

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ И ТОКСОПЛАЗМОЗА: КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

М. Баймакова¹, К. Плочев¹, Й. Димова², Г. Попов¹, Р. Михайлова¹ и П. Чобанова²

¹Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

²Научно-приложен център за военна епидемиология и хигиена, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AND TOXOPLASMOSIS: CASE REPORTS

M. Baymakova¹, K. Plochev¹, Y. Dimova², G. Popov¹, R. Mihaylova¹ and P. Chobanova²

¹Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

²Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Фебрилитетът е основен симптом в медицината. Всяка болестна проява в човешкото тяло би могла да протече с повишена температура, като този признак може да бъде водещ и основен или съпътстващ останалата клинична проява на болестта. Неясното фебрилно състояние (НФС) е базисен проблем в медицината, загадка, изискваща задълбочен и логичен анализ на проблема. Сред редките причини за НФС е инфекцията с *Toxoplasma gondii*, която предизвиква заболяване както при имунокомпетентни лица, така и при случаи на имunosупресия. В настоящото проучване са представени три клинични случая на НФС, етиологично уточнени като токсоплазмоза. Клиничните характеристики и лабораторните констелации поставят диагнозата. При навременно диагностициране и правилен подход на лечение неясното състояние се изяснява и изходът от болестта е доброкачествен.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, *Toxoplasma gondii*, клинично протичане

Summary. Fever is the main syndrome in the medicine. Each sickness may occur with febrile reaction. It can be a leading manifestation of the illness or accompanying other clinical presentation of the disease. Fever of unknown origin (FUO) is a basic problem in medicine; it is a mystery that requires a thorough logical analysis of the puzzle. Among the uncommon causes of FUO is Toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii* induces infection in both the immunocompetent patient and immunodeficient individuals. We presented three cases with FUO, diagnosed as Toxoplasmosis. Clinical presentation and laboratory investigations characterized the illness. The unclear status should be cleared and the outcome should be benign if the diagnosis is early and correct and the specific treatment is applied.

Key words: fever of unknown origin, *Toxoplasma gondii*, clinical presentation

ВЪВЕДЕНИЕ

От древни времена повишената температура е считана за признак на болест. Нарушенията в терморегулацията се наблюдават при всички състояния на нарушено равновесие на макроорганизма. Фебрилна реакция има при инфекция,

възпаление, автоимунен дисбаланс и хормонални нарушения, неопластичен процес, хематологични заболявания, паразитози. През годините, с подобряването на медицинските познания и усъвършенстването на технологичните диагностични подходи, случаите на неясни фебрилни състояния (НФС) все повече привличат вниманието на

медицинската общност. През 1961 г. се поставят основите на критериите за НФС от Petersdorf и Beeson: 1) фебрилитет над 38.3°C в няколко измервания, 2) продължителност на състоянието поне три седмици и 3) диагнозата остава неизяснена след активен диагностичен процес по време на едномесечен престой в болница [16].

В резултат от усъвършенстването на медицинската наука и разрастващия се интерес към фебрилните състояния се оформят четири основни групи НФС [11]:

- класическо НФС (при имунокомпетентни пациенти);
- НФС при HIV инфекция;
- НФС при неутропения;
- нозокомиално НФС.

Причините, довели до персистиращия фебрилитет, се подразделят на пет категории [13]:

- инфекции;
- неинфекциозни възпалителни заболявания;
- неоплазми;
- други – разнородни причини;
- недиагностицирани.

Процентното съотношение и разпределение по етиологични причини се базират, от една страна, на географското разположение и социално-икономическия статус на изследваната нация и от друга – на фундаменталните открития и технологичния напредък в медицината [8, 13]. Въпреки това инфекциите остават водеща причина за това състояние. В тази категория се включват всички специфични и неспецифични инфекциозни заболявания, причинени от бактерии, вируси, fungi и паразити [3-6, 8, 13]. Токсоплазмозата фигурира в дългия списък на етиологичните причини за НФС [8, 9, 13, 15]. Тази инфекция се среща както сред случаите на класическо НФС, така също и сред имунокомпрометираните пациенти [8, 13, 15].

Целта на това проучване е да се представят три клинични случая на НФС, етиологично уточнени като токсоплазмоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Включващите критерии в настоящата работа са базирани на дефиницията за класическо НФС: 1) фебрилитет над 38.3°C в няколко измервания, 2) продължителност на състоянието поне три седмици и 3) диагнозата остава неизяснена след активен диагностичен процес при тридневен престой в болница или три извънболнични посещения [11]. Методите, приложени в проучването, са:

- библиографски метод – за анализ на научната периодика;
- клиничен метод – базиран на анамнезата, статуса и проследяването на болните;
- диагностични методи – лабораторни, микробиологични, паразитологични и серологични изследвания, изследване на клетъчен и хуморален имунитет, образни методи за верифициране на отклонения от нормата.

Изследването за токсоплазмоза е проведено в Отделението по паразитология към Научно-приложен център за военна епидемиология и хигиена към ВМА (НПЦВЕХ – ВМА). Използван е стандартизиран имунологичен метод ELISA [2, 15] за откриване на антитоксоплазмени антитела от трите класа: IgG, IgM и IgA. Интерпретацията на получения резултат се осъществява от лекар паразитолог, който назначава необходимата терапия.

РЕЗУЛТАТИ

Клиничен случай № 1

Жена на 25-годишна възраст, студентка по правни науки, живееща в столицата на България. Обитава апартамент, има домашна котка. Не съобщава за пътувания в чужбина, няма контакт с други животни, не съобщава за ухапвания от членестоноги, отрича консумация на недобре термично обработени месо и месни продукти, сурово прясно мляко и яйца. Пациентката заболява през март 2014 г. с фебрилитет, болки в гърлото и шийна лимфаденомегалия. Температурата е с максимални стойности до 39°C предимно в следобедните и вечерните часове, добре повлияваща се от антипиретици. Амбулаторно е проведено емпирично лечение с антибиотик от групата на цефалоспоринови. Като резултат от терапията се отчита понижаване на стойностите на температурата до субфебрилни. В диференциално-диагностичен план поради епидемиологичните данни за контакт с котка и лимфаденомегалията са извършени включително и серологични изследвания за токсоплазмоза. Амбулаторно се установяват завишени стойности на титрите на антитоксоплазмените антитела от клас IgG, IgM и IgA. Този резултат налага провеждане на етиологично лечение със *Sulfamethoxazole / Trimethoprim* 400/80 mg в двукратен дневен прием (2 x 960 mg) за период от 14 дни в домашни условия. В края на април 2014 г. (около една седмица след проведената специфична терапия) поради персистиране на фебрилитета, динамията и

шийната лимфаденомегалия пациентката е хоспитализирана в Клиниката по инфекциозни болести (КИБ) на ВМА – София, за изключване наличието на коинфекция. При постъпването се прие, че се касае за клиничен случай на неясно фебрилно състояние, което наложи прилагането на диагностичен протокол при НФС за установяване на причината за фебрилитета. Проведоха се необходимите лабораторни изследвания. От параклиниката (табл. 1) се установява лека възпалителна активност. От микробиологичните изследвания не се изолира причинител и не се доказаха серологични изследвания за друга инфекция. Отклоненията в хуморалния имунитет са представени в табл. 2. Образните изследвания са без отклонения. От паразитологичния панел се установяват отново повишени титри на имуноглобулините от клас IgG, IgM и IgA за токсоплазма. Това наложи провеждането на консултация с паразитолог и преценка за лечение. С оглед проведения курс на терапия със *Sulfamethoxazole / Trimethoprim* 400/80 mg, се предписа лечение с *Daraprim (Pyrimethamine)* 25 mg в двукратен дневен прием (2 x 25 mg) за 14 дни. Отчете се добро повлияване на фебрилитета и лимфаденомегалията от проведената терапия. Пациентката подлежи на диспансерно наблюдение и на контролни прегледи от паразитолог. При клиничен случай № 1 се прие наличието на токсоплазма – лимфофлезна форма в реактивация.

Клиничен случай № 2

Касае се за 35-годишен мъж, военнослужещ в Сухопътни войски на Българската армия, живеещ в малък (25-хиляден) град в подножието на планина. Обитава къща, консумира домашни зеленчуци, месни и млечни продукти. Няма домашни любимци, в миналото отглеждал котка. Преди 8 години е провеждана профилактика с туберкулозостатици поради положителна кожно-алергична проба Манту. В началото на май 2014 г. заболява остро с фебрилитет, дискомфорт в гърлото, трахеално дразнене и суха кашлица предимно във вечерните часове. Лекуван амбулаторно с

препарат от групата на хинолоните без съществен ефект. Поради персистиране на фебрилната реакция в продължение на 25 дни, неповлияване от терапията и недоказана до този момент етиологична причина се прие, че се касае за НФС, което наложи хоспитализацията му в КИБ на ВМА – София. Проведоха се пълен обем диагностични изследвания и консултации. Значимите отклонения в параметрите са посочени в табл. 1 и 2. С оглед съмнението за реактивация на туберкулозната инфекция се осъществиха консултация с пулмолог, проба Манту и имунологичен тест за гама-интерференова активност. Резултатите отхвърлиха тази хипотеза. От образните изследвания се обективизира спленомегалия. Осъществиха се високоспециализиран диагностичен метод – *Positron emission tomography/computed tomography* (PET/CT), чрез който се установиха

Таблица 1. Лабораторни показатели при пациенти с НФС

Показатели	Пациенти		
	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
WBC (3.5-10.5 x 10 ⁹ /L)	4.43	9.2	7.31
ESR (< 12 mm/h – male) (< 15 mm/h – female)	27	33	8.6
CRP (0.0-0.5 mg/L)	20.3	24.3	10
AST (5-40 U/L)	19	33	59.5
ALT (5-40 U/L)	15	31	50.5
LDH (208-378 U/L)	395	614	566
Ferritin (20-300 µg/L)	59	353	361
B2-M (0.0-2.0 mg/L)	2.0	3.84	2.83

Таблица 2. Изследване на хуморалния имунитет при пациенти с НФС

Пациент	Показател				
	Ig G (6.6-13.5 g/L)	Ig A (0.9-3.2 g/L)	Ig M (0.4-2.5 g/L)	Комплемент C3 (0.9-1.9 g/L)	Комплемент C4 (0.2-0.4 g/L)
Пациент 1	8.4	1.93	1.53	2.03	0.28
Пациент 2	11.47	2.08	2.50	2.25	0.30
Пациент 3	11.50	3.19	3.962	1.15	0.39

метаболично активни шийни лимфни възли, неясна медиастинална метаболична активност и спленомегалия. Проведоха се консултация с хематолог и изследване на клетъчен имунитет за търсене на флоуцитометрични данни за олигоклоналност. На този етап не се прие вероятността за хемопатия. Пациентът подлежи на наблюдение и проследяване от хематолог. Същевременно от бактериологичните методи, серологичните и молекулярно-биологични изследвания не се установиха данни за активен процес с инфекциозна генеза. От паразитологичния скрининг се позитивираха антителата от трите класа (IgG, IgM и IgA) за токсоплазмоза. След клинично обсъждане се прие диагнозата токсоплазмоза – остра реактивна лимфофлезна клинична форма. Започна се терапия със *Sulfamethoxazole / Trimethoprim* 400/80 mg в двукратен дневен прием (2 x 960 mg) за период от 10 дни. На първия месец след проведеното лечение се отчете добро повлияване на клиничната симптоматика, спленомегалията и тенденция към понижаване на стойностите на завишените параклинични показатели (ESR, CRP, LDH, Ferritin, Fibrinogen). Пациентът подлежи на диспансерно наблюдение и на консултации от паразитолог в амбулаторни условия.

Клиничен случай № 3

Мъж на 36 години, военнослужещ, живее и работи в столицата на България. Обитава апартамент, отрича контакт с членестоноги, животни и домашни любимци. В свободното си време практикува планинарство. Има придружаващо заболяване хроничен синусит. Пациентът постъпва в КИБ на ВМА – София, през юни 2014 г. за диагностично уточняване по повод НФС. Заболява четири седмици преди настоящата хоспитализация с фебрилитет, токсикоинфекциозен синдром и мускулно-ставни болки. От физикалния статус се установява хепатомегалия. Проведено е амбулаторно емпирично лечение с препарати от групите на флуорохинолони и аминопеницилини без съществен ефект, като се отчита леко понижаване на стойностите на фебрилитета. От проведените параклинични изследвания се отчита тромбопения (mean $46 \times 10^9/L$), лекостепенна цитолiza и завишени стойности на LDH и Ferritin (табл. 1). От микробиологичните и серологичните изследвания не се установява остра инфекция с инфекциозен агент. От паразитологичните изследвания се позитивираха антителата от клас IgM за токсоплазмоза. След обстойно обсъждане, въпреки наличието на антитела само от клас IgM, се предприе започване на етиотропно лечение

за токсоплазмоза. Проведе се курс на лечение със *Sulfamethoxazole / Trimethoprim* 400/80 mg в двукратен дневен прием (2 x 960 mg) за период от 10 дни. След проведената терапия се отчете клинично подобрене в субективните оплаквания на пациента, афебрилно състояние и тенденция за нормализиране на лабораторните показатели. При клиничен случай № 3 след консултация с паразитолог се прие, че вероятно се касае за висцерална форма на токсоплазмена инфекция.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото изследване са докладвани три клинични случая на токсоплазмоза: двама пациенти с реактивна лимфофлезна форма (клиничен случай № 1 и № 2) и висцерална токсоплазмоза при клиничен случай № 3. При пациенти № 1 и № 2 се наблюдава типична клинична картина на болестта при наличието на насочващи епидемиологични и клинични данни. Клиничен случай № 3 се отличава от другите два по атипичната си симптоматика, неубедителните епидемиологични данни и серологична констелация. От лабораторните изследвания се наблюдава дискретна възпалителна реакция, лимфоцитоза и завишаване на стойностите на LDH и Ferritin при трите клинични случая. Тези отклонения подкрепят диагнозата токсоплазмена инфекция [10, 15, 17]. От хуморалния имунитет се отчита повишена комплементна защита (табл. 2), която е част от имунния отговор при реактивация на инфекцията [15]. Установените лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия кореспондират с литературните данни за токсоплазмоза при имунокомпетентни пациенти [15, 17]. На базата на клиничната форма на токсоплазмената инфекция и имунния статус на пациентите се предполага доброкачествен ход на протичане на болестта [2, 15, 17]. Според съвременните препоръки за лечение на заболяването при пациентите е проведена утвърдена схема на етиологична терапия [2, 15, 17], в резултат на която се отчита добър ефект относно водещите клинични симптоми и параклинични показатели, както и намаляване на серотитрите за токсоплазмоза. Поради естеството на паразитната инфекция пациентите подлежат на диспансерно наблюдение от специалист паразитолог и на серологично проследяване на антитяловия отговор за преценка на ефекта от терапията и изключване на рецидиви, поради хроничния ход на заболяването [2, 15].

Представените три клинични случая са част от проспективно проучване на пациенти с

Таблица 3. Случаи на Токсоплазмоза при пациенти с неясно фебрилно състояние

Публикация	Страна	Период на изследването	Методология	Токсоплазмоза, № (%)	
				от всички инфекции	от всички пациенти
Saltoglu, N. et al. [18]	Турция	1994-2002	ретроспективно изследване	1/51 (2.0)	1/87 (1.2)
Baicus, C. et al. [7]	Румъния	1997-1998	проспективно изследване	2/74 (2.7)	2/164 (1.2)
Mete, B. et al. [14]	Турция	2001-2009	ретроспективно изследване	1/26 (3.8)	1/100 (1.0)
Kucukardali, Y. et al. [12]	Турция	2003-2004	проспективно изследване	4/53 (7.5)	4/154 (2.6)

НФС, осъществявано в Клиниката по инфекциозни болести на ВМА – София [1]. За периода 01.12.2011-30.06.2014 г. са обследвани 100 пациенти с персистиращ фебрилен синдром, като 70 от тях покриват необходимите критерии за НФС. От анализа на резултатите инфекциозната генеза е водещата причина на неясното фебрилно състояние. Докладваните от нас три клинични случая на токсоплазмоза представляват 4.3% от всички случаи на НФС от проспективното проучване, осъществявано в КИБ на ВМА – София. Тези резултати са сходни с данни, съобщени от други автори (табл. 3). Според литературната справка броят на пациентите с токсоплазмозна инфекция при НФС е малък и варира в рамките от 1 до 4 случая на клинично проучване [7, 10, 12, 14, 18]. Прави впечатление, че тази паразитоза, установена при класическо НФС, т.е. при имунокомпетентни пациенти, превалява сред страни от Югоизточна Европа. Обяснението за тази находка вероятно се крие в социално-икономическия статус на населението, климатичните особености и географското разположение на страните.

В заключение бихме могли да кажем, че при наличие на: а) ясен алгоритъм с утвърдени в практиката модули за действие при НФС [3, 6, 9, 13], б) активно търсене на етиологичната причина за състоянието, както и в) добра колаборация между клиничното звено и лабораторния сектор, неясният фебрилен синдром може да бъде етиологично уточнен. При обследването на пациенти с НФС винаги трябва да се търсят както атипични форми на преваляващите заболявания, така и типични клинични форми на редките болести, довели до персистиращ фебрилитет.

Благодарности

Авторите изказват благодарност към екипа от Отделението по паразитология към Научноприложен център за военна епидемиология и хигиена към ВМА (НПЦВЕХ – ВМА) за извършените паразитологични изследвания и консултации. Специални благодарности към специалистите от Отделението по клинична имунология, Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, ВМА – София, за осъществените имунологични изследвания. Благодарности към целия колектив на Клиниката по инфекциозни болести към ВМА – София, за положените грижи и професионално отношение към този специфичен контингент от пациенти.

Библиография

1. Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова и В. Ковалова. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – Мед. преглед, **49**, 2013, № 2, 47-54.
2. Вутова, К. Токсоплазмоза (Toxoplasmosis). – В: Паразитология (местни и тропически паразитози). Под ред. на В. Боева-Бангъзова и К. Вутова, С., МИ „Арс“, 2008, 147-154.
3. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – Епидемиол., микробиол. и инф. бол., **27**, 1990, № 4, 1-6.
4. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физк., 1989, 29-37.
5. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – Наука инфектол./паразитол., **1**, 2010, № 1, 40-43.
6. Arnow, P. M. et al. Fever of unknown origin. – Lancet, **350**, 1997, № 9077, 575-580.

7. Baicus, C. et al. Fever of unknown origin – predictors of outcome: a prospective multicenter study on 164 patients. – Eur. J. Intern. Med., **14**, 2003, № 4, 249-254.
8. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. – Infect. Dis. Clin. N. Am., **21**, 2007, № 4, 867-915.
9. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. – Infect. Dis. Clin. N. Am., **21**, 2007, № 4, 1137-1187.
10. Demar, M. et al. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni river: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. – Clin. Infect. Dis., **45**, 2007, № 7, e88-e95.
11. Durack, D.T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – Curr. Clin. Top. Infect. Dis., **11**, 1991, 35-51.
12. Kucukardali, Y. et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. – Int. J. Infect. Dis., **12**, 2008, № 1, 71-79.
13. Mackowiak, P. A. et D. T. Durack. Fever of unknown origin. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett et R. Dolin. (Eds.), 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2010, 779-789.
14. Mete, B. et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. – Int. J. Med. Sci., **9**, 2012, № 8, 682-689.
15. Montoya, J.G. et al. Toxoplasma gondii. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett et R. Dolin. (Eds.), 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2010, 3495-3526.
16. Petersdorf, R. G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), **40**, 1961, № 1, 1-30.
17. Remington, J. S. Toxoplasmosis in the adult. – Bull. N. Y. Acad. Med., **50**, 1974, № 2, 211-227.
18. Saltoglu, N. et al. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. – J. Infect., **48**, 2004, № 1, 81-85.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Д-р Магдалена Баймакова
Клиника по инфекциозни болести
Военномедицинска академия
ул. „Св. Г. Софийски“ № 3
1606 София
e-mail: dr.baymakova@gmail.com



**От 2010 г. в Централна медицинска библиотека
се изгражда репозиториум на дигитални публикации
(книги, статии, лекции, презентации и други научни
и образователни материали).**

Целта на нашия репозиториум, както на всички подобни институционални архиви, е свободно разпространение на научни публикации в глобалната мрежа; популяризиране на българската медицинска наука; дълготрайно съхранение на електронни документи (които има голяма вероятност да са неизвестни за читателите и съответно да не се ползват); преодоляване на икономическите препятствия пред издателската дейност.

<http://nt-cmb.medun.acad.bg:8080/jspui>