

Vročina z bicitopenijo – algoritem obravnave

Dr. Maša Velušček

Mentorica: doc. dr. Tereza Rojko

Seminar KIBVS, 13. 5. 2025

Bolnik z vročino in bicitopenijo v UA KIBVS

- Kaj potrebuje bolnik z vročino in bicitopenijo s strani infektologa?
- Katere bolnike moram prepoznati?
 - Življenjsko ogrožene
 - Bolnike, ki potrebujejo protimikrobno zdravljenje
 - Bolnike z okužbami, ki predstavljajo javnozdravstveni problem
 - Najpogostejše okužbe v določenih okoliščinah
- Koliko in katere mikrobiološke preiskave moram naročiti?

Vsebina seminarja

1. Opredelitev bicitopenije
2. Infekcijski vzroki vročine z bicitopenijo
 - Bakterijski povzročitelji
 - Virusni povzročitelji
 - Parazitni povzročitelji
3. Neinfekcijski vzroki vročine z bicitopenijo
4. Predlog diagnostičnega algoritma obravnave bolnika z vročino in bicitopenijo
5. Predstavitev posameznih kliničnih sindromov, njihova pogostnost in obravnava
6. Predlog diagnostičnega algoritma obravnave & debata

Opredelitev bicitopenije

= **znižanje katerih koli dveh vrst krvnih celic**

- Pri infekcijskih boleznih najpogostejša kombinacija **levkopenije in trombopenije**

→ v sledečem algoritmu uporabljen izraz bicitopenije za znižanje omenjenih dveh vrst

- Lahko pridružena tudi **anemija** → pogosto **preeksistentna!** (lahko prehodna

ob okužbi)	Levkociti	Eritrociti	Trombociti
• Spremembe v Zmanjšana vrednost ¹	$< 4,0 \times 10^9/L$ pomoč pri dg	$< 4,2 \times 10^9/L$ $\sigma < 4,5 \times 10^9/L$	$< 140 \times 10^9/L$

Vrsta levkocitov	Absolutno število [$\times 10^9/l$]	Relativno število [%]
Segmentirani nevtrofilci	1,6–7,5	40,0–75,0
Limfociti	0,8–5,0	20,0–50,0
Monociti	0,1–1,0	2,0–10,0
Eozinofilci	0,1–0,6	1,0–6,0
Bazofilci	0,0–0,2	0,0–2,0

¹ Nuutila J, Lilius EM. Distinction between bacterial and viral infections. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20 (3): 304–10.

² Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. Clin Chim Acta. 2016; 457: 46–53.

Bakterijski povzročitelji bicitopenije

Sepsa (↓ Trc > ↓ Lkc) po G- bakterije pogosteje Septični šok	<i>Brucella</i> spp. Bicitopenija v do 40 % Slo ~ 3/leto
<i>Leptospira</i> spp. Slo, letna incidenca:1,0/100 000	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>bicitopenija pri ~ 5 %</i> 10-letno povprečje za Slo = 920,6
Humana granulocitna anaplazmoza (HGA) Slo ~ 10-20/leto	Trebušni tifus (<i>Salmonella typhi</i> , <i>paratyphi</i>) ↓ Lkc 4-22 %, ↓ Trc 17-40 % Slo, 2023: 1? primer (Indija)
Rikecije ➤ <i>R. conorii</i> → sredozemska mrzlica ➤ <i>R. tsutsugamushi</i> → japonska rečna mrzlica* ➤ <i>R. prowazekii</i> → epidemična pegavica (epidemični tifus) * ➤ <i>R. typhi</i> → podganji tifus (endemična pegavica) * ➤ <i>R. rickettsii</i> → mrzlica Skalnega gorovja *	<i>Borrelia miyamotoi</i> * <i>Borrelia reccurentis</i> * <u>Samo trombocitopenija:</u> ➤ Tularemija ➤ Vročica Q ➤ Tuberkuloza

Grilc E, Praprotnik M, Trkov M, Kotnik E, Berce I, Car Drnovšek T. Črevesne nalezljive bolezni in zoonoze v Sloveniji v letu 2023. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji. 2025:1-29.

Susnjar J, Cerar Kisek T, Strasek Smrdel K, Ruzic Sabljic E, Adam K, Ivovic V. Detection, identification and genotyping of *Borrelia* spp. in ticks of Coastal-Karst and Littoral-Inner Carniola regions in Slovenia. Folia Parasitol (Praha). 2023; 70:2023.007

Schettner J. *Campylobacter jejuni* pri nas odsotne (epidemiološka anamneza), oz. izjemno

Virusni povzročitelji bicitopenije

RESPIRATORNI VIRUSI

- Virus gripe
- SARS CoV-2

ZOONOZE *

- 1. faza KME
- Hantaan
- Denga
- Zika
- Čikungunja
- Krimško-kongoška mrzlica
- Rumena mrzlica

IZPUŠČAJNE BOLEZNI

- 5. otroška bolezen ** (parvovirus B19)
- HHV-6
- Norice
- Ošpice
- Rdečke

DRUGO

- HIV
- EBV
- CMV
- Mumps

**Bicitopenija je možna pri vseh virusnih hemoragičnih mrzlicah*

*** Izpuščaj pri 5. bolezni pri odraslih v < 50 %*

V zelo redkih primerih možna bicitopenija pri virusnih hepatitisih

Parazitni povzročitelji bicitopenije

Lišmanioza (*Leishmania* spp.)

- Tropski in subtropski pas
- Sredozemlje + J Evropa!
- **Hrvaška: otoki, Dalmacija**
- Slo, 2023: 3 primeri
(+ 3 primeri pri psih - vnos iz tujine)

Sistemska oblika **(kala-azar) :**

- ↑TT
- ↑bezgavke
- hepatosplenomegalija
- Lahko driska
- ↓Lkc 54–83 %
- ↓Trc 58–76 %
- Anemija: 90 %
- ↑vnetni kazalci

Malaria (*Plasmodium* spp.)

- Slo, 2023: 11 primerov
- ↓ Lkc do 30 %
- ↓ Trc 80 %
- Anemija < 25 %
- Hepatopatija
- Zapletena malaria!
Hipoglc, mtb acidoza, ALO, ↑laktat, DIK

Babezija (*Babesia* spp.)

- ZDA
- Evropa: ~50 primerov (Slo: 1)
- Imunska oslabelost
(asplenija) → težji potek

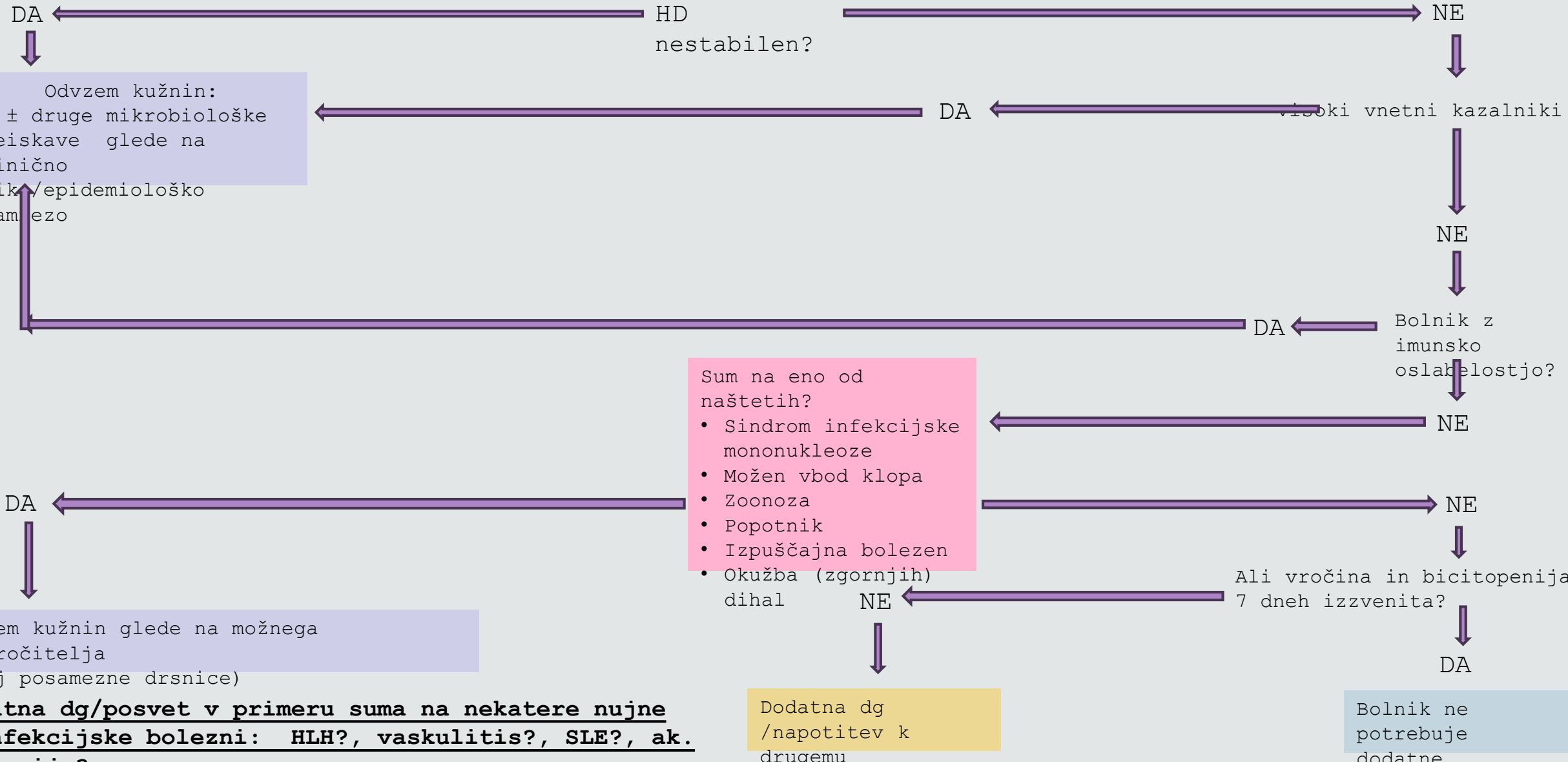
Neinfekcijski vzroki bicitopenije

Zdravila	Hematološke bolezni
<u>Kemoterapevtiki</u>	MDS
<u>Protimikrobna zdravila:</u>	Aplastična anemija
- β-laktami (penicilini, cefalosporini, meropenem) - TMP-SMX - Linezolid - Vankomicin - Rifampicin - interferon-α - ribavirin	Levkemija
	Limfom
	HLH
	Avtoimune bolezni
	SLE
	Vaskulitisi
	Drugo
Prizadetost jeter	- Pomanjkanje vitamina B12 in folata - Prizadetost vranice - Ščitnična nevihta
Prekomerno uživanje alkohola	
Jetrna ciroza	

TMP-SMX, trimetoprim s sulfometoksazolom, MDS, mielodisplastični sindrom, HLH, hemofagocitna limfohistiocitoza, SLE, sistemski lupus eritematosus

Dewitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Title: Evaluation of fever in the emergency department. Am J Emerg Med 2017; 35 (11): 1755-58.
Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. Mayo Clin Proc. 2005; 80 (7): 923-36.
Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. Clin Chim Acta. 2016; 457: 46-53.

Predlog diagnostičnega algoritma bolnika z vročino in bicitopenijo



Sindrom infekcijske mononukleoze

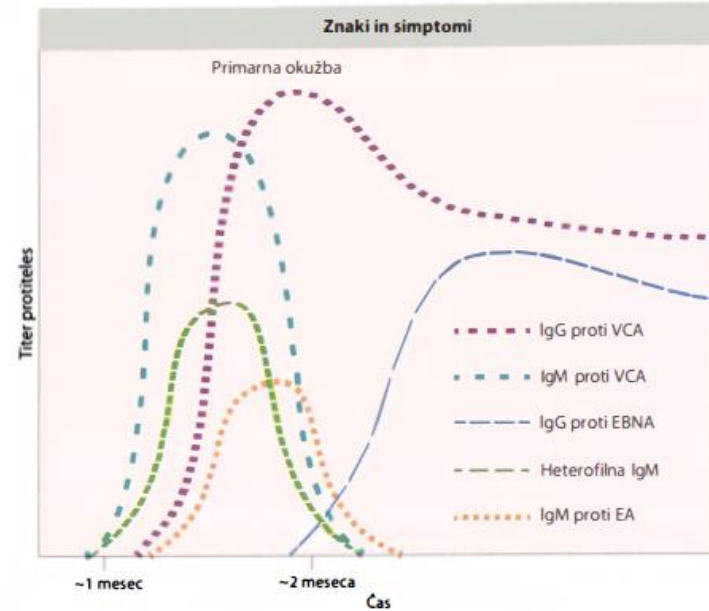
- ✓ Vročina
- ✓ Periferna limfadenopatija
- ± Hepatosplenomegalija
- ± Faringitis/tonzilitis
- ✓ Limfomonocitoza
- ✓ Reaktivni limfociti
- ± Hepatopatija
- ± Blaga nevtropenija

Bolniki z izpolnjenimi ✓ merili → sindrom infekcijske mononukleoze

> 90 % odraslih seropozitivnih za EBV

mononukleoze

Slika 9.6. Značilni vzorec protitelesnega odziva po primarni okužbi z Epstein-Barr virusom



VCA = virusni kapsidni antigen; EBNA = Epstein-Barr nuklearni antigen;
EA = zgodnji antigen.

- **Lažno +:** ak. HIV, CMV, hepatitis, malarija, limfom, bolezni vezivnega tkiva
(Specifičnost 90 %, Občutljivost pri odraslih > 80 %)
- Dodatna dg v primeru suma na lažno + monotest!

- Dodatna dg: vztrajanje težav > 7dni - glej naslednjo drsnico

Tomazič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2017.

Diferencialna diagnoza sindroma IM

Infekcijski vzroki	Neinfekcijski vzroki
EBV	Limfom
CMV (↓ Lkc pogostejša, nevtropenija!)	Levkemija
Streptokokni tonzilitis *	Preobčutljivostne reakcije na zdravila
HIV (↓Lkc pogosta, limfopenija > nevtropenija)	
HHV 6	
Virusni tonzilitis	
Rdečke	
Toxoplasma gondii *	

↓Lkc pogostejša pri drugih (virusnih) vzrokih SIM → CMV, rdečke, HHV-6, HIV, hepatitis

↓ Trc pri EBV 24-50 %

* praviloma potekata brez bicitopenije, pri *T. gondii* možna trombopenija

Bolnik z vročino po (možnem) vbodu klopa

- 1. faza klopnega meningoencefalitisa (KME)
- Humana granulocitna anaplazmoza (HGA)

Letna incidenca v Sloveniji:

KME – zadnjih 10 let ~ 100 primerov/leto

HGA – verjetno ~ 10 – 20/primerov/leto

- *Borrelia miyamotoi**
- *Babesioza**

* Do sedaj dokazan v Sloveniji 1 primer okužbe

Bolnik z vročino po (možnem) vbodu klopa

HGA vs 1. faza okužbe z virusom KME

KIBVS: primerjava značilnosti 9 bolnikov s HGA in 29 bolnikov s 1.

	HGA, n = 9 (%)	KME, n = 29 (%)	p
Mrzlica	4 (44,4)	3 (10,3)	0,0407
Mialgije	8 (88,9)	13 (44,8)	0,0263
Artralgije	7 (77,8)	3 (10,3)	0,0003
↑ jetrni encimi	9 (100)	9 (31)	0,0003
↑ LDH	7 (77,8)	3 (10,3)	0,0003
↑ CRP	9 (100)	6 (20,7)	< 0,001

Bolnik z vročino po (možnem) vbodu klopa

- Odvzem preiskav: KKS, CRP, ion, hep, LDH
- **HGA:** najprej limfopenija, nato nevtropenija, lahko tudi pomik v levo
- MIKRO:
 - Sum na 1. fazo KME → / (navodila za bolnika!!!), odvzem serologije ni indiciran (še neg)
 - Sum na HGA → serologija + PCR (polna kri-EDTA) + kontrolna serologija po 10-21 dneh

Opomnik: če možno, vključi v raziskavo »Vzroki vročinskih bolezni po vbodu/izpostavljenosti klopom«

Bolnik z vročino, bicitopenijo in ALO

Mišja mrzlica (hantavirusi)

- Evropa, Azija, Amerika
(v Slo Puumala in Dobrava)
- ↓ Trc > ↓ Lkc
- ↑feritin, lahko + PCT
- Prenos: mišji iztrebki
- PCR: kri
- Serologija: protitelesa IgM in IgG

↑TT, mrzlica,
glavobol, mialgije,
artralgije
Bolečine v abd
ALO, proteinurija,
hematurija
Hepatopatija
Rezervoar: glodalci

Leptospiroza (*Leptospira* spp.)

- Razširjena po vsem svetu
- Prenos okužbe (večinoma) s sladko vodo
- ↓ Lkc 1,2 - 16 %, ↓ Trc 38 - 86,6 %
- Limfopenija, ↑ bilirubin, ↑ CRP, lahko + PCT
- PCR: kri v 1. fazi, urin v 2. fazi (od 7. d bolezni oz. ob pojavu ALO)
- Serologija: tvorba protiteles IgM in IgG po 1. tednu bolezni
 - Če nizko/mejno poz., ponovi čez 2 tedna

Bolnik z vročino, bicitopenijo in izpuščajem

Norice:

- ↓Trc (22 – 45 %) > ↓Lkc
- Klinična dg, mikro dg v primeru nejasne klinične slike

5. otroška bolezen:

- Pri odraslih izpuščaj prisoten v < 50 %
- Slabo počutje, ↑TT
- Artralgije/artritis
- dokaz specifičnih protiteles Ig G in Ig M proti virusu parvo B19, PCR v krvi
- Nosečnice!

Ošpice → epidemiološka anamneza, cepilni status!!!

- BNF – PCR
- Dokaz protiteles IgM in IgG

Rdečke → epidemiološka anamneza, cepilni status!!!

- Serologija: IgM v krvi od 3. dne izpuščaja dalje, IgG kasneje, prisotna doživeljsko
- BNF PCR (+ 7 dni pred izpuščajem, še 14 dni po izginotju)
- Zelo redko izpuščaj tudi pri HGA

Popotnik z vročino in bicitopenijo

Lab: KKS, CRP, ion, hep, PČ/INR, CK, mioglobin, ±Tni

Stopenjska dg glede na epid. anamnezo/destinacijo: PCR kri + serologija

(navzkrižna reaktivnost z drugimi flavivirusi!!! Podatek o cepljenju proti KME+rumeni miznici)

Denga

- ↑ TT (bone breaking fever), glavobol, artralgiije, slabost&bruhanje
- Makulo (papulozen) izpuščaj
- Znaki krvavitev?
- Lahko palpitacije
- Avtohtoni primeri v neendemičnih državah!
- ↓ Lkc 56-68 %
- ↓ Trc 40 - 68 %

Čikungunja

- ↑TT
- Hude artralgiije ± edemi sklepov
- Glavobol
- Mialgiije
- Makulopapulozni izpuščaj (otroci)
- ↓ Trc > ↓ Lkc (limfopenija)

Zika

- ↑ TT (ni zelo visoka)
- glavobol, mialgiije, artralgiije,
- konjunktivitis,
- Makulopapulozni izpuščaj
- Blag potek

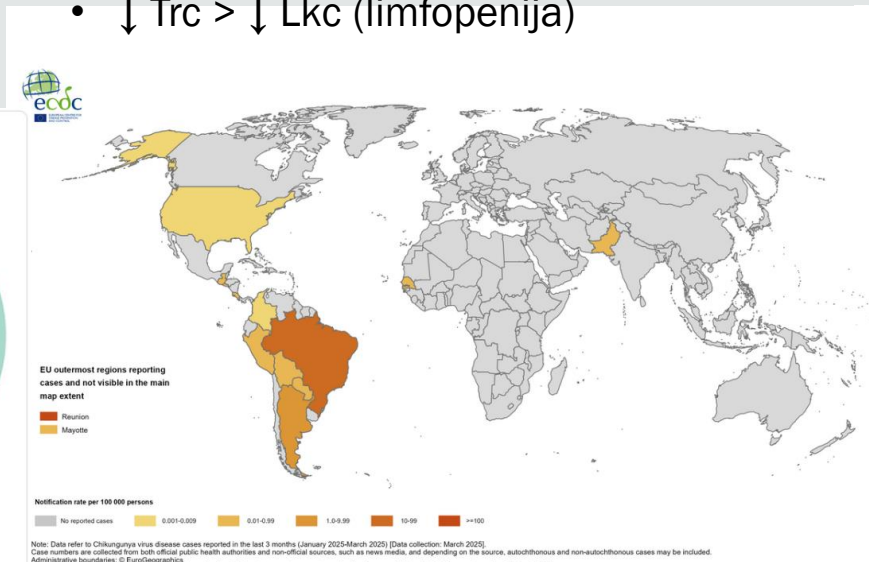
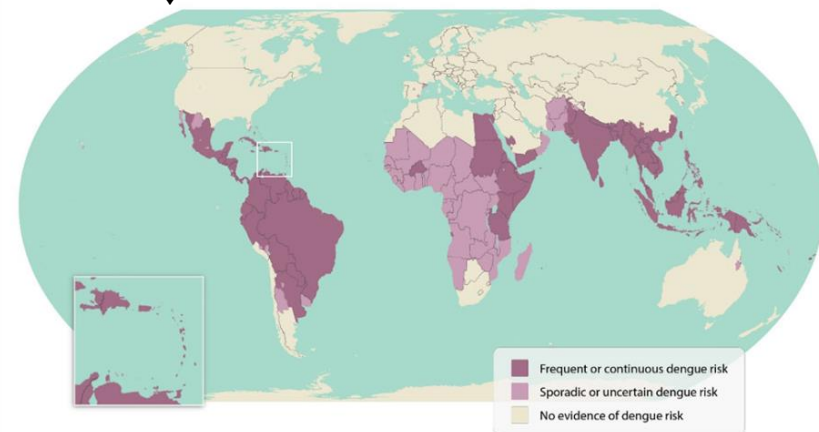


Table 1. Blood count and chemistry results in acute-phase Zika and dengue (univariate analysis)

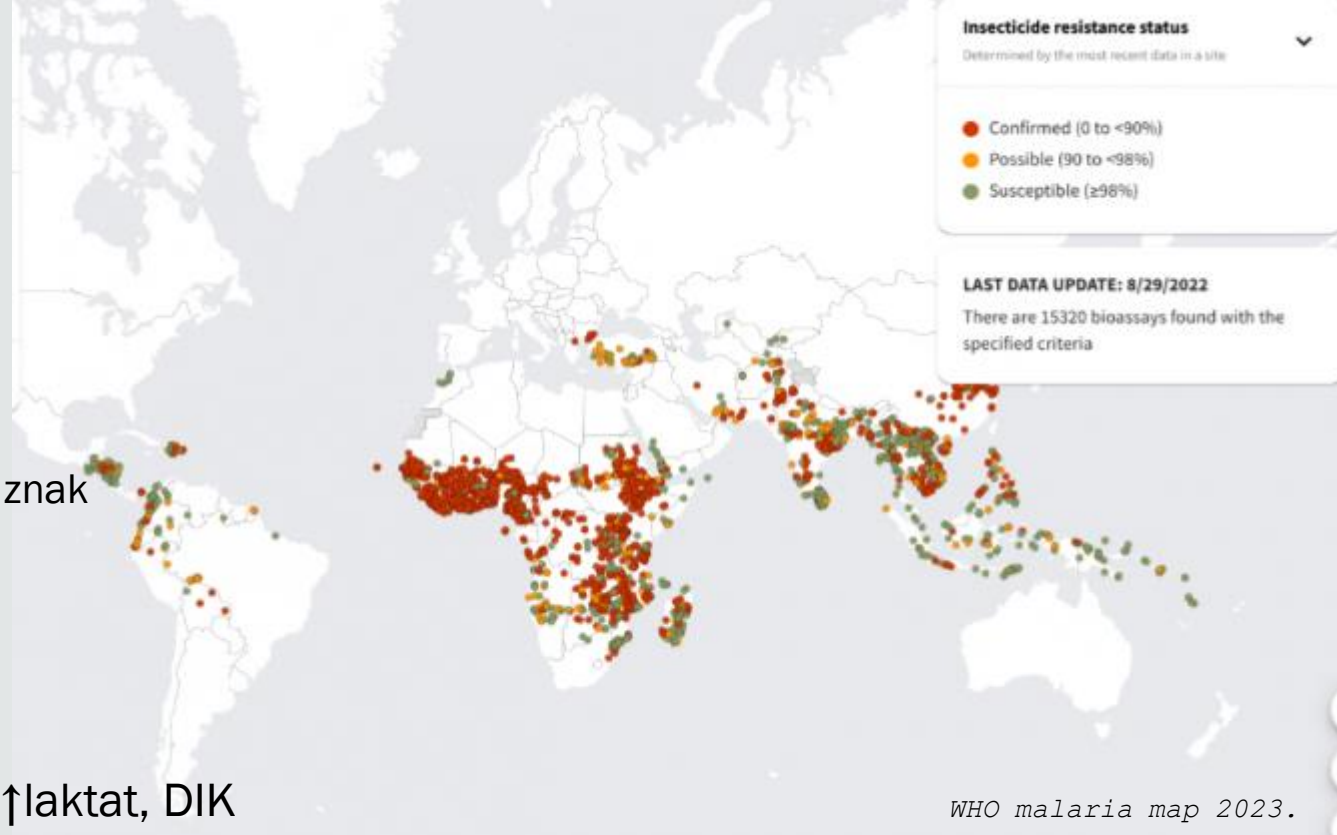
	Overall, <i>n</i> (%)	ZIKV, <i>n</i> (%)	DENV, <i>n</i> (%)	<i>p</i> value
Hemoglobin (<i>n</i> = 421)				1
≤12 g/dL	50 (11.9)	9 (11.2)	41 (12.0)	
>12 g/dL	371 (88.1)	71 (88.8)	300 (88.0)	
Total leukocytes (<i>n</i> = 420)				<0.001
≤4 × 10 ⁹ /L	180 (42.9)	10 (12.3)	170 (50.1)	
>4 × 10 ⁹ /L	240 (57.1)	71 (87.7)	169 (49.9)	
Neutrophil (<i>n</i> = 419)				<0.001
≤1.5 × 10 ⁹ /L	105 (25.1)	6 (7.5)	99 (29.2)	
>1.5 × 10 ⁹ /L	314 (74.9)	74 (92.5)	240 (70.8)	
Lymphocyte (<i>n</i> = 419)				<0.001
≤1 × 10 ⁹ /L	237 (70.8)	22 (27.5)	215 (63.4)	
>1 × 10 ⁹ /L	182 (43.4)	58 (72.5)	124 (36.6)	
Monocyte (<i>n</i> = 419)				0.88
≤0.8 × 10 ⁹ /L	337 (80.4)	64 (80.0)	273 (80.5)	
>0.8 × 10 ⁹ /L	82 (19.6)	16 (20.0)	66 (19.5)	
Platelet (<i>n</i> = 413)				<0.001
≤150 × 10 ⁹ /L	129 (31.2)	6 (7.4)	123 (37.0)	
>150 × 10 ⁹ /L	284 (68.8)	75 (92.6)	209 (63.0)	
AST (<i>n</i> = 254)				<0.001
≤40 UI/mL	153 (60.2)	43 (91.5)	110 (53.1)	
>40 UI/mL	101 (39.8)	4 (8.5)	97 (46.9)	
ALT (<i>n</i> = 254)				0.54
≤40 UI/mL	207 (81.5)	40 (85.1)	167 (80.7)	
>40 UI/mL	47 (18.5)	7 (14.9)	40 (19.3)	
Creatinine (<i>n</i> = 146)				0.71
≤100 μmol/L	131 (89.7)	21 (87.5)	110 (90.2)	
>100 μmol/L	15 (10.3)	3 (12.5)	12 (9.8)	

ZIKV, Zika virus; DENV, dengue virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Popotnik z vročino in bicitopenijo

Malaria

- ↓ Lkc pogosta –limfopenija
 - ↑Lkc, ↓eozinofilci, ↑nevtrofilci = slab napovedni znak
- ↓ Trc do 80 %
- Anemija < 25 %
- Hepatopatija
- **Zapletena malaria:** hipoglc, mtb acidoza, ALO, ↑laktat, DIK
- **MIKRO:** gosta kaplja + krvni razmaz, hitri test, (PCR)

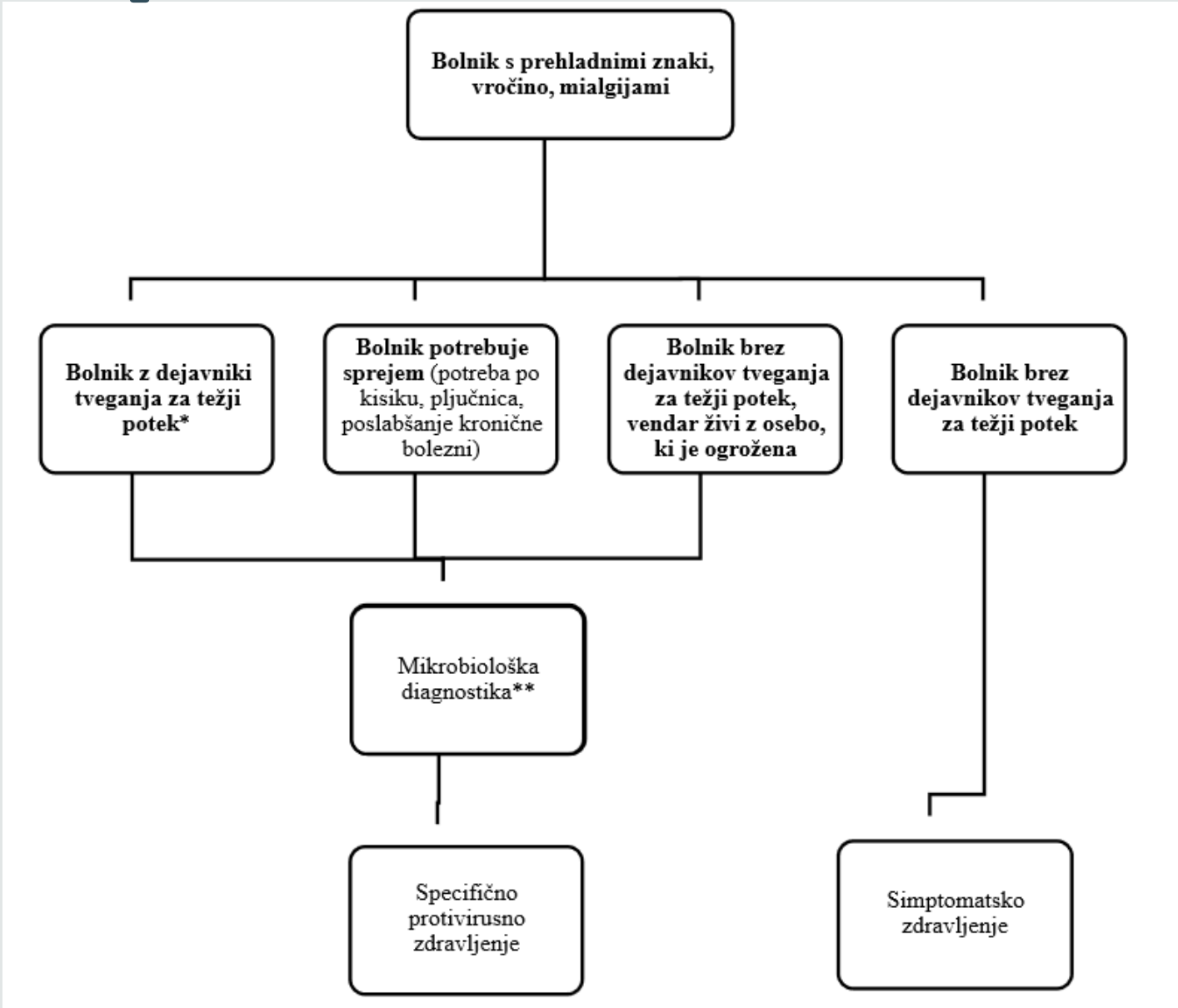


Trebušni tifus

Pomisli, če visoki vnetni kazalniki

→ odvzem HK

Bolnik z vročino, bicitopenijo in respiratorno simptomatiko¹



* vse vrste imunske pomanjkljivosti, ledvične, pljučne in kronične srčne bolezni, v primeru gripe: starost >65 let, nosečnice, porodnice 2 tedna po porodu, stanovalci socialno-varstvenih zavodov, BMI ≥ 40.

** hitri antigenski test na gripo A in B, RSV in SARS-CoV-2 (v času sezone) oz. SARS-CoV-2 → če negativen, opravimo še

¹ Vidmar Vovko D, Pezdirec M, Seme K, Petrovec M. Diagnostični algoritmi pri okužbah zgornjih dihal. Zbornik predavanj s panel: hematološki bolniki, bolniki

Predlog diagnostičnega algoritma bolnika z vročino in bicitopenijo

