

KOULUIKÄISEN EPÄSELVÄ, PITKITTYNyt KUUME

Tuomas Alasaarela
Syventävien opintojen tutkielma
Lastentautien klinikka
Oulun yliopisto
Huhtikuu 2014
Dosentti Marjo Renko, dosentti Terhi
Tapiainen

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Alasaarela, Tuomas:
Syventävien opintojen tutkielma:

Kouluikäisen pitkittynyt, epäselvä kuume
19 sivua

Kuume on hyödyllinen fysiologinen mekanismi taistelussa infektioita vastaan. Vaikka kuume aiheuttaa pelkoa, ei ole näyttöä siitä, että kuume sinällään olisi millään tavoin haitallista. Kuumetta aiheuttava tekijä ei aina tule tavanomaisin tutkimuksin esille. Epäselvä kuume on klassisesti määritelty yli 3 viikkoa kestäväksi kuumeiluksi, jonka syy ei selviä tutkimuksin viikon kuluessa. Kirjallisuudessa määritelmän rajat kuitenkin vaihtelevat lasten kohdalla. Lasten epäselvän kuumeen taustalta on löydetty eri potilassarjoissa yli 200 syytä, joista infektiot ovat selvästi yleisimpiä. Epäselvän kuumeen huonosti tunnettu muoto on pitkittynyt, yleensä matalatasoinen tai vaihteleva kuumeilu. Se on tyypillisimmillään kouluikäisten sairaus, ja siinä on samoja piirteitä kuin kroonisessa väsymysoireyhtymässä.

Tässä tutkimuksessa kuvataan kouluikäisten epäselvän, pitkittyneen kuumeen ilmaantuvuutta, taudinkuvaa, löydöksiä ja ennustetta sairauskertomustekstien perusteella. Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli yli 8 viikkoa kestänyt kuumeilu. Mukaan hyväksyttiin myös matalammin kuumeilleet, jos kuumeeseen liittyi muita oireita.

Oulun yliopistollisen sairaalan lasten ja nuorten infektiopoliklinikalla kävi vuosina 2003-2012 yhteensä 38 pitkittyneestä kuumeilusta kärsivää yleensä kouluikäistä potilasta. Potilaiden ikä oli keskimäärin 11 vuotta ja noin 60% oli poikia. Lähes 70% yhdisti oireilun alun infektiioon – pääosin tavanomaiseen hengitystieinfektioon. Tilaan liittyi väsymystä, päänsärkyä, nivelkipua ja vatsakipua. Muutamilla oli myös kurkkukipua ja depressiivisyyttä. Vain yhdellä todettiin taustalta systeemitauti, juveniili reuma. Oireilu oli varsin invalidisoivaa ja koulupoissaoloja oli runsaasti. Oireet kestivät keskimäärin 7,7 kuukautta mediaanin asettuessa 6,3 kuukauteen. Seurannassa vain kahdella oireilu uusiutui, muuten kaikki tervehtyivät. Ennuste oli oireiden vaikeudesta huolimatta erinomainen. Laboratorio- ja kuvantamistutkimuksista ei tarvittu kuin aivan tavanomaisimpia. Huolellinen paneutuminen potilaan tilanteeseen, perusteellinen tutkiminen ja informointi olivat hoidon kulmakiviä.

Avainsanat: Epäselvä kuume, pitkittynyt kuumeilu, deconditioning, krooninen väsymysoireyhtymä

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	1
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA	1
2.1. LAPSEN KUUME.....	1
2.1.1. LAPSEN EPÄSELVÄ KUUME.....	2
2.1.2. PITKITTYNUT KUUMEILU.....	4
2.2. KROONINEN VÄSYMYSOIREYHTYMÄ	4
2.2.1. AIKUISTEN KROONINEN VÄSYMYSOIREYHTYMÄ.....	5
2.2.2. LASTEN JA NUORTEN KROONINEN VÄSYMYSOIREYHTYMÄ	6
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	8
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT.....	8
5. TULOKSET.....	9
6. POHDINTA.....	13
7. VIITTEET.....	16

1. Johdanto

OYS:n Lasten- ja nuorten infektio- ja poliklinikalla on viime vuosina hoidettu enenevässä määrin pitkittyneitä kuumeilijoita. Kyseessä on ensisijaisesti kouluikäisten varsin hankala oireilu, joka aiheuttaa paljon poissaoloja koulusta ja vaatii erikoissairaanhoidon arviota. Tyypillisellä potilaalla esiintyy yleensä kuukausia kestävä epäseltävää lämmön nousua, johon liittyy usein väsymys sekä mahdollisesti muita liittännäisoreita kuten päänsärkyä, nivelkipua, kurkkukipua ja joskus myös depressiota. Näiden potilaiden oireissa on paljon samoja piirteitä krooniseen väsymysoireyhtymän (KVO) kanssa.

Lapsen pitkittyneestä kuumeilusta on tarjolla vähän kirjallisuutta. Vähätkin keskittyvät KVO:ään, eikä kuumeilu ole niissä merkittävässä roolissa. Tässä sairauskertomusmerkintöihin perustuvassa potilassarjan kuvauksessa syvennytään lasten ja nuorten pitkittyneen kuumeilun ilmaantuvuuteen, oirekuvaan ja ennusteeseen.

2. Tutkimuksen teoreettinen tausta

2.1. Lapsen kuume

Kuumeinen infektio on lapsilla varsin tavallinen; niitä on arvioitu olevan Suomessa noin 2,5 miljoonaa vuodessa (Kouvalainen 2001). Kuumeen aiheuttaja on useimmiten selvitetävissä yksinkertaisten tutkimusten avulla. Kuumeen rajana lapsella pidetään yleisesti 38 asteen rektaalista tai sentraalista lämpötilaa. On kuitenkin huomattava, että lapsilla esiintyy normaalistikin lämpöilyä iltaisin sekä fyysisen rasituksen yhteydessä (Ruuskanen ym. 2009).

Hypotalamuksen lämmönsäätelykeskus vastaa elimistön lämpötilasta (Renko 2008). Tiedetään, että fagosytoivien solujen erittämät sytokiinit, kuten IL-1, IL-6 ja TNF- α , vaikuttavat lämmönsäätelykeskuksessa aiheuttaen kuumeen. Kuume on hyödyllinen fysiologinen mekanismi taistelussa infektioita vastaan (Sullivan ja Farrar 2011). Se hidastaa bakteerien ja virusten kasvua ja lisääntymistä, kiihdyttää neutrofiilien tuotantoa ja

lymfosyyttien proliferaatiota sekä tukee elimistön akuutin vaiheen tulehdusreaktiota.

Lapsen kuume aiheuttaa pelkoa sekä vanhemmissa että hoitohenkilökunnassa (Sullivan ja Farrar 2011). Ei ole kuitenkaan näyttöä, että kuume olisi millään tavoin haitallista – toisin kuin lämpöhalvaus, joka on elimistön homeostaasin häiriö eikä ole lämmönsäätelykeskuksen hallinnoima lämpötason nosto kuten kuume. Kuumetta voidaan alentaa lapsen voinnin kohentamiseksi, mutta normaalin lämpötilan tavoittelu ei ole muuten perusteltua. Poikkeuksena voidaan pitää sellaista kriittistä tilaa, jossa kuumeen kiihdyttämä metabolia uhkaa jo kokonaiskapasiteettia. Muiden oireiden huomioiminen ja riittävästä nesteytyksestä huolehtiminen onkin tärkeämpää kuin kuumeen mittaaminen sairaalta lapselta.

2.1.1. Lapsen epäselvä kuume

Petersdorf ja Beeson määrittelivät epäselvän kuumeen (FUO eli fever of unknown origin) vuonna 1961: yli 3 viikkoa kestävä yhtäjaksoinen kuumeilu (≥ 38.3 °C), jonka syy ei selviä tutkimuksin viikon kuluessa. Lasten kohdalla epäselvän kuumeen määritelmiä on kirjallisuudessa useita, esimerkiksi 1) kuume ≥ 38.3 °C yli 5 vuorokautta ilman paikallisia merkkejä tai muita oireita (Brewis 1965), 2) kuume kotona ≥ 3 viikkoa ilman tutkimuksia (McClung 1972) ja 3) kuume ≥ 38.0 °C 2 kertaa viikossa vähintään kolmen viikon ajan (Steele 1991).

Epäselvän kuumeen taustalta on löydetty potilassarjoissa yli 200 syytä. Etiologia on riippuvainen alueen maantieteellisestä sijainnista, taloudellisesta tilanteesta ja käytössä olevista diagnostisista menetelmistä. Tuoreen katsauksen (Chow ja Robinson 2011) mukaan infektiosairaus oli selvästi yleisin löydös (51%). Kollageenisairaudet ja vaskuliitit selittivät 9 %, maligniteetit 6 %, muu ei-infektiivösi syy 11% epäselvistä kuumeista. Syy jäi kokonaan epäselväksi 23 % tapauksista, mutta kehittyneissä maissa osuus oli suurempi eli 31%. Kehittyneissä maissa infektiosairauksien osuus on pienempi. Infektiosairauksista bakteeri-infektioiden osuus oli 58 % globaalisti. Virusinfektioiden osuus oli pieni: vain 7 % kaikista infektioista. Epstein-Barr –viruksen (EBV) osuus kaikista virusinfektioista oli yli puolet (Taulukko 1). Parasiitit (10 %) ovat kehittyvien maiden ongelma ja leishmaniaasi näistä selvästi yleisin.

Taulukko 1. Yleisimmät infektiot epäselvän kuumeen taustalla kehittyneissä maissa (Chow ja Robinson 2011).

Infektio	Osuus
EBV	11%
Osteomyeliitti	9%
Tuberkuloosi	8%
Virtsatieinfektio	8%
Epäspesifinen virusinfektio	6%
Pneumonia	6%

Chow ja Robinsonin katsauksessa kollageenisairauksista suurin osa oli juveniilia artriittia; toiseksi yleisin oli SLE (Taulukko 2). Maligniteeteista vajaa puolet oli leukemiaa, kun lymfooman osuus oli noin yksi kuudesta. Muista syistä on huomioitava kehittyneissä maissa erityisesti tulehdukselliset suolistosairaudet ja autoimmuunisairaudet. (Chow ja Robinson 2011)

Taulukko 2. Yleisimmät kollageenisairaudet ja maligniteetit sekä niiden osuus epäselvän kuumeen taustalla (Chow ja Robinson 2011)

Diagnoosi	Osuus
Juveniili reuma	5,5%
SLE	1,3%
Leukemia	2,5%
Lymfooma	1,0%

Epäselvän kuumeen diagnostiikka pohjautuu anamneesiin (Renko 2008). Anamneesissa on huomioitava erityisesti kuumeen luonne, suolisto-oireet, laihtuminen sekä tuki- ja liikuntaelinoireet. Infektiolle altistavat kontaktit ja matkustusanamneesi on selvitettävä. Statuksessa painotetaan yleisvointia. Tutkimuksista suositeltavia ovat ensi vaiheessa täydellinen verenkuva, CRP, lasko, veriviljely, virtsanäyte ja -viljely, EBV- ja CMV-serologia, tuberkuliinikoe, thorax-rtg ja ulosteen bakteeriviljely. Täydellistä verenkuva ja tulehdusarvoja lukuun ottamatta laboratoriotutkimukset eivät useinkaan tuo lisäarvoa.

Epäselvän kuumeen taustalta löytyy harvoin spesifinen sairaus, jos kuume on vaihtelevaa tai matalaa ja samanaikaisesti lasko ja verenkuvat ovat normaalit.

2.1.2. Pitkittynyt kuumeilu

Kaikki epäselvät kuumeilijat, etenkin kun oire pitkittyy, eivät täytä epäselvän kuumeen kriteerejä (Tolan 2010). Pitkittynyt, epäselvä kuumeilu (Pseudo-FUO) tarkoittaa tilaa, jossa kuume kestää pitempään kuin tiedossa olevassa taudissa on oletettavissa (esimerkiksi yli kymmenen päivää ylähengitysteiden virusinfektiossa) (Long 2005). Sillä kuvataan myös sairautta, jossa kuume alkaa tavanomaista korkeampana, mutta ajan kuluessa muuttuu matalaasteiseksi lämpöilyksi ja siihen liittyy epämääräisiä oireita (Tolan 2010). Oireiluun liittyy usein myös uusia korkeampikuumeisia tauteja, jotka lisäävät huolta pitkittyneen tilan haitallisuudesta.

Pitkittynyttä, epäselvää kuumeiluoireilua on kuvailtu englanninkielisessä kirjallisuudessa myös termillä ”deconditioning” (Long 2005). Tässä yhteydessä sillä ei tarkoiteta lihasten inaktiivisuudesta johtuvaa fyysistä rappeutumista, vaan se on kuumeilusta alkava sairastamisen lamaannuttava kierre. Deconditioning-oireilulle tyypillistä on sairautta edeltävä suorittamisen kulttuuri, jossa odotukset lasta tai nuorta kohtaan ovat myös ulkopuolelta kovat. Potilas kykenee määrittämään sairauden alun hyvin tarkasti. Oireita voi olla paljon, mutta ne ovat epämääräisiä. Vanhempien huomio sairautta kohtaan on runsasta. Väsymys tai pelko väsymyksestä tai muista oireista estää koulunkäynnin ja rajoittaa sosiaalista elämää. Fyysinen ja neurologinen status ovat normaaleja, eikä laboratoriotutkimuksista löydy poikkeavaa.

2.2. Krooninen väsymysoireyhtymä

Pitkittyneistä kuumeilijoista osa täyttää kroonisen väsymysoireyhtymän kriteerit, joten kyseessä on mahdollisesti kroonisen väsymysoireyhtymän variantti (Sherman ja Sood 2012). Sarah Longin mukaan nämä on kuitenkin erotettava toisistaan, ja Long pitää KVO:n diagnosoimista kuumeilun vuoksi epäedullisena lapsipotilaan kannalta (Long 2005). On huomattava, että KVO:ssa aikuispotilailla kuumetta ei läheskään aina raportoida. Krooninen väsymysoireyhtymä -nimitys on kriteereineen otettu käyttöön vuonna 1988 ja kriteereitä on tarkennettu vuonna 1994 (Fukuda ym.) (Taulukko 3). Väsymys on KVO:n tärkein oire, ja sen

tulee kestää 6 kuukautta täyttääkseen kriteerit. Osalla oireisto puhkeaa yllättäen esimerkiksi infektion jälkeen, toisilla taas hitaasti pidemmän ajan kuluessa.

Taulukko 3. Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiset kriteerit (Fukuda ym 1994).

A. Pääkriteerit

- 1) Vaikea väsymys, joka on jatkuvaa tai uusiutuvaa ja on kestänyt yli kuusi kuukautta
- 2) Väsymys ei johdu somaattisesta tai psykiatrisesta sairaudesta

B. Neljä tai useampia seuraavista on esiintynyt vähintään kuuden kuukauden aikana eikä niitä ole esiintynyt ennen väsymystä

- 1) Heikentynyt muisti
- 2) Kurkkukipu
- 3) Aristavat kaula- tai kainaloimusolmukkeet
- 4) Lihaskipu
- 5) Kivut useissa nivelissä
- 6) Uudentyyppinen päänsärky
- 7) Virkistämätön tai katkonainen uni
- 8) Rasituksenjälkeinen uupumus, joka kestää yli 24 h

2.2.1. Aikuisten krooninen väsymysoireyhtymä

Kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyys koko väestössä on 0,007-2,8 % (Afari ja Buchwald 2003). Naisilla oireyhtymä on yleisempi kuin miehillä (2-4:1). Vähemmistöillä ja vähän koulutetuilla sitä on todettu myös keskimääräistä enemmän (Evengård ja Klimas 2002). Useimmin KVO diagnosoidaan 30-40 -vuotiailla, mutta sitä tavataan myös lapsilla ja nuorilla. KVO:n diagnostiikka perustuu haastatteluun ja muiden syiden poissulkuun. Oireyhtymälle tyypillisiä status- tai laboratoriolöydöksiä ei ole tiedossa. KVO on joidenkin asiantuntijoiden mukaan vahvasti alidiagnosoitu: arviolta vain n. 15 % saa diagnoosin ja näistä alle puolet on lääkärin hoidossa (Solomon ja Reeves 2004). Akuutisti esimerkiksi infektion jälkeen alkaneet kattavat suurimman osan diagnosoiduista.

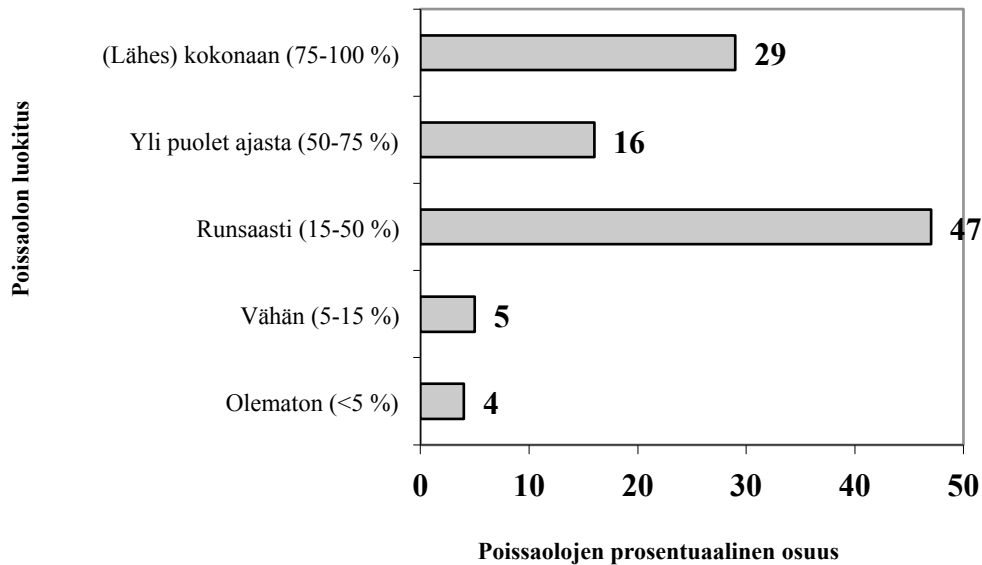
KVO:n erotusdiagnoositiikassa, erityisesti aikuisilla, on huomioitava väsymystä aiheuttavat ns.

toiminnalliset somaattiset sairaudet, kuten fibromyalgia ja ärtyvän suolen oireyhtymä. Toisaalta nämä tilat myös kasautuvat samoille potilaille, sillä KVO-potilaista 35-70 % sairastaa fibromyalgiaa (Afari ja Buchwald 2003). Myös psykiatriset häiriöt ovat yleisiä; on raportoitu, että 45-82 %:lla KVO-potilaista on masennushäiriö, ahdistuneisuutta, paniikkihäiriö, julkisten paikkojen pelkoa tai somatisaatiohäiriö. Näistä masennus on yleisin, ja sitä tavataan erityisesti potilasryhmässä, jossa KVO kehittyy hitaasti.

2.2.2. Lasten ja nuorten krooninen väsymysoireyhtymä

Kroonisen väsymysoireyhtymän vallitsevuus lapsilla ja nuorilla on ollut eri väestötutkimuksissa 0,1-1,3% (Nijhof ym. 2011). Lapsilla ja nuorilla esiintyy lämpöilyn ja väsymyksen lisäksi samoin kuin aikuisilla kurkkukipua, kaulan tai kainaloiden imusolmukkeiden arkuutta, lihas- ja nivelkipua, päänsärkyä, muisti- ja oppimisvaikeuksia (Renko 2008). Tutkimusten mukaan myös verenpaine on matalampi, iho venyvämpi ja valtimot jäykempiä kuin terveillä kontrolleilla. Masennus, ahdistuneisuus ja huono itsetunto liittyvät osalla taudinkuvaan.

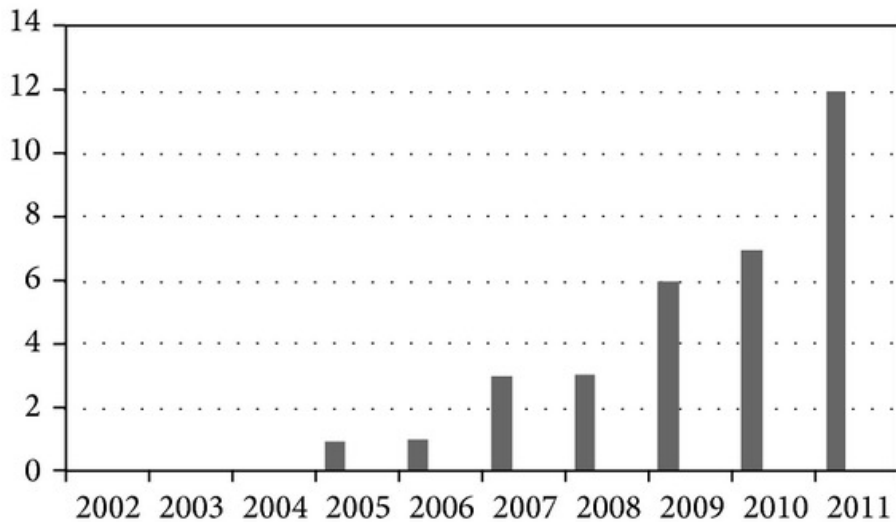
Väsymys ja fyysisen toimintakyvyn alenema on nuorilla huomattavan vaikea. Koulupoissaoloja on runsaasti. Hollantilaisessa aineistossa (n=81) lähes 90% nuorista oli ollut pois kouluopetuksesta vähintään 15%, ja 30% lähes kokonaan tai kokonaan viimeisen kuuden kuukauden aikana (Kuvaaja 1). (Nijhof ym. 2011)



Kuvaaja 1. Kroonisen väsymysoireyhtymän vaikutus nuorten koulunkäyntiin (Nijhof ym. 2011).

Samassa aineistossa oireet alkoivat keskimäärin 15 vuoden iässä (Nijhof ym. 2011). Tyttöjen osuus oli 85 %. Kahdessa tapauksessa kolmesta oireilu alkoi vähitellen ja yksi viidestä infektion jälkeen. Etiologia on kuitenkin verrattain epäselvä ja monitekijäinen. Eri tutkimuksissa 15 - 90 % nuorista tunnistaa laukaisevan tekijän, joka on useimmiten infektio (Katz ja Jason 2013). Aikuisilla niiden potilaiden osuus, jotka tunnistavat infektion laukaisevaksi tekijäksi, on pienempi. Laukaiseva tekijä ei kuitenkaan välttämättä aiheuta väsymysoireyhtymää. Taustalla on epäilty muun muassa psyykkisesti kuormittavia tapahtumia, ja näyttöä aiheesta on saatu tutkimalla kielteisten elämäntapahtumien ajoittumista KVO:n laukeamiseen (Theorell ym. 1999).

Vastikään tehdyssä norjalaisessa tutkimuksessa infektion jälkeiset väsymysoireyhtymät lisääntyivät voimakkaasti viime vuosina (Elgen ym. 2013) (Kuvaaja 2). Tässä aineistossa väsymysoireyhtymän diagnoosiin riitti vähintään kolme kuukautta kestänyt oireilu. Mielenkiintoisesti sukupuolijakauma oli muihin tutkimuksiin verrattuna poikkeava: 16 poikaa 27 potilaan aineistossa (59 %).



Kuvaaja 2. Infektion jälkeisen väsymysoireyhtymän ilmaantuvuus tapausmäärinä norjalaisessa keskuksessa vuosina 2002–2011 (Elgen ym. 2013).

3. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimusongelmat

Oulun yliopistollisen sairaalan lasten ja nuorten infektio-poliklinikalle lähetettyjen epäselvästä, pitkittyneestä kuumeilusta kärsivien lasten ja nuorten määrä on viime vuosina tuntunut lisääntyvän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kuvata tämän oireilun ilmaantuvuutta, taudinkuvaa, löydöksiä ja ennustetta.

4. Tutkimusaineisto ja tutkimusmenetelmät

Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus, jossa haettiin sairauskertomusarkistosta epäselvän kuumeilun (R50.9), virusinfektiota seuraavan väsymysoireyhtymän (G93.3) ja väsymyksen (R53.0) vuoksi lasten ja nuorten infektio-poliklinikalla käyneet potilaat vuosilta 2003–2012. Näistä tutkimukseen otettiin mukaan yli 8 viikkoa oireilleet potilaat. Erityisiä kuumerajoja ei käytetty ja aineistoon hyväksyttiin myös ne lapset ja nuoret, joilla alhaisempaan lämpöilyyn liittyi muita oireita. KVO:n kriteerejä ei käytetty.

Sairauskertomuksista haettiin potilaiden ikä, sukupuoli, muut sairaudet, kuumeilun alkuaikaa, etiologia tai sen epäily, kuumeilun kesto, muut oireet, sairauspoissaolot ja tehdyt tutkimukset

vuoden 2013 loppuun mennessä. Laboratorioarvot kerättiin ensimmäisistä poliklinikalla otetuista verikokeista. Virusserologiassa ja spesifisissä jatkotutkimuksissa käytettiin myös muita saatavilla olevia arvoja.

5. Tulokset

Yhteensä 38 potilasta täytti sisäänottokriteerit. Aineistoon valikoiduista yhdellä oli aiemmin todettu krooninen sairaus (Crohnin tauti), joka voisi selittää kuumeilua. Yhdellä todettiin seuranta-aikana varmistunut juveniili polyartriitti, ja kahdella epäiltiin systeemitautia (lastenreuma ja sidekudostauti), joista kumpikaan ei varmistunut seuranta-aikana. Neljällä oli ennestään astma-diagnoosi, ja yhdellä todettiin uusi astma. Yhdellä oli ennestään krooninen otitiitti, joka oli kuitenkin oireeton kuumeilun alkaessa. Yhtään potilasta ei arvioitu kroonisen väsymysoireyhtymän kriteerien mukaan infektio-poliklinikalla. Koko aineistossa n. 60 % (23) oli poikia. Ikä oireiden alussa oli keskimäärin 11 vuotta, ja nuorin oli noin 4-vuotias ja vanhin 16-vuotias.

Yhteensä 24 potilaalla (63%) oli maininta tai epäily infektiosta laukaisevana tekijänä, mutta näistä vain osa oli todettu lääkärin vastaanotolla. Valtaosalla (14/24) näistä infektio oli ollut tavallinen ylähengitystieinfektio. Lisäksi kahdella oireilu alkoi yskäepisodista ja kolmella epäiltiin kliinisesti tuoretta mononukleosia ja samoin kolmella mykoplasmaa. Yksi oli sairastanut pneumonian. Yhden oireet sopivat Herpes simplex -viruksen aiheuttamiksi. Kaksi yhdisti oireiden alun Pandemrix®-influenssarokotteeseen. Yhteensä kolmen potilaan kohdalla vanhemmat epäilivät joko kodin tai koulun sisäilmaongelmaa oireiden takana.

Kuumeiluun liittyi lähes kaikilla liitännäisoireita. Näistä tärkein oli aiemmasta poikkeava fyysinen väsymys, joka liittyi lämmön nousuun. Tästä kärsi yhteensä 29 potilasta (76%) (Taulukko 4). Päänsärkyä oli puolella. Nivelkipu oli kolmanneksi yleisin liitännäisoire. Vain joka kymmenennellä kuvattiin depressiivisiä oireita. Yhteensä kuusi lasta (16%) ohjattiin lastenpsykiatriin arvioon.

Taulukko 4. Liitännäisoireet 38:lla pitkittyneestä kuumeilusta kärsivällä lapsella tai nuorella.

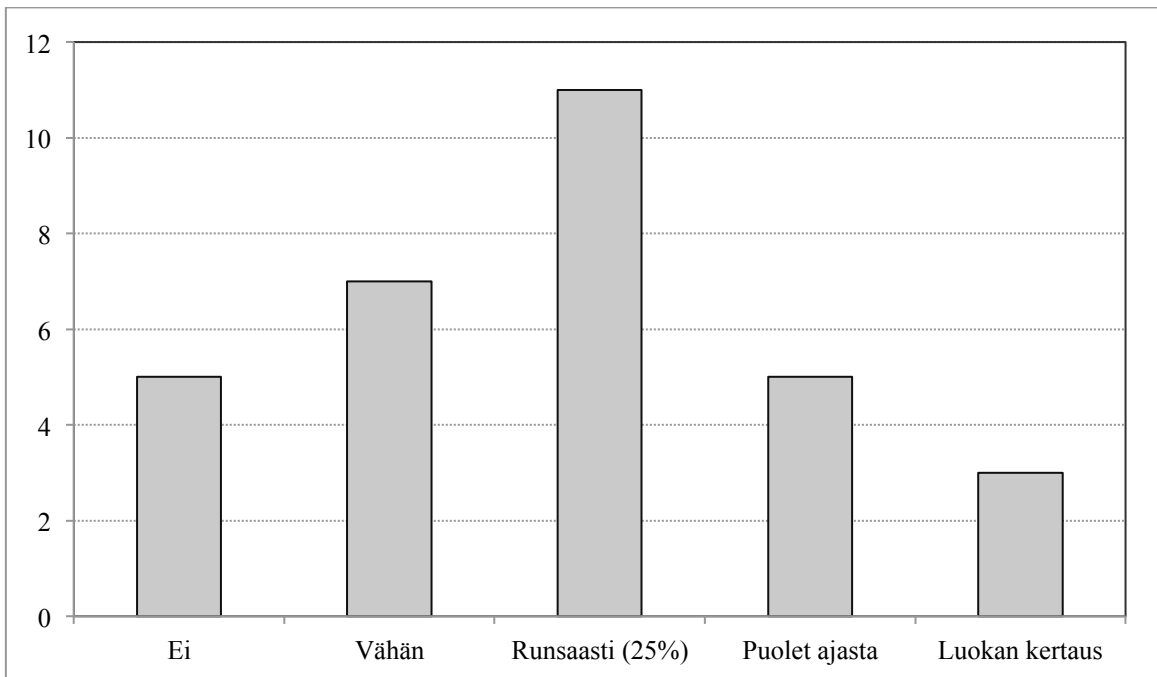
Oire	N	%
Fyysinen väsymys	29	76%
Päänsärky	19	50%
Nivelkipu	12	32%
Vatsakipu	10	26%
Kurkkukipu	6	16%
Depressiivisyys	4	10%

Kliinisessä tutkimuksessa harvalta löytyi poikkeavuuksia. Statuksessa neljällä oli lymfadenopatiaa ja yhdellä lonkan jäykkyyttä. Thorax-kuva oli otettu 32:lla tapauksista, ja näistä kolmella oli poikkeava löydös (kahdella hilusadenopatiaa sekä yhdellä tulehdusinfiltraattia). Vatsan ultraääni tutkimus oli tehty 26:lla ja yhdeltä löytyi mesenteriaalista lymfadenopatiaa, joka hävisi seurannassa. Verenkuvassa ja tulehdusarvoissa poikkeavuuksia ei juuri ollut (Taulukko 5). Muita laboratoriokokeita ei otettu säännönmukaisesti vaan enemmän kohdistetusti. Esimerkiksi EBV- ja mykoplasma-aineet otettiin noin puolella tapauksista. Komplementin lektiinitien toiminnan puutos löydettiin kahdelta ja alentunut toiminta vastaavasti yhdeltä. Sidekudostauteihin viittaava S-ANAAb oli yli 160 kahdella tapauksista; varsinaisia sidekudostauteja ei kuitenkaan diagnosoitu.

Taulukko 5. Laboratoriopoikkeavuudet 38:lla pitkittyneestä kuumeilusta kärsivällä lapsella tai nuorella.

Poikkeava laboratoriolöydös	N	%
Eosinofilia	2	5%
Neutropenia (ohimenevä)	1	3%
Lasko > 10	4	11%
CPR > 8	2	5%
EBV	7	18%
Mykoplasma	7	18%
Borrelia-IgM	1	3%
S-CH100L puutos/alentunut toiminta	3	8%
S-ANAAb > 160	2	5%

Pitkittynyt kuumeilu liitännäisoireineen aiheutti runsaasti koulupoissaoloja (Kuvaaja 3). Viidessä tapauksessa potilasasiakirjoissa ei ollut lainkaan mainintaa poissaoloista. Neljällä oireilu ei vaikuttanut koulunkäyntiin ja viidellä poissaoloja oli vähän. Kuitenkin selvästi yli puolella oli runsaasti poissaoloja: 11 tapausta noin 25 % ajasta, 4:llä noin puolet ajasta ja 3 joutui kertaamaan luokan.



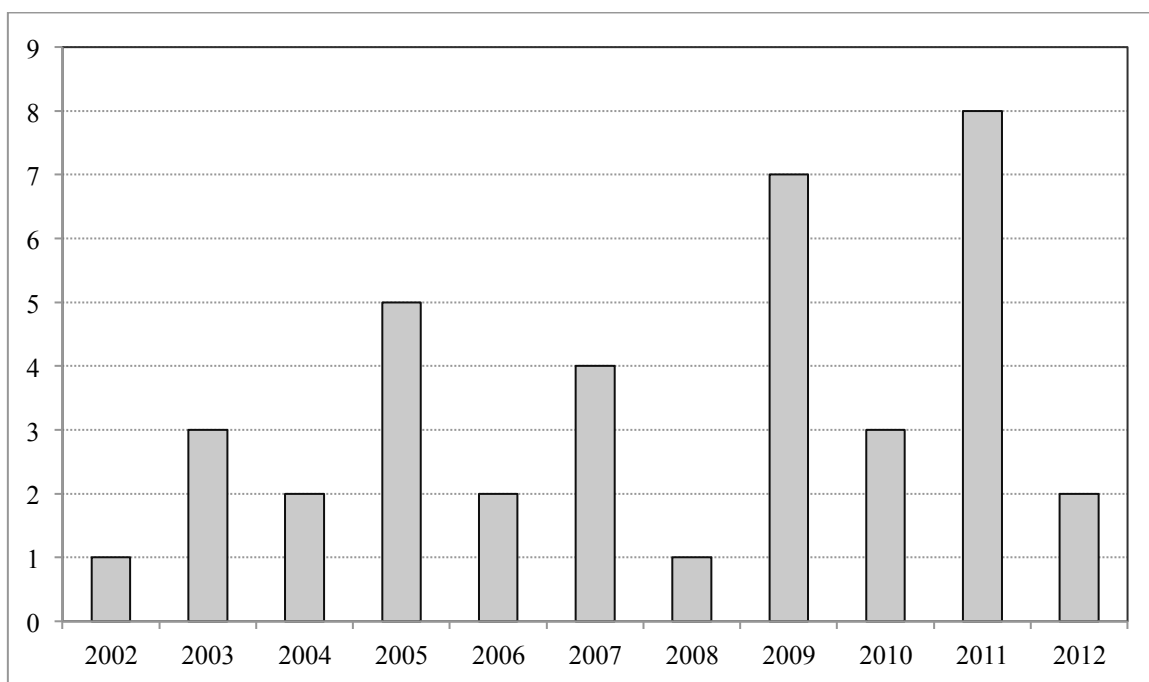
Kuvaaja 3. Pitkittyneen kuumeilun aiheuttama poissaolo

Pitkittyneellä kuumeilulla oli aineistossa hyvä ennuste. Oireilu kesti keskimäärin 7,7 kuukautta mediaanin asettuessa 6,3 kuukauteen. Vaihteluväli oli kahdeksasta viikosta kahteen vuoteen. Kuumeilun kesto jäi alle kolmen kuukauden 18 prosentilla. Kuuden kuukauden kohdalla kuumeilu oli loppunut 42 prosentilla ja vuoden kohdalla vastaavasti 82 prosentilla. 18 kuukautta ylittyi 8 prosentilla. Kuitenkin kahdella kuumeilu uusiutui seurannan loppuvaiheessa.

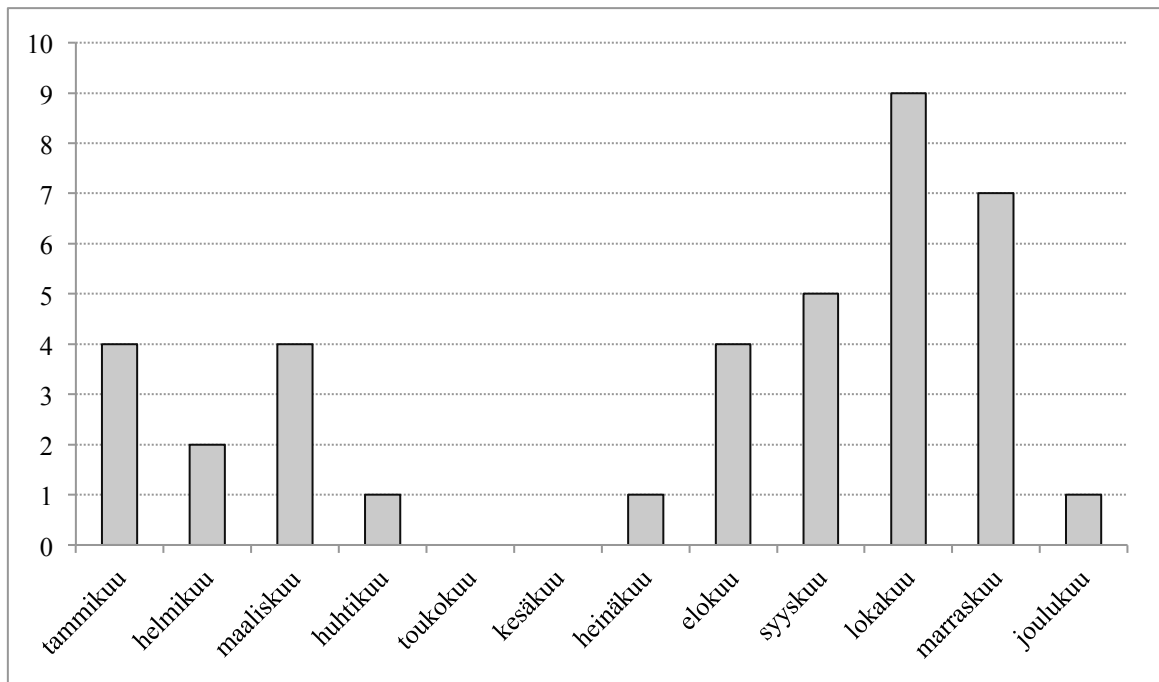
Potilaiden ensimmäinen käynti lastentautien poliklinikalla oli keskimäärin 5,8 kuukautta oireiden alusta mediaanin ollessa 5,2 kuukautta. Seitsemällä potilaalla oireet olivat jo loppuneet ennen käyntiä. Vastaavasti käynnin jälkeen potilaat toipuivat keskimäärin 2,7 kuukaudessa mediaanin ollessa 1,5 kuukautta. Kolmella potilaalla oireet loppuivat ensimmäiseen käyntiin.

Potilaiden polikliininen seuranta kesti keskimäärin 16 viikkoa mediaanin ollessa 9,5 viikkoa. Poliklinikkakäyntejä oli kahdella kolmesta korkeintaan 2, kun enimmillään käyntejä oli 7. Uusia kontrolleja ei sovittu, kun potilas koki tervehtyneensä.

Tapausten määrä näytti lisääntyvän kymmenen vuoden aikana (Kuvaaja 4). Eniten, yhteensä 8 uutta tapausta, oli vuonna 2011. Kuumeilun alku painottui loppuvuoteen; loka- ja marraskuu olivat yleisimmät alkamiskuukaudet (Kuvaaja 5). Tämä myös vääristää vuoden 2012 tapausten määrää, sillä kuten aiemmin todettu, ensimmäinen käynti ajoittui keskimäärin 5,8 kuukautta oireiden alusta.



Kuvaaja 4. Tapausten lukumäärä oireiden alun mukaan vuosittain OYS Lasten infektio-
klinikan aineistossa.



Kuvaaja 5. Tapausten lukumäärä oireiden alun mukaan kuukausittain OYS Lasten infektiopoliklinikan aineistossa.

6. Pohdinta

Pitkittyneen kuumeilun ilmaantuvuus näytti aineiston perusteella lisääntyvän vuosien 2002-2012 välisenä aikana. Oireilu oli varsin invalidisoivaa, mutta kuitenkin kokonaisuudessa ennuste oli hyvä. Oireilu alkoi pääosin infektion jälkeen ja kesti keskimäärin 7,7 kuukautta. Kesto oli yli 6 kuukautta alle 60 prosentilla ja yli vuoden alle 20 prosentilla. Seuranta-aikana todettiin yksi juveniili artriitti ja kahdella epäiltiin systeemitauteja, joihin varmistusta ei tosin saatu. Muita somaattisia tauteja ei diagnosoitu.

Tässä aineistossa lasten ja nuorten pitkittyneen kuumeiluongelman ilmaantuvuuden lisääntyminen on yhteneväinen norjalaisen KVO-aineiston kanssa (Elgen ym. 2013). Yhteistä etiologiaa tai syytä lukumäärän kasvulle ei ole tiedossa. Mielenkiintoista on kuitenkin se, että samoin kuin norjalaisessa aineistossa pojat muodostivat enemmistön toisin kuin KVO-aineistoissa yleensä.

Väsymysoireyhtymässä yhtenä etiologisenä tekijänä on pidetty infektioita. Tässäkin

aineistossa lähes 70 %:lla oireilun alku yhdistettiin infekioon. Pääosin kyseessä oli tavallinen ylähengitystieinfektio. Tunnetusti väsymysoireilua aiheuttavaa mononukleosia epäiltiin kliinisesti vain kahdella, mutta IgG-luokan vasta-aineita oli puolella niistä, joilta vasta-aineet tutkittiin. Myös mykoplasmaplasta-aineita oli puolella tutkituista.

Kuumeilu aiheutti koulupoissaoloja runsaasti. Prosentuaalisesti määrä ei yltänyt samaan kuin hollantilaisessa väsymysoireyhtymätutkimuksessa, mutta löydös on kuitenkin huolestuttava. Koulupoissaolo aiheuttaa väistämättä myös sosiaalisia ongelmia ja vaikeimmillaan eristäytymistä tai syrjäytymistä. Erikoissairaanhoidossa kannustettiin kategorisesti potilaita koulunkäyntiin. On tärkeää, että jo oireiden alkuvaiheessa perusterveydenhuollossa tehtäisiin samoin.

Vaikka KVO:ään näyttää selvästi liittyvän psykiatriset häiriöt, tässä aineistossa niitä oli vähän. Depressiivisiä oireita oli kuitenkin enemmän kuin keskivertoväestössä, jossa prevalenssi on 4-5% (Thapar ym. 2012), ja psykiatria konsultoitui joka kuudennen kohdalla. On oletettavaa, että psykiatriset häiriöt komplisoivat myös somaattista oireilua ja heikentävät sen ennustetta. Sarah Longin kliiniseen kokemukseen perustuvassa kuvauksessa pitkittyneeseen kuumeiluun liittyy ulkopuolisten ihmisten runsas oireiden huomiointi (Long 2005). Lisäksi tyypillinen potilas on ennemminkin aiemmin hyvin suoriutuva kuin ongelmainen nuori. Psykiatrisesta näkökulmasta kyseessä ei ole todennäköisesti niinkään mielialahäiriöön vaan jonkinlaiseen korostuneeseen omien oireiden tarkkailuun liittyvä ongelma.

Pitkittänyt kuumeilu kouluikäisellä voi olla kroonisen väsymysoireyhtymän variantti, mutta tämän aineiston perusteella eroavaisuuksia on. Vaikka varsinaista KVO-diagnostiikkaa ei systemaattisesti tehty, niin vain harva aineiston potilas olisi täyttänyt KVO:n diagnostisia kriteerejä. Taudin luonnollinen kulku oli myönteisempi ja ennuste selvästi parempi.

Tutkimuksen aineiston sisäänottokriteerit olivat väljät, ja aineisto on oletettavasti heterogeeninen. Oireilun etiologia jää laajalti epäselväksi osin myös sairauskertomusmerkintöihin perustuvasta lähestymistavasta johtuen. Pitkittyneen kuumeilun

taudinkuvaa ja ennustetta tutkimus kuvaa kuitenkin verrattain hyvin. Kuumeilun tosiasiallisuutta ei ole varmistettu, vaan ne perustuvat kotona mitattuihin, lapsen ja/tai vanhempien ilmoittamiin arvoihin. Lämmön mittaaminen kotona ei ole erityisen luotettava tutkimus. Tärkeämpää on joka tapauksessa lapsen vointi eikä asteluku.

Tutkimuksen perusteella voidaan olettaa, että lasten ja nuorten pitkittyneessä kuumeilussa ei ole kysymys yksiselitteisesti kroonisesta väsymysoireyhtymästä, vaan parempiennusteisesta tilasta. Potilaat näyttivät toipuvan verrattain nopeasti ensimmäisen käynnin jälkeen. Tämä vahvistaa käsitystä, että potilaiden kategorinen tutkiminen ja informointi ovat oleellinen osa hoitoa. Tämän aineiston potilaat kerättiin erikoissairaanhoidosta, jossa seurannan toteuttivat kokeneet erikoislääkärit, mutta mitään erityisiä laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia tavanomaisten tutkimusten lisäksi ei kuitenkaan tarvittu. Huolellinen paneutuminen potilaan tilanteeseen, perusteellinen tutkiminen ja varhainen informointi tilan hyvänlaatuisuudesta ja myönteisestä ennusteesta voisivat ehkäistä koulupoissaoloja, sairastavuutta ja parantaa taudin ennustetta entisestään.

7. Viitteet

Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J psychiatry* 2003;160:221–36.

Brewis EG. Undiagnosed fever. *BMJ*. 1965;1:107-110

Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7(1):5-10.

Elgen I, Hikmat O, Aspevik TN, Hagen EM. CFS in Children and Adolescent: Ten Years of Retrospective Clinical Evaluation. *Int J Pediatr*. 2013;2013:270373.

Evengård B, Klimas N. Chronic fatigue syndrome. Probable pathogenesis and possible treatments. *Drugs* 2002;62:2433-46.

Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 127.3 (2011): 580-587.

Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., & Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals of internal medicine*, 121(12), 953-959.

Katz BZ, Jason LA. Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Feb;25(1):95-102.

Kennedy G, Underwood C, Belch JJF. Physical and Functional Impact of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis in Childhood. *Pediatrics* 2010;125:e1324-e1330.

Kouvalainen K. Kuumeläkkeet. Kirjassa: Kouvalainen K, Rantanen P, Uhari M, toim. Lapsi ja lääke. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2001, s.134-9.

Long, Sarah S. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatric Clinics of North America* 52.3 (2005): 811-835.

McClung JH. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child*. 1972;124:544-550.

Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van de Putte EM. Adolescent chronic fatigue syndrome: prevalence, incidence, and morbidity. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):e1169-75

Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.

Renko M. Kuumeilu. Kirjassa: Ruuskanen O, Peltola H, Vesikari T, toim. Lasten infektiosairaudet. Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskus 2008, s. 351-5.

Ruuskanen O, Saxén H, Mertsola J. Kuumeisen lapsen arviointi. *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja* 125.24 (2009): 2709-14.

Sherman JM, Sood SK. Current challenges in the diagnosis and management of fever. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Jun;24(3):400-6.

Solomon L, Reeves WC. Factors influencing the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Arch intern Med* 2004;164:2241–5.

Steele RW, Jones SM, Lowe BA, Glasier CM. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr*. 1991;119:526-530.

Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, Evengard B. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. *Psychosom Med J* 1999; 61:304–310.

Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *The Lancet*, 379(9820), 1056-1067.

Tolan RW Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49:207–213.