώδη (μη λοιμώδη) αίτια

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Νόσος Still

ΣΕΛ

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σύνδρομο Sjogren

Αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούν ΠΑΑ Φλεγμονώδη (μη λοιμώδη) αίτια

ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα/Ρευματική Πολυμυαλγία

Αορτίτιδα

Οζώδης πολυαρθρίτιδα

ANCA αγγειΐτιδες

Αγγειΐτιδα Henoch-Schonlein

Κρυοσφαιριναιμική αγγειΐτιδα

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet

Αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούν ΠΑΑ Φλεγμονώδη (μη λοιμώδη) αίτια

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ

Οικογενής μεσογειακός πυρετός

Σύνδρομο TRAPS

Σύνδρομο Hyper-IgD

Αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούν ΠΑΑ Φλεγμονώδη (μη λοιμώδη) αίτια

ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

ΙΦΝΕ

Σαρκοείδωση

Περαιτέρω εργαστηριακός και διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό αυτοάνοσων αιτίων ΠΑΑ

✓ Ανοσολογικός έλεγχος

- ANA, RF, anti-dsDNA, p-ANCA, c-ANCA, C₃, C₄

Αρνητικός

✓ Θυρεοειδικός έλεγχος

Αρνητικός

Περαιτέρω εργαστηριακός και διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό αυτοάνοσων αιτίων ΠΑΑ

Βιοψία κροταφικής αρτηρίας

Αρνητικός

- Σε ασθενείς > 55 ετών με ΠΑΑ
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- Κλινικές ενδείξεις για κροταφική αρτηρίτιδα (πχ. χωλότητα κατά τη μάσηση)
- Ο υπόλοιπος εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος έχει αποβεί αρνητικός για άλλη αιτία πυρετού

Triplex κροταφικών αρτηριών, αρνητικό για κροταφική αρτηρίτιδα

Περαιτέρω εργαστηριακός και διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό αυτοάνοσων αιτίων ΠΑΑ

Βιοψία λεμφαδένων

Δεν ανευρέθηκαν παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες κατά την κλινική εξέταση

MRI - PET

Νεοπλασματικά αίτια ΠΑΑ

☐ Νεοπλασίες του λεμφοαιμοποιητικού συστήματος

- ✓ Λέμφωμα Hodgkin/non-Hodgkin

- ✓ Οξεία λευχαιμία

☐ Συμπαγείς όγκοι

- ✓ Αδενοκαρκινώματα

- ο Ήπαρ

- ο Νεφρά

- ο ΚΝΣ

- ο Παχύ έντερο

- ο Πάγκρεας

Περαιτέρω εργαστηριακός και διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό νεοπλασματικών αιτίων ΠΑΑ

✓ Νεοδείκτες

B2 μικροσφαιρίνη=2638.6, CEA(-), AFP(-),
CA15-3=14.9, CA-125=12.1, CA19-9(-), SCC(-),
NSE=17.34, CYFRA=21.1

Αιματολογικά αίτια

✓ Επίχρισμα περιφερικού αίματος

✓ Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού

Χωρίς μονοκλωνική μπάντα

✓ Βιοψία μυελού των οστών

Αρνητική

Περαιτέρω εργαστηριακός και διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό νεοπλασματικών αιτίων ΠΑΑ

ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- ✓ Μαστογραφία
- ✓ CT θώρακος με σκιαγραφικό
- ✓ Γαστροσκόπηση
- ✓ Κολονοσκόπηση
- ✓ Σπινθηρογράφημα οστών
- ✓ Σπινθηρογράφημα με $^{67}\text{Gallium}$
- ✓ MRI

Εικόνα εκκολπωμάτωσης ανιόντος-κατιόντος
και σιγμοειδούς χωρίς στοιχεία φλεγμονής

Περαιτέρω εργαστηριακός και διαγνωστικός έλεγχος προς αποκλεισμό νεοπλασματικών αιτίων ΠΑΑ

- ✓ MRI εγκεφάλου
- ✓ Βιοψία δέρματος-μυός-αγγείου (επί υγιούς δέρματος)

Αρνητικός

- ✓ Βιοψία ύποπτων αλλοιώσεων από το δέρμα
- ✓ Βιοψία LNs
- ✓ Βιοψία ήπατος
- ✓ Διαγνωστική λαπαροσκόπηση

Αίτια ΠΑΑ

- Σε μια προοπτική μελέτη 2 ετών σε 164 ασθενείς με ΠΑΑ, παράγοντες κινδύνου για παρουσία «σοβαρής» νόσου (κακοήθεια, σοβαρή λοίμωξη) ως αιτίας του ΠΑΑ ήταν:
 - η αυξημένη TBIL
 - αυξημένη ALT
 - αναιμία ($Hb < 10g/dL$)
 - λευκοκυττάρωση $> 10000/\mu L$

ΠΑΑ σε ηλικιωμένους ασθενείς

- Άτυπες εκδηλώσεις
- Αμβληχρή κλινική παρουσίαση
- Δυσχέρειες στη λήψη του ιατρικού ιστορικού
- Πιο συχνά τα φλεγμονώδη νοσήματα (ιδίως η κροταφική αρτηρίτιδα)
- Λοιμώξεις (ιδίως η φυματίωση)

Πιθανά αίτια εξανθήματος

- 1) Ιοί
- 2) Βακτήρια
- 3) Σπειροχαίτες
- 4) Ρικέτσιες
- 5) Φάρμακα
- 6) Ανοσολογικοί παράγοντες
- 7) Κακοήθειες

Εμπύρετο εξάνθημα

- Η συχνότερη από τις περιπτώσεις στις οποίες κατηγοριοποιούνται τα αίτια του εμπύρετου εξανθήματος είναι



το κηλιδοβλατιδώδες και κεντρικής κατανομής εξάνθημα με διασπορά προς τα άκρα

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με κεντρική κατανομή (συχνότερο από την περιφερική)

Εντεροϊοί	Νόσος Lyme
(Echo, Coxsackie viruses)	(Borrelia)
EBV	Colorado tick
CMV	Φάρμακα
Τοξόπλασμα	(αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά,
HSV-6	Διουρητικά, κτλ)
HIV	ΣΕΛ
HBV	Νόσος Still
Ωχρά σπειροχαίτη	Ρευματικός πυρετός
Salmonella typhi/paratyphi	Rickettsiae typhi
Leptospira Interrogans	Ιλαρά
	Ερυθρά
	Παρβοϊός B19

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με περιφερική κατανομή

Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα	Rocky mountain spotted fever
Πολύμορφο ερύθημα	Κυτταρίτιδα
Hand-foot-and mouth disease	Δήγμα ποντικού
(Coxsackie A)	(Haverhill fever/Rat-bite fever)
Δευτεροπαθής Σύφιλη	Ερυσίπελας
Άτυπη ιλαρά	<u>Λέμφωμα</u>

Φυσαλιδώδες εξάνθημα

Έρπης ζωστήρ	Γαγγραινώδες έκθυμα
	(Pseudomonas aeruginosa)
Απλός έρπης	Θυλακίτιδα (Hot-tube)
	(Pseudomonas aeruginosa)
Χολέρα	Hand-foot-and mouth disease
	(Coxsackie A)

Πετεχειώδες εξάνθημα

Neisseria Meningitidis

(οξεία και χρόνια μηνιγγιτιδοκοκκαιμία)

Neisseria Gonorrhoeae

(διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη)

Ενδοκαρδίτιδα

(*Streptococcus viridans*)

Εντεροϊοί

Θρομβωτική/θρομβοπενική πορφύρα/ουραιμικό
αιμολυτικό σύνδρομο

Ιογενής αιμορραγικός πυρετός

Αγγειίτιδα μικρών αγγείων
(δερματική λευκοκυτταροκλαστική)

Σηψαιμία με επιπλοκή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Συρρέον αποφολιδωτικό ερύθημα

Toxic shock syndrome
(Staph. aureus, Streptococcus group A)

Οστρακιά

Αποφολιδωτικό ερυθηματώδες σύνδρομο
(Red man syndrome)

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Νόσος Kawasaki

Οζώδεις δερματικές βλάβες

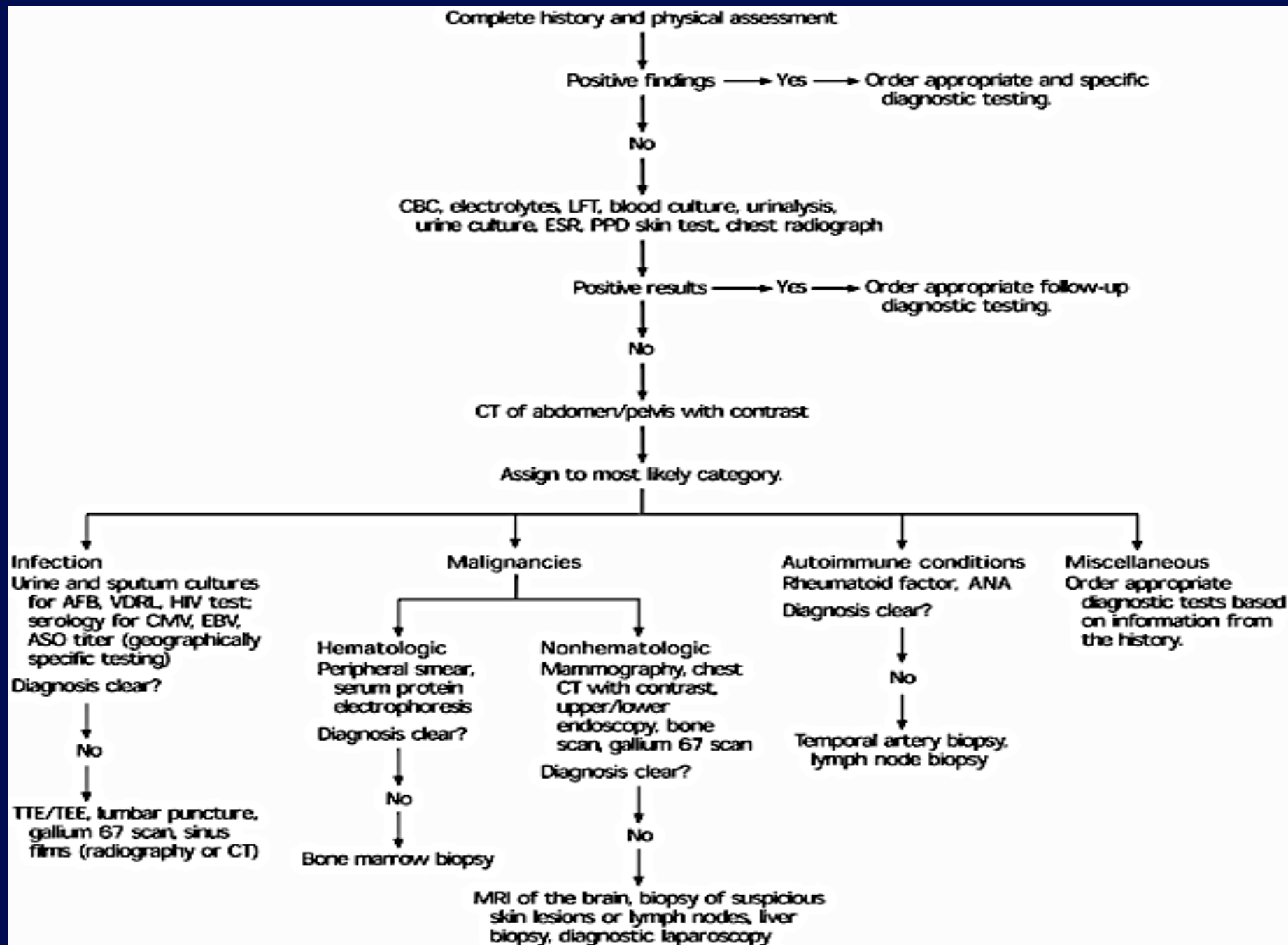
1. Οζώδες ερύθημα
2. Sweet's syndrome – Οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερματοπάθεια – (yersinia, λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, ιδιοπαθής)
3. Μύκητες, μυκοβακτηρίδια

Σε περίπτωση που οι δερματικές βλάβεις είναι φλεγμονώδη οζίδια ή έλκη ή εμμένουσες πετέχειες:

- Χρήσιμη η λήψη βιοψιών!

Φαρμακευτικός ΠΑΑ

- Allopurinol
- Captopril
- Cimetidine
- Clofibrate
- Erythromycin
- Heparin
- Hydralazine
- Hydrochlorothiazide
- Isoniazid
- Meperidine
- Methyldopa
- Nifedipine
- Nitrofurantoin
- Penicillin
- Phenytoin
- Procainamide
- Quinidine



Ευχαριστώ!