

mají obecně velmi široké spektrum možných příčin, pozornost klinika by však měla upoutat zejména kombinace hyponatremie a hyperkalcémie vyskytující se např. u adrenální insuficience, která byla popsána mezi vzácnějšími příčinami FUO (2). Samotná hyponatremie může být důsledkem nepřiměřené produkce antidiuretického hormonu (ADH) neuroendokrinními nádory, dále při zánětlivých a nádorových onemocněních plic či mozku. Účinek ADH může zvyšovat také celá řada léků (zejm. antidepressiva, antipsychotika a antiepileptika). Hyperkalcémie může být paraneoplastickým projevem některých nádorů, přímým následkem infiltrace kostní dřevě nádorovým onemocněním nebo může doprovázet granulomatózní onemocnění (sarkoidóza) (34). Dvě nejčastější endokrinní poruchy způsobující FUO jsou subakutní thyreoiditida a hyperthyroidismus (12). V případě subklinické thyreoiditidy mohou k diagnóze napomoci i mírné odchylky hormonů štítné žlázy a TSH.

Hodnota sedimentace erytrocytů (ESR z angl. *erythrocyte sedimentation rate*) udává rychlost klesání červených krvinek ve vzorku nesrážlivé krve a je ovlivněna koncentrací sérových proteinů a vybraných reaktantů akutní fáze, zejména fibrinogenu a gama-globulinů. Hodnoty ESR je potřeba korigovat na věk a pohlaví pacienta či hodnotu hemoglobinu (urychlení sedimentace u pacientů s anémií). Výraznější elevace ESR (> 100 mm/hod.) doprovází hemato-onkologická a vybraná nádorová onemocnění (karcinom ledviny, chronická lymfocytární leukemie, Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom...), obrovskobuněčnou arteriitidu, revmatickou polymyalgii a další revmatologická onemocnění (35).

C-reaktivní protein (CRP) je syntetizován v játrech po stimulaci prozánětlivými cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α). Přestože vyšetření CRP bývá v rutinní klinické praxi často užíváno k odlišení bakteriální a ne bakteriální infekce, musíme si uvědomit, že přesná cut-off hodnota není stanovena, jelikož i některé nekomplikované virové infekce mohou být doprovázeny významnou elevací CRP (nad 100 mg/l). Naopak lokalizované infekce či infekce vyvolané atypickými nebo intracelulárními bakteriemi mohou vést pouze k mírnému zvýšení CRP (do 100 mg/l) (36). K signifikantnímu vzestupu CRP dochází i u vybraných systémových onemocnění pojiva (s výjimkou SLE a příbuzných syndromů), nádorových, hemato-onkologických onemocnění či u polékových reakcí (37).

Role prokalcitoninu (PCT) v diferenciální diagnostice FUO je zatím spíše kontroverzní. Obecně lze uvést, že signifikantní elevace (nad 5 μ g/l) obvykle svědčí pro bakteriální infekce doprovázené systémovou zánětlivou odpovědí. Naopak u virových, atypických či lokalizovaných bakteriálních infekcí, neinfekčních zánětlivých nebo nádorových onemocnění bývají hodnoty obvykle normální či pouze mírně zvýšené. K elevaci prokalcitoninu může dojít i u pacientů s renální insuficiencí a při paraneoplastické produkci u medulárního karcinomu či malobuněčného karcinomu plic (37).

Laktátdehydrogenáza (LDH) je cytoplazmatický enzym, jehož tkáňové koncentrace mnohonásobně převyšují sérové hodnoty, proto i minimální tkáňové poškození vede ke zvýšení sérové aktivity LDH. Jedná se o nespecifický, ale velmi citlivý marker buněčného rozpadu (především hepatocytů, svalových a krevních buněk). Ve většině případů akutního zvýšení hodnot LDH jsou přítomny jasné klinické známky poškození určitého orgánu či tkáně (např. akutní infarktu myokardu, hemolytická anémie). U chronických onemocnění lze LDH použít jako nespecifický

tumorový marker, jehož zvýšení doprovází celou řadu solidních nádorů (např. kolorektální karcinom, melanom, bronchogenní karcinom či karcinom prostaty) a hemato-onkologických onemocnění (zejm. lymfomů). Ke zvýšení LDH však mohou vést i infekční či revmatologická onemocnění, zejména pokud jsou spojena s poškozením jater či svalů (38).

Molekula beta-2-mikroglobulinu (B2M) tvoří lehký řetězec hlavního histokompatibilního komplexu I (MHC I) exprimovaného na povrchu všech jaderných buněk. Hlavní funkcí tohoto systému je prezentace antigenů cytotoxickým T-lymfocytům. Ke zvýšení sérové koncentrace B2M dochází při aktivaci buněčné imunity, při některých hemato-onkologických onemocněních či následkem snížené glomerulární filtrace při chorobách ledvin. Z tohoto plyne, že při renální insuficienci je interpretace hodnoty B2M obtížná. B2M se běžně užívá ke sledování dynamiky vývoje a efektu léčby lymfomů. Elevace B2M ovšem není specifická pro lymfoproliferativní onemocnění, neboť doprovází také virové infekce (zejména CMV, HIV), idiopatické střevní záněty, vyskytuje se ale i u sarkoidózy a revmatologických onemocnění (39).

Ferritin je protein sloužící k intracelulárnímu skladování železa v organismu. Jeho syntéza probíhá v orgánech retikuloendoteliálního systému a je stimulována přísunem železa, prozánětlivými cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α), oxidačním stresem a růstovými faktory (40). Zvýšení sérových koncentrací ferritinu doprovází akutní a chronické zánětlivé stavy nebo malignity. Výrazná elevace sérového ferritinu (v řadu několika tisíc μ g/l) doprovází Stillovou chorobu v dospělosti, juvenilní idiopatickou artritidu a hemofagocytující lymfohistiocytózu, a dokonce patří mezi diagnostická kritéria těchto onemocnění (17, 37). U osob ve věku nad 50 let však daleko častěji doprovází lymfomy, leukemie, mnohočetný myelom a karcinomy solidních orgánů. Z infekčních onemocnění bývají spojeny s elevací ferritinu zejména mimoplicní tuberkulóza, virové nákazy (HIV, EBV, CMV) nebo ehrlichioza (10). Hodnoty ferritinu je nutno interpretovat velmi obezřetně u pacientů po opakovaných krevních transfúzích.

Elektroforéza sérových bílkovin je nespecifické, avšak poměrně finančně nenáročné screeningové vyšetření, které může být přínosné k zúžení spektra potenciálních diagnóz a nasměrování dalšího diagnostického postupu (10). U zánětlivých onemocnění dochází k nárůstu α 1 i α 2 frakcí tvořených reaktanty akutní fáze (α 1- antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin). S přechodem onemocnění do chronicity dochází ke snížení frakce albuminu a ke zvýšení intenzity zóny γ s obrazem polyklonální gamapatie. Monoklonální gamapatii odpovídá homogenní vrchol kdekoliv v oblasti β až γ (41).

Mezi základní imunologická vyšetření patří vyšetření hladin jednotlivých tříd imunoglobulinů, autoprotilátek a složek komplementu. Hypergamaglobulinemie se vyskytuje u infekčních systémových zánětlivých onemocnění, chronických jaterních chorob a monoklonální gamapatie. Chronické infekce sliznic zažívacího či respiračního traktu a idiopatické střevní záněty bývají asociovány se zvýšením hladin IgA. Snížené hladiny imunoglobulinu všech tříd mohou být důsledkem ztrát proteinů (nefrotický syndrom, protein ztrácející enteropatie). Hypogamaglobulinemie je dále zjišťována při dysfunkci plazmatických buněk (tzv. „imunologické parézy“) u hemato-onkologických onemocnění či sekundárně po imunochemoterapii s dlouhodobě lymfopenizujícím účinkem (40, 42, 43).