



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα



ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Μ. Σαμάρκος

Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων

23/10/2023

Μαθησιακά αποτελέσματα

Στο τέλος του μαθήματος θα πρέπει να μπορείτε να:



- Εφαρμόσετε τα διαγνωστικά κριτήρια του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας
- Αναφέρετε τις κατηγορίες αιτίων FUO και τις κυριότερες αιτίες ανά κατηγορία
- Να αναγνωρίζετε τα πιθανά διαγνωστικά στοιχεία σε ασθενείς με FUO
- Να σχεδιάζετε την αρχική διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με FUO
- Να επιλέγετε τη διαγνωστική προσέγγιση ανάλογα με τα πιθανά διαγνωστικά στοιχεία



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ 1

Ιστορικό



- Άνδρας 35 ετών, κάτοικος Αθηνών, καταγωγή από Θεσσαλία, επάγγελμα: οδηγός σε ιδιωτική εταιρεία
- **Αιτία εισόδου:** Πυρετός από μηνός
- **Παρούσα νόσος:** Πριν ένα μήνα, εμφάνισε πυρετό ως 40°C με εφιδρώσεις, κακουχία και ξηρό βήχα. Ο πυρετός ήταν καθημερινός και δεν υφίετο με αντιπυρετικά. Πριν μία εβδομάδα, εμφάνισε βύθιο άλγος στο αριστερό υποχόνδριο. Ο ασθενής αναφέρει ότι τον τελευταίο μήνα έχει χάσει βάρος 5 Kg. Λόγω επιμονής των συμπτωμάτων και επιδείνωσης της γενικής του κατάστασης, ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο.

Ατομικό αναμνηστικό



- Πριν 15 έτη διεγνώσθη ψωριασική αρθρίτιδα. Τα τελευταία 5 έτη ελάμβανε κυκλοσπορίνη και τους τελευταίους 3 μήνες άρχισε αντι-TNF παράγοντα (Infliximab 5 mg/kg άπαξ μηνιαίως) ως θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Η τελευταία έγχυση έγινε 20 μέρες προ της εμφάνισης του πυρετού
- **Έξεις και συνήθειες ζωής:** Συνηθίζει να καταναλώνει γαλακτοκομικά από κτηνοτρόφους της περιοχής του (απαστερίωτα;). Έχει ένα γατάκι.

Αντικειμενική εξέταση



- Όψη πάσχοντος. Θ: 39,5°0, ΑΠ: 135/65 mmHg Σφ:120/min, Αναπνοές: 22/min.
- Κεφαλή/τράχηλος: Οφθαλμολογική εκτίμηση κφ,
- Δεν ψηλαφώνται περιφερικοί λεμφαδένες.
- Καρδία: Δεν υπάρχουν φυσήματα.
- Πνεύμονες: φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα.
- Κοιλία:
 - Ήπαρ μαλακό, ομαλό, ανώδυνο, ψηλαφητό 3-4 εκ κάτωθεν του δεξιού πλευριτικού τόξου.
 - Σπλήνας ψηλαφητός 2-3 εκ, ελαφρά επώδυνος.
- Λοιπή φυσική εξέταση κ.φ.



ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ποιο από τα παρακάτω κριτήρια περιλαμβάνονται στον κλασικό ορισμό του Πυρετού Αγνώστου Αιτιολογίας;

1. Διάρκεια πυρετού >21 ημέρες

0%

2. Ύψος πυρετού >37,5 C

0%

3. Διερεύνηση στο Νοσοκομείο για >1 εβδομάδα χωρίς διάγνωση

0%

4. Απουσία διάγνωσης μετά από βασικό εργαστηριακό έλεγχο, καλλιέργειες και απεικονιστικό έλεγχο κοιλιάς και θώρακα

0%



5. 1 + 3



100%



Αρχικός ορισμός πυρετού αγνώστου αιτιολογίας (FUO)

- Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.
 - Διάρκεια νόσου τουλάχιστον 3 εβδομάδες
 - $\Theta > 38,3$ °C, σε αρκετές περιπτώσεις
 - Αδυναμία διάγνωσης μετά από μια εβδομάδα παραμονής στο νοσοκομείο.

Τροποποιήσεις: Ορισμοί FUO κατά Durack



Κλασσικός FUO

- Πυρετός $>38.3^{\circ}$ C σε αρκετές περιπτώσεις
- Διάρκεια νόσου >3 εβδομάδες
- **Διάγνωση αβέβαια μετά 3 ημέρες ενδοноσοκομειακής διερεύνησης ή μετά 3 επισκέψεις σε εξωτερική βάση.**

Νοσοκομειακός FUO

- Νοσηλευόμενος ασθενής
- **Πυρετός $>38.3^{\circ}$ C σε αρκετές περιπτώσεις (ή >3 ημέρες)**
- Απουσία λοίμωξης ή επώασης λοίμωξης κατά την εισαγωγή
- Διάγνωση αβέβαια μετά 3 ημέρες διερεύνησης (συμπεριλαμβάνεται και η επώαση των καλλιιεργειών επί τουλάχιστον 48 ώρες)

Ορισμοί FUO κατά Durack



Ουδετεροπενικός FUO

- Ουδετερόφιλα $< 500/\mu\text{L}$
- **Πυρετός $> 38.3^\circ\text{C}$ σε αρκετές περιπτώσεις (ή για > 3 ημέρες)**
- Διάγνωση αβέβαια μετά 3 ημέρες διερεύνησης (συμπεριλαμβάνεται και η επώαση των καλλιεργείων επί τουλάχιστον 48 ώρες)

FUO σε λοίμωξη HIV

- Επιβεβαιωμένη λοίμωξη HIV
- Πυρετός $> 38.3^\circ\text{C}$ σε αρκετές περιπτώσεις
- **Διάρκεια > 4 εβδομάδες σε εξωτερικούς ασθενείς ή > 3 ημέρες σε νοσηλευόμενους**
- Διάγνωση αβέβαια μετά 3 ημέρες διερεύνησης (συμπεριλαμβάνεται και η επώαση των καλλιεργείων επί τουλάχιστον 48 ώρες)

Τι εξυπηρετεί η διάκριση των υποκατηγοριών του FUO;

1. Η διαγνωστική προσέγγιση διαφέρει ανάλογα με την υποκατηγορία



2. Το φάσμα των αιτιών διαφέρει ανάλογα με την υποκατηγορία



3. Ασθενείς με ουδετεροπενικό FUO πρέπει να λαμβάνουν άμεσα αντιμικροβιακή αγωγή

0%

4. Σε ασθενείς με νοσοκομειακό FUO και ασθενείς με FUO σε λοίμωξη HIV πρέπει επίσης να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο άμεσης έναρξης αντιμικροβιακής αγωγής.



5. Όλα τα παραπάνω



Κριτήριο διάρκειας νόσου



- Χρησιμοποιείται ώστε οι αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις να μην θεωρούνται FUO.
- Υπάρχει σχεδόν απόλυτη ομοφωνία σχετικά με τις τρεις εβδομάδες.
- Ελάχιστοι συγγραφείς προτείνουν η διάρκεια νόσου για τον ορισμό ενός συνδρόμου σαν FUO να είναι δύο εβδομάδες
 - Whitehead TC. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:134
 - Konecny P. *Br J Hosp Med* 1996;56:214.

Κριτήριο έκτασης διερεύνησης



Υπάρχει κριτήριο ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ αλλά ΔΕΝ υπάρχει κριτήριο ΕΚΤΑΣΗΣ διερεύνησης

Ο διαγνωστικός έλεγχος που γίνεται στο διάστημα που προβλέπει ο ορισμός του FUO εξαρτάται από την εμπειρία του ιατρού, τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα και από διαφορές μεταξύ χωρών ή και μεταξύ νοσοκομείων.

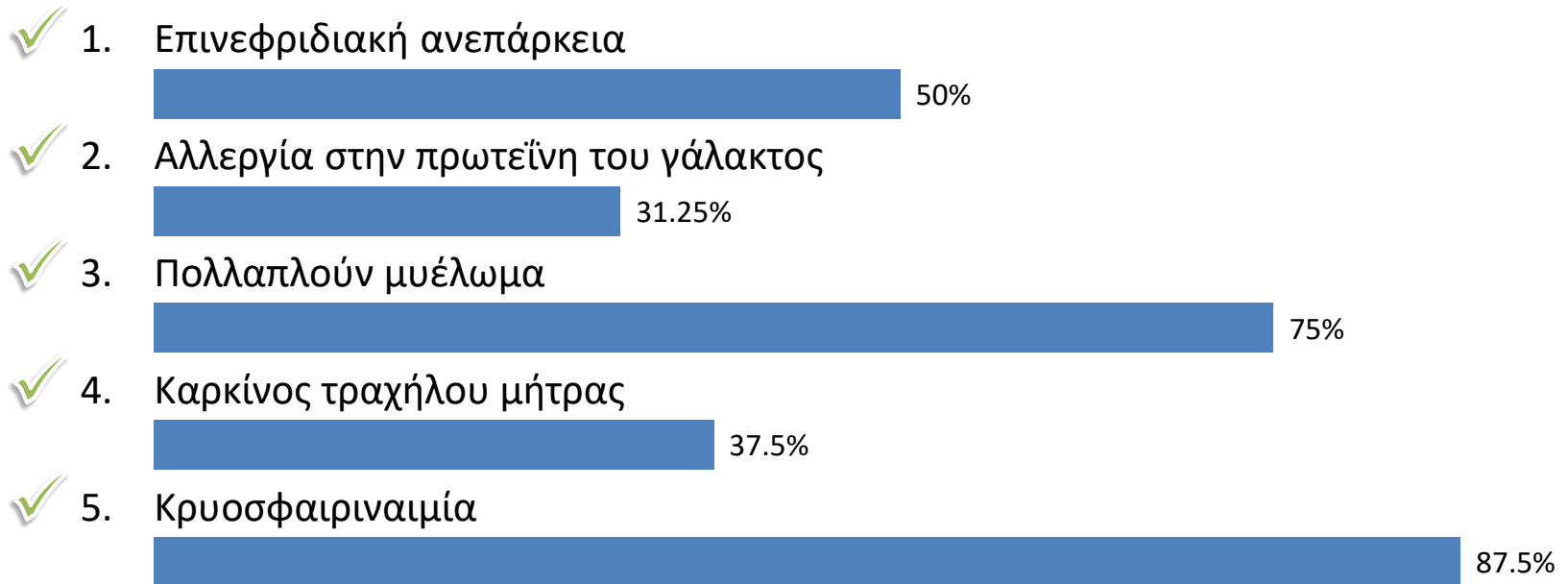
The Netherlands FUO Study Group: προτείνεται η αντικατάσταση του κριτηρίου της διάρκειας διερεύνησης με ένα συγκεκριμένο σύνολο διαγνωστικών δοκιμασιών.



ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ποιο από τα παρακάτω περιλαμβάνεται στα αίτια FUO;

Vote for up to 5 choices



(% = Percentage of Voters)

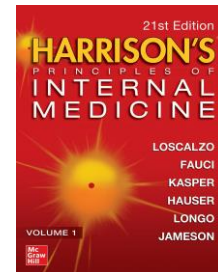


TABLE 20-2 All Reported Causes of Fever of Unknown Origin (FUO)^a

Infections	
Bacterial, nonspecific	Abdominal abscess, adnexitis, apical granuloma, appendicitis, cholangitis, cholecystitis, diverticulitis, endocarditis, endometritis, epidural abscess, infected joint prosthesis, infected vascular catheter, infected vascular prosthesis, infectious arthritis, infective myonecrosis, intracranial abscess, liver abscess, lung abscess, malakoplakia, mastoiditis, mediastinitis, mycotic aneurysm, osteomyelitis, pelvic inflammatory disease, prostatitis, pyelonephritis, pylephlebitis, renal abscess, septic phlebitis, sinusitis, spondylodiscitis, xanthogranulomatous urinary tract infection
Bacterial, specific	Actinomycosis, atypical mycobacterial infection, bartonellosis, brucellosis, <i>Campylobacter</i> infection, <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection, chronic meningococcemia, ehrlichiosis, gonococcemia, legionellosis, leptospirosis, listeriosis, louse-borne relapsing fever (<i>Borrelia recurrentis</i>), Lyme disease, melioidosis (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>), <i>Mycoplasma</i> infection, nocardiosis, psittacosis, Q fever (<i>Coxiella burnetii</i>), rickettsiosis, <i>Spirillum minor</i> infection, <i>Streptobacillus moniliformis</i> infection, syphilis, tick-borne relapsing fever (<i>Borrelia duttonii</i>), tuberculosis, tularemia, typhoid fever and other salmonellosis, Whipple's disease (<i>Tropheryma whippelii</i>), yersiniosis
Fungal	Aspergillosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, histoplasmosis, <i>Malassezia furfur</i> infection, paracoccidioidomycosis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, sporotrichosis, zygomycosis
Parasitic	Amebiasis, babesiosis, echinococcosis, fascioliasis, malaria, schistosomiasis, strongyloidiasis, toxocarosis, toxoplasmosis, trichinellosis, trypanosomiasis, visceral leishmaniasis
Viral	Colorado tick fever, coxsackievirus infection, cytomegalovirus infection, dengue, Epstein-Barr virus infection, hantavirus infection, hepatitis (A, B, C, D, E), herpes simplex, HIV infection, human herpesvirus 6 infection, parvovirus infection, West Nile virus infection
Noninfectious Inflammatory Diseases	
Systemic rheumatic and autoimmune diseases	Ankylosing spondylitis, antiphospholipid syndrome, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune hepatitis, Behçet's disease, cryoglobulinemia, dermatomyositis, Felty syndrome, gout, mixed connective-tissue disease, polymyositis, pseudogout, reactive arthritis, relapsing polychondritis, rheumatic fever, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
Vasculitis	Allergic vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, giant cell vasculitis/polymyalgia rheumatica, granulomatosis with polyangiitis, hypersensitivity vasculitis, Kawasaki disease, polyarteritis nodosa, Takayasu arteritis, urticarial vasculitis
Neoplasms	
Hematologic malignancies	Amyloidosis, angioimmunoblastic lymphoma, Castleman's disease, Hodgkin's disease, hypereosinophilic syndrome, leukemia, lymphomatoid granulomatosis, malignant histiocytosis, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome, myelofibrosis, non-Hodgkin's lymphoma, plasmacytoma, systemic mastocytosis, vaso-occlusive crisis in sickle cell disease
Solid tumors	Most solid tumors and metastases can cause fever. Those most commonly causing FUO are breast, colon, hepatocellular, lung, pancreatic, and renal cell carcinomas.
Benign tumors	Angiomyolipoma, cavernous hemangioma of the liver, craniopharyngioma, necrosis of dermoid tumor in Gardner's syndrome
Miscellaneous Causes	
	ADEM (acute disseminated encephalomyelitis), adrenal insufficiency, aneurysms, anomalous thoracic duct, aortic dissection, aortic-enteral fistula, aseptic meningitis (Mollaret's syndrome), atrial myxoma, brewer's yeast ingestion, Caroli disease, cholesterol emboli, cirrhosis, complex partial status epilepticus, cyclic neutropenia, drug fever, Erdheim-Chester disease, extrinsic allergic alveolitis, Fabry's disease, factitious disease, fire-eater's lung, fraudulent fever, Gaucher disease, Hamman-Rich syndrome (acute interstitial pneumonia), Hashimoto's encephalopathy, hematoma, hypersensitivity pneumonitis, hypertriglyceridemia, hypothalamic hypopituitarism, idiopathic normal-pressure hydrocephalus, inflammatory pseudotumor, Kikuchi's disease, linear IgA dermatosis, mesenteric fibromatosis, metal fume fever, milk protein allergy, myotonic dystrophy, nonbacterial osteitis, organic dust toxic syndrome, panniculitis, POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes), polymer fume fever, post-cardiac injury syndrome, primary biliary cirrhosis, primary hyperparathyroidism, pulmonary embolism, pyoderma gangrenosum, retroperitoneal fibrosis, Rosai-Dorfman disease, sclerosing mesenteritis, silicone embolization, subacute thyroiditis (de Quervain's), Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis), thrombosis, tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU), ulcerative colitis
Thermoregulatory Disorders	
Central	Brain tumor, cerebrovascular accident, encephalitis, hypothalamic dysfunction
Peripheral	Anhidrotic ectodermal dysplasia, exercise-induced hyperthermia, hyperthyroidism, pheochromocytoma

ΑΙΤΙΕΣ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

^aThis table includes all causes of FUO that have been described in the literature. ¹CAPS includes chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA, also known as neonatal-onset multisystem inflammatory disease, or NOMID), familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), and Muckle-Wells syndrome.

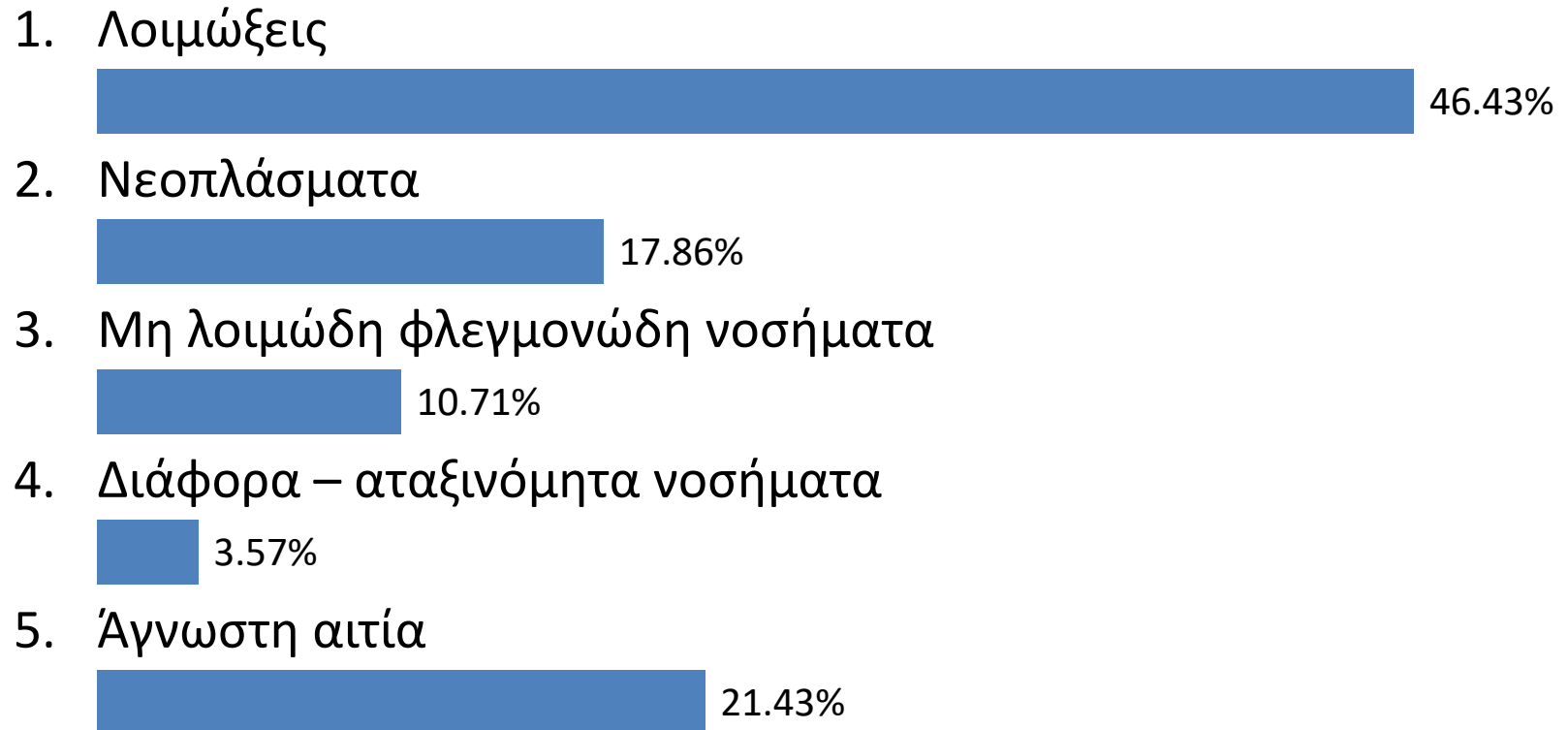




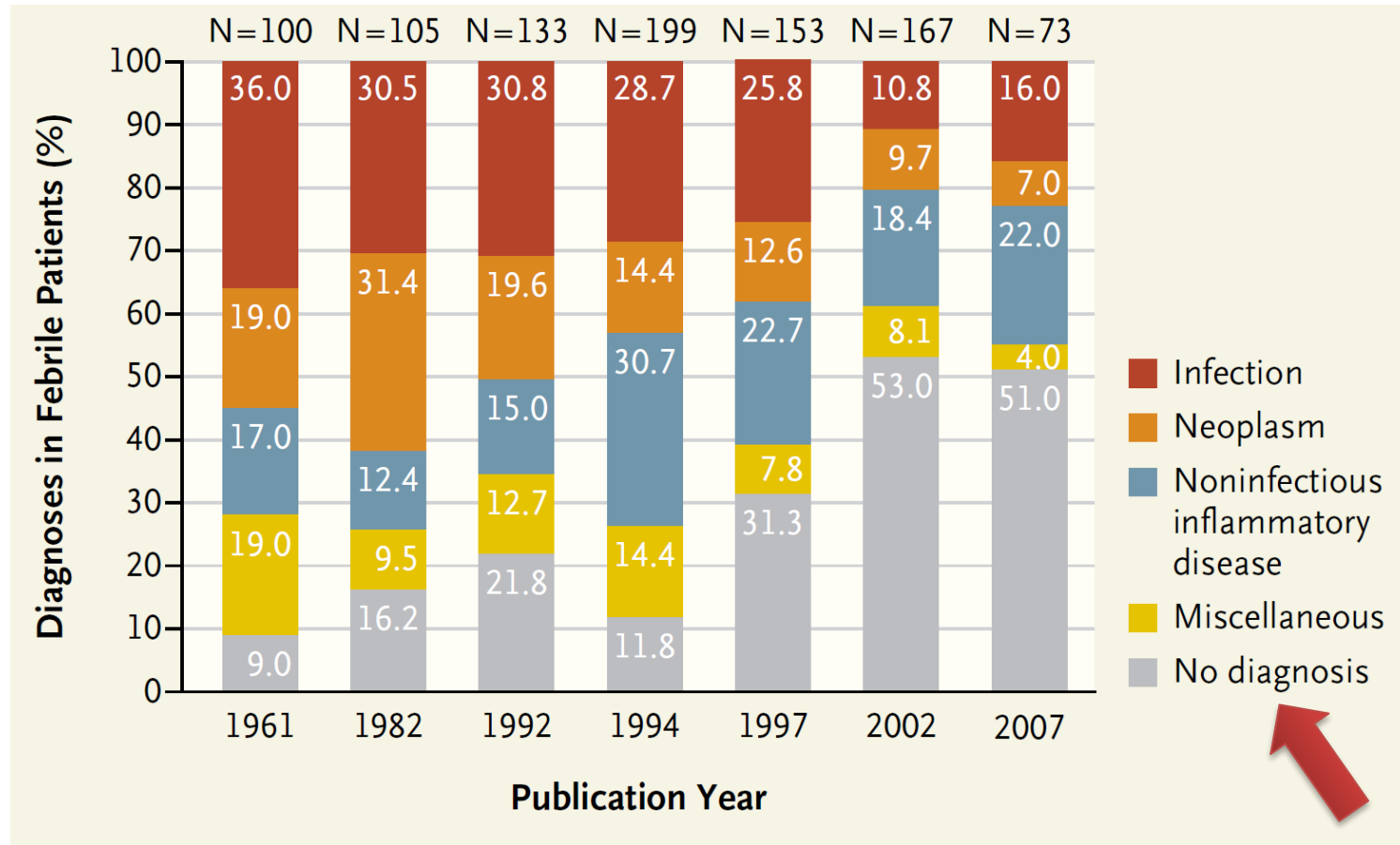
Κοκκιωματώδη νοσήματα: ταξινομούνται είτε σαν NIID ή σαν «διάφορα»

Ορισμένα νοσήματα έχουν αλλάξει κατηγορία, πχ νόσος Whipple: σε παλιότερες σειρές ταξινομούταν στα «διάφορα» ενώ τώρα στα λοιμώδη

Σε ποιά κατηγορία νοσημάτων ανήκει πλέον το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με FUO;



Distributions of Diagnoses (and Lack of Diagnosis) among Patients with Fever



FUO is not a biologically uniform phenomenon but rather a common manifestation of multiple, disparate disease processes.

Αλλαγές στο φάσμα του FUO

- Η συχνότητα λοιμώξεων φαίνεται να μειώνεται εξαιτίας των νεώτερων διαγνωστικών μεθόδων (PCR, ανίχνευση αντιγόνων)
- Η συχνότητα των νεοπλασμάτων μειώνεται εξαιτίας της ευρείας χρήσης απεικονιστικών μεθόδων όπως η αξονική τομογραφία που επιτρέπουν τη γρήγορη διάγνωση των όγκων.
- Εξαιτίας της ταχείας διάγνωσης των λοιμώξεων και των νεοπλασμάτων αυξάνεται η συχνότητα αδιάγνωστων περιπτώσεων.
 - Ένα ενδοκοιλιακό απόστημα που αποκαλύπτεται με CT τη 3^η ημέρα νοσηλείας, δεν θεωρείται πλέον FUO.
- Οι λοιμώξεις παραμένουν το κυριότερο αίτιο FUO, επομένως η αναζήτησή τους αποτελεί προτεραιότητα.

Συνηθέστερα αίτια FUO



Φυματίωση

- Η συχνότερη λοίμωξη στις περισσότερες σειρές
- Εξωπνευμονική, κεγχροειδής, πνευμονική σε ασθενείς με υποκείμενη πνευμονική νόσο
- Η δοκιμασία φυματίνης θετική σε <50% ασθενών με φυματίωση που εκδηλώνεται σαν FUO.
- Η καλλιέργεια πτυέλων για M. Tuberculosis είναι θετική μόνο στο 25% των ασθενών με φυματίωση που εκδηλώνεται σαν FUO.

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

- Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη σε:
 - Προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών
 - Μικροοργανισμούς που καλλιεργούνται δύσκολα (HACEK group, Brucella, Bartonella, Coxiella Burnetii)
 - Λοίμωξη δεξιών κοιλοτήτων σε χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών IV.
 - Στην υποξεία ενδοκαρδίτιδα μπορεί να λείπουν οι περιφερικές εκδηλώσεις.

Συνηθέστερα αίτια FUO



■ Άλλες λοιμώξεις

- Αποστήματα: ενδοκοιλιακά, ενδοπυελικά, νεφρικά, οδοντικά, μαλακών μορίων
- Λοιμώξεις οστών: οστεομυελίτιδα, σπονδυλοδισκίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα προθετικών αρθρώσεων
- Χρόνια προστατίτιδα
- Ειδικές λοιμώξεις: βρουκέλλωση, πυρετός Q, *Coxiella burnetii* (Cat-scratch disease)
- Ιογενείς λοιμώξεις: EBV, CMV, Parvovirus B19, HIV
- Παρασιτικές λοιμώξεις: λεισμανίαση
- Ζωνόσοι & νόσοι μεταδιδόμενες από αρθρόποδα: Όταν εκδηλώνονται σαν FUO, συνήθως απουσιάζει το τυπικό ιστορικό έκθεσης

Συνηθέστερα αίτια FUO



Νεοπλάσματα

- Σχεδόν όλα τα νεοπλάσματα μπορεί να προκαλέσουν FUO
 - Λεμφώματα, νόσος Hodgkin, λευχαιμίες
 - Ca νεφρού: μπορεί να απουσιάζει η αιματοουρία.
 - Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
 - Ηπατοκυτταρικό Ca, ηπατικές μεταστάσεις
 - Ca παχέος εντέρου
 - Καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα

Μη λοιμώδη φλεγμονώδη νοσήματα

- Νόσος Still των ενηλίκων
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Αγγειίτιδες μεγάλων αγγείων
 - Κροταφική αρτηρίτιδα
 - Οζώδης πολυαρθρίτιδα
- ANCA(+) Αγγειίτιδες
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Σαρκοείδωση
- Φλεγμονώδης εντεροπαθεια
- Μικτή κρουσφαιριναιμία

Φαρμακευτικός πυρετός



- Πυρετός που συμπίπτει με τη χορήγηση ενός φαρμάκου και υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου.
- Ο πυρετός μπορεί να είναι χαμηλός ή υψηλός με ρίγος.
- Ο ασθενής μπορεί να εμφανίζεται επηρεασμένος.
- Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης είναι 8 ημέρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου (24 ώρες –μήνες)
- Ο πυρετός υποχωρεί 3-4 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.
- Ηωσινοφιλία και εξάνθημα υπάρχουν μόνο στο 25% και 5% αντίστοιχα των περιπτώσεων φαρμακευτικού πυρετού.
- Ο φαρμακευτικός πυρετός παρατείνει τη νοσηλεία κατά 8,7 ημέρες και προκαλεί κατά μέσο όρο τη λήψη 5 επιπλέον αιμοκαλλιεργειών και 2,85 ακτινολογικών εξετάσεων

Table 1. Drugs Reported in the Literature to Cause Drug Fever

Category	Drug
Antimicrobials	Acyclovir, ¹⁰ amphotericin B, ⁷ aureomycin, ¹² declomycin, ¹² erythromycin, ⁷ furadantin, ¹² isoniazid, ⁴³⁻⁴⁵ minocycline, ⁵¹⁻⁵³ nitrofurantoin, ^{7, 55} novobiocin, ¹² rifampin, ⁷ streptomycin, ^{12, 65} terramycin, ^{12, a} tetracycline, ^{11, 12} trimethoprim-sulfamethoxazole, ^{7, 60} vancomycin ⁷⁰
Penicillins	Ampicillin, ¹¹ carbenicillin, ²⁰ cloxacillin, ²⁷ mezlocillin, ²⁰ nafcillin, ⁷ oxacillin, ¹¹ penicillin, ^{11, 12} piperacillin, ^{7, 20} staphcillin, ¹² ticarcillin ⁷
Cephalosporins	Cefazolin, ⁷ cefotaxime, ⁷ ceftazidime, ⁷ cephalixin, ⁷ cephalothin ^{11, a}
Antineoplastic agents	6-Mercaptopurine, ⁹ bleomycin, ¹⁷ chlorambucil, ²¹ cisplatin, ^{24, 25} cytosine arabinoside, ²⁸ daunorubicin, ⁹ hydroxyurea, ³⁶⁻⁴¹ interferon, ⁹ L-asparaginase, ⁴⁶ procarbazine, ⁹ streptozocin, ⁶⁶ vincristine ⁷¹
Cardiovascular agents	Clofibrate, ²⁶ diltiazem, ²⁹ dobutamine, ^{30, 31} furosemide, ³⁴ heparin, ³⁵ hydrochlorothiazide, ⁷ methyldopa, ^{7, 49, 50} oxprenolol, ⁵⁷ procainamide, ⁵⁹ quinidine and quinine, ⁶⁰⁻⁶³ triameterene ⁶⁹
Immunosuppressants	Azathioprine, ¹³⁻¹⁶ everolimus, ³³ mycophenolate mofetil, ⁵⁴ sirolimus ⁶⁴
NSAIDs	Ibuprofen, ⁴² naproxen, ⁷ tolmetin ⁶⁸
Sympathomimetic and hallucinogenic agents	Amphetamine, ⁹ lysergic acid, ⁹ 3,4-methylene dioxymethamphetamine ⁴⁷
Anticonvulsants	Carbamazepine, ^{7, 18, 19} phenytoin ^{7, 9}
Antidepressants	Doxepin, ³² nomifensine ^{56, a}
Other	Allopurinol, ⁷ cimetidine, ^{22, 23} folate, ⁹ iodide, ⁹ mebendazole, ⁴⁸ metoclopramide, ⁹ piperazine adipate, ⁵⁸ propylthiouracil, ⁹ prostaglandin E ₂ , ⁹ ritodrine, ⁹ sulfasalazine, ⁶⁷ theophylline, ⁷ thyroxine ⁷

NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs.

^aDiscontinued from the U.S. market.

Σχεδόν το 1/3 των περιπτώσεων φαρμακευτικού πυρετού οφείλονται σε αντιβιοτικά, κυρίως β-λακταμικά

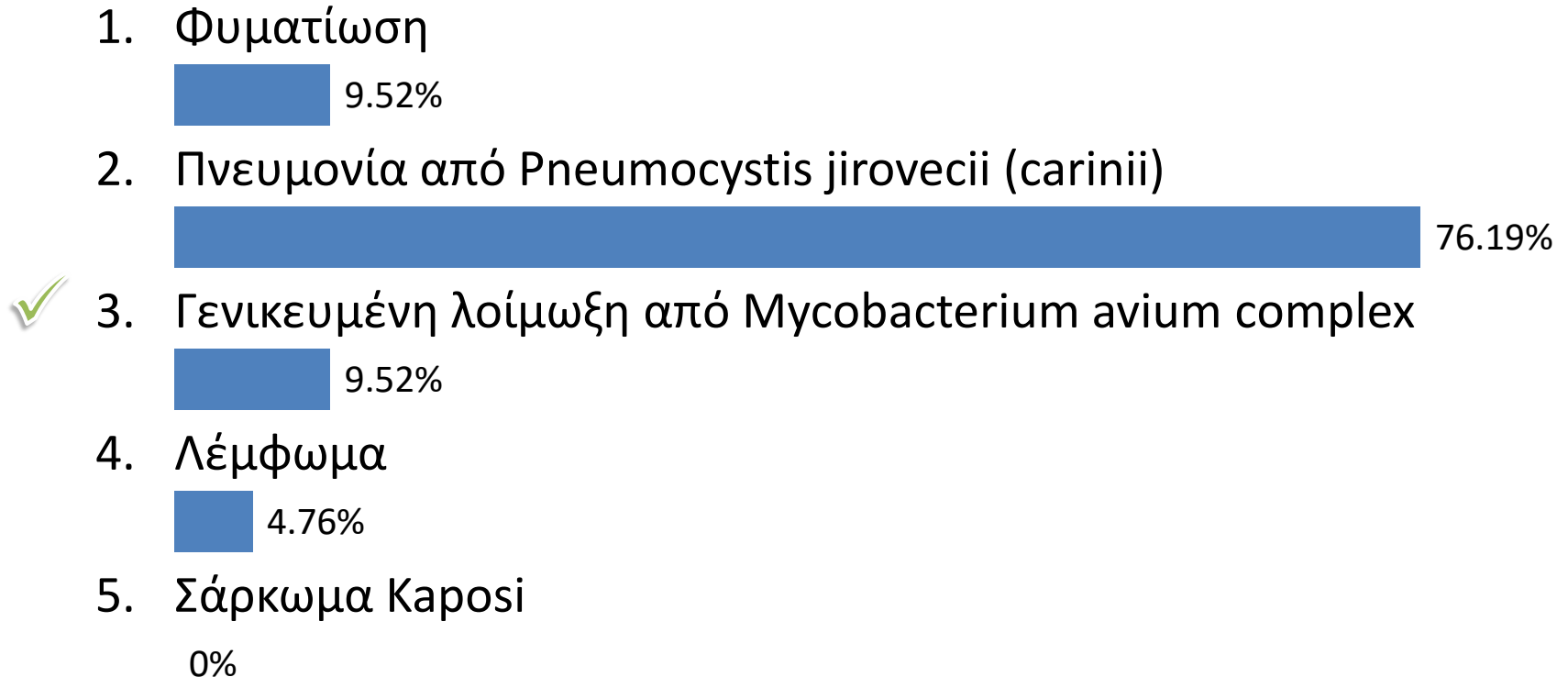
Αιτιολογία νοσοκομειακού FUO



Βακτηριακές λοιμώξεις	51%
Λοιμώξεις ουροποιητικού	18%
Πνευμονία	12%
Μικροβιαμία	10%
Αγγειακή λοίμωξη (φλεβίτιδα)	4%
Άλλες λοιμώξεις	7%
Μη βακτηριακές λοιμώξεις	5%
Λοιμώξεις αναπνευστικού	2%
Pneumocystic carinii pneumonia	1%
AIDS	1%
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	1%

Μη λοιμώδης αιτιολογία	25%
Επεμβατικές μέθοδοι	5%
Φαρμακευτικός πυρετός	5%
Παγκρεατίτιδα	3%
Αιμάτωμα	2%
Δρεπανοκυτταρική κρίση	2%
Πνευμονική εμβολή	2%
Κακήθες νεόπλασμα	2%
Κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο	1%
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	1%
Νόσημα συνδετικού ιστού	1%
Οξεία ουρική αρθρίτιδα	1%
Μη εμφανής αιτία	19%

Ποια από τις παρακάτω είναι η συχνότερη αιτία FUO σε ασθενείς με HIV;



Studies on causes of HIV-related FUO



Timing compared to introduction of HAART	Episodes	TB	Atypical Mycobacteria	CMV	Leishmania	PJP	All infections*
Pre	57	18%	18%	9%	7%	5%	72%
Pre	79	16%	32%	0%	0%	6%	92%
Pre	50	42%	14%	0%	14%	0%	82%
Pre	128	54%	8%	4%	18%	5%	105%
Pre and post	70	6%	33%	11%	0%	14%	90%
Pre and post	276	15%	23%	0%	17%	0%	55%
Post	117	50%	9%	3%	14%	3%	88%
Post	26	0%	15%	4%	0%	4%	85%



FUO σε ηλικιωμένους



- Οι ηλικιωμένοι έχουν χαμηλότερη βασική θερμοκρασία και μικρότερη ημερήσια διακύμανση
- Οι ηλικιωμένοι μπορεί να εμφανίζουν αμβλυμμένη πυρετική απόκριση σε λοιμώξεις
 - 20-30% των ηλικιωμένων με σοβαρές λοιμώξεις θα εμφανίζουν χαμηλό ή και καθόλου πυρετό.
 - Βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία και μηνιγγίτιδα παρουσιάζονται με χαμηλότερη θερμοκρασία στους ηλικιωμένους.
 - Μόνο 8% των ηλικιωμένων που νοσηλεύονταν με πυρετό σε γηριατρική μονάδα είχαν $\Theta > 38,5^{\circ} \text{C}$.
- Η αιτιολογία του FUO στους ηλικιωμένους είναι διαφορετική
- Το ποσοστό των αδιάγνωστων περιπτώσεων FUO στους ηλικιωμένους είναι μικρότερο



TABLE 56.3 Final Diagnosis in Elderly Compared With Younger Patients With Fever of Unknown Origin From Patient Series Pre-1990

DIAGNOSIS	<65 YEARS (N = 152)	>65 YEARS (N = 201)
Infections	33 (21%)	72 (35%)
Abscess	6	25
Endocarditis	2	14
Tuberculosis	4	20
Viral infections	8	1
Tumors	8 (5%)	37 (19%)
Hematologic	3	19
Solid	5	18
Multisystem diseases ^a	27 (17%)	57 (28%)
Miscellaneous ^b	39 (26%)	17 (8%)
Other	13	12
No diagnosis	45 (29%)	18 (9%)

Προσέγγιση FUO σε ηλικιωμένους

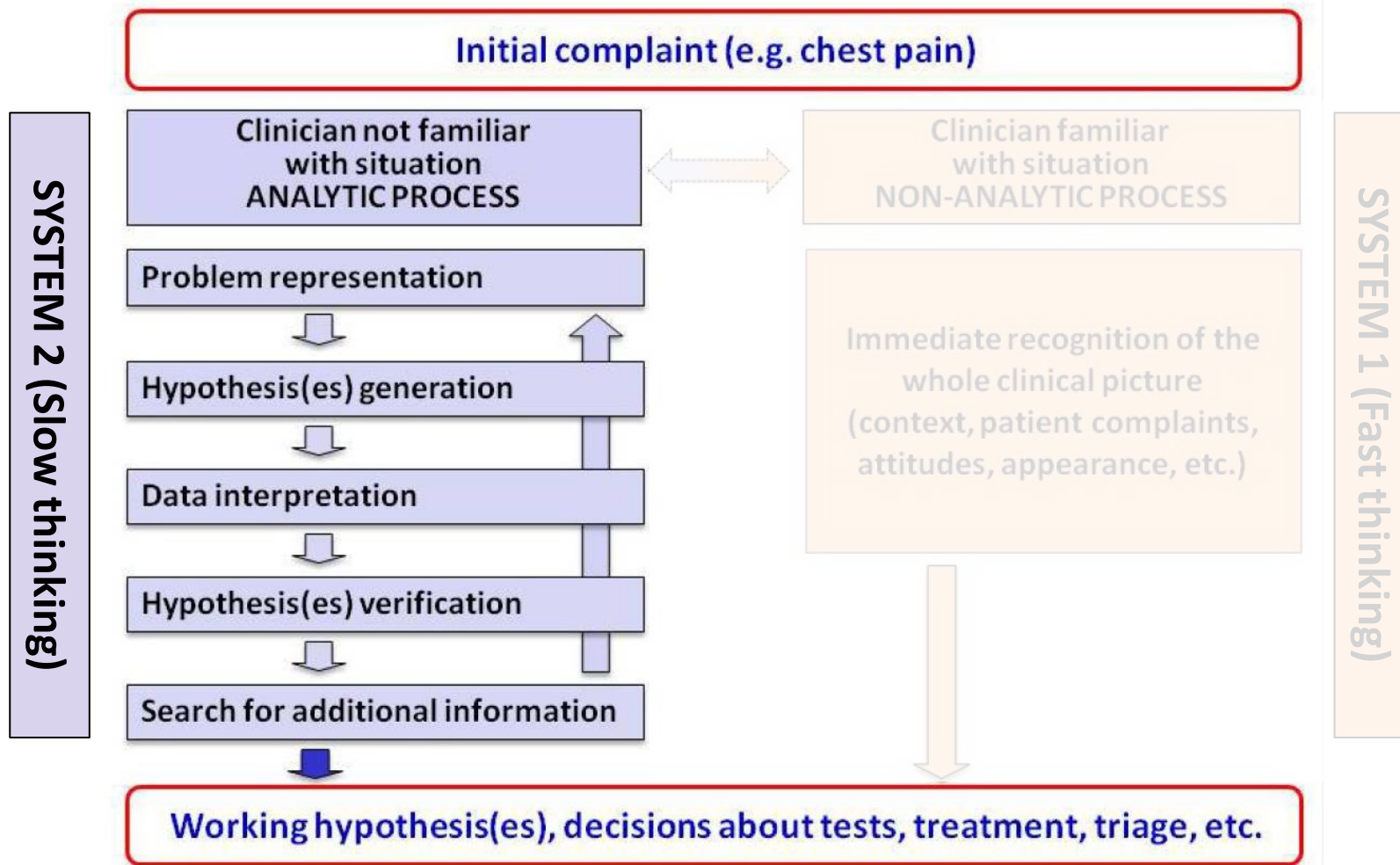


- Κροταφική αρτηρίτιδα: πιθανώς η συχνότερη συνολικά αιτία FUO
 - Αν η βιοψία κροταφικής είναι αρνητική αλλά παραμένει ισχυρή κλινική υποψία πρέπει να γίνεται βιοψία και της άλλης αρτηρίας
- Φυματίωση: η συχνότερη λοιμώδης αιτία FUO σε ηλικιωμένους
 - Πολλές φορές δεν υπάρχουν τυπικά ευρήματα
- Φαρμακευτικός πυρετός: σημαντικά συχνότερος σε ηλικιωμένους



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΣΤΟΝ ΠΥΡΕΤΟ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΜΕ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ





Post-test odds= (pre-test odds) x (likelihood ratio)



Διαγνωστική λογική σε ασθενείς με FUO

- Οι ασθενείς με FUO συχνότερα έχουν ένα σύνηθες νόσημα που εκδηλώνεται με ασυνήθιστο τρόπο παρά ένα ασυνήθιστο νόσημα.
- Σε ασθενείς με FUO η συνηθισμένη διαγνωστική λογική μπορεί να μην είναι αποτελεσματική επειδή οι pre-test probabilities είναι πολύ χαμηλές (<10%).
 - Ακόμα και δοκιμασίες με υψηλή LR(+) δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα στην περίπτωση FUO.

'most patients with FUO are not suffering from unusual diseases; Instead, they exhibit atypical manifestations of common illnesses.

Προτεινόμενη βασική διαγνωστική προσπέλαση



ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Πλήρες !!!
- Συμπληρώνουμε όλο το φύλο ιστορικού
- Πιθανά διαγνωστικά στοιχεία

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Πλήρης !!!
- Μπορεί να επαναλαμβάνεται περιοδικά
- Πιθανά διαγνωστικά στοιχεία

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

- Βασικός διαγνωστικός έλεγχος
- Πιθανά διαγνωστικά στοιχεία
- Κλιμακωτή προσέγγιση

Ιστορικό σε F/UO



- Ιδιαίτερη προσοχή σε
 - Φάρμακα
 - Ταξίδια
 - Επαφή με κατοικίδια ή άλλα ζώα
 - Επαγγελματική έκθεση
 - Οικογενειακό ιστορικό
- Σχολαστική ανασκόπηση συστημάτων για την ανεύρεση ενοχλημάτων που εντοπίζονται σε ένα σύστημα

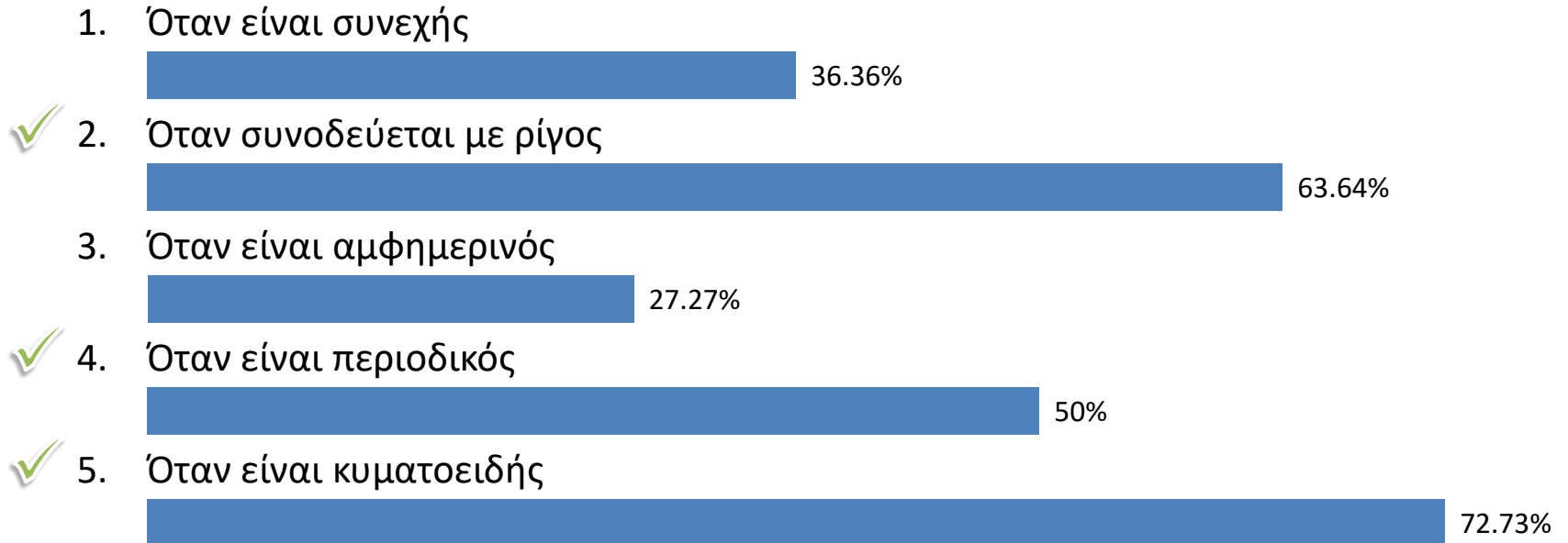
Τύποι πυρετού



- Συνεχής πυρετός: $\Theta > 38^{\circ}\text{C}$ με διακυμάνσεις $< 1^{\circ}\text{C}$ εντός του 24ώρου
- Υφέσιμος πυρετός: θερμοκρασίας $> 1^{\circ}\text{C}$ εντός του 24ώρου χωρίς να φθάνει σε φυσιολογικά επίπεδα
- Διαλείπων πυρετός: Γρήγορη άνοδος της θερμοκρασίας και πτώση σε φυσιολογικά επίπεδα
 - Διαλείπων αμφημερινός ή σηπτικός: καθημερινοί παροξυσμοί πυρετού
 - Διαλείπων τριταίος ή τεταρταίος: παροξυσμοί πυρετού ανά 48 ή 72 ώρες
- Κυματοειδής πυρετός: Πυρετικά κύματα διάρκειας 8-15 ημερών εναλλάσσονται με διαστήματα απυρεξίας ανάλογης ή μικρότερης διάρκειας

Σε ποιες περιπτώσεις η μορφή του πυρετού μπορεί να έχει διαγνωστική αξία;

Vote for >1 choices



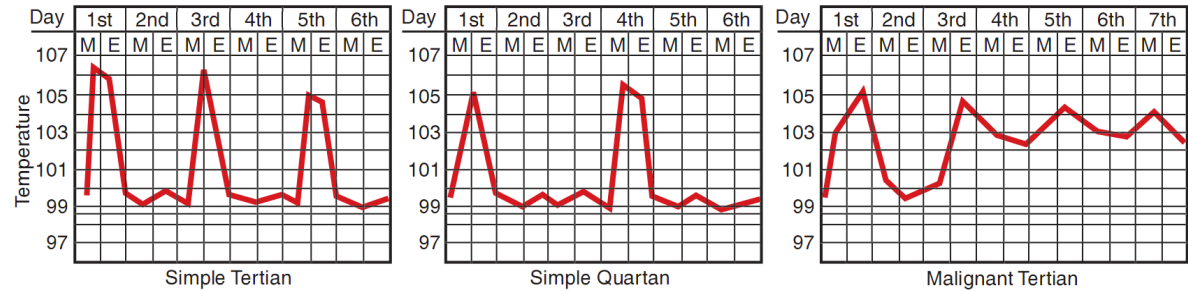
(% = Percentage of Voters)

Διαγνωστικές μορφές πυρετού

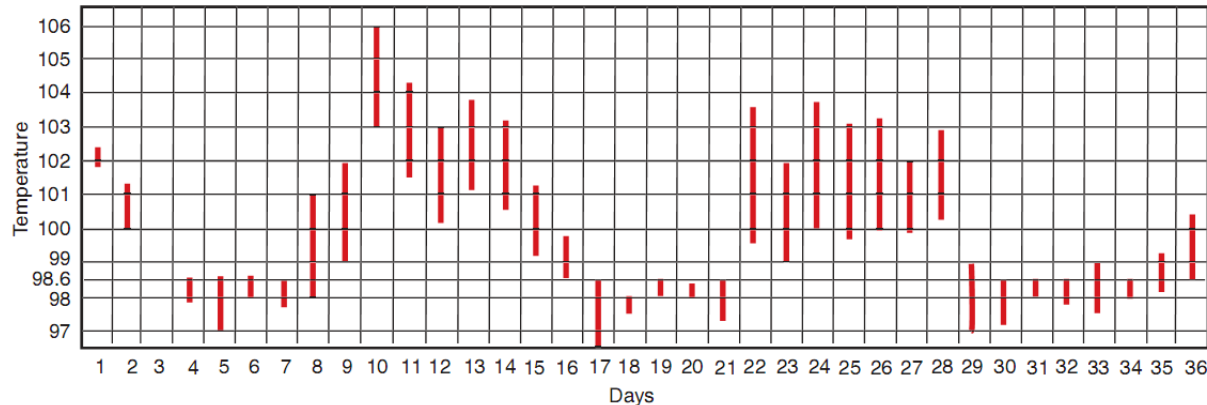


- Ελονοσία
 - Τριταίος, τεταρταίος
- Κυκλική ουδετεροπενία
 - Ανά 21 ημέρες
- N. Hodgkin
 - Pel-Ebstein (κυματοειδής πυρετός)

Πυρετός ελονοσίας



Πυρετός Pel-Ebstein



Η σημασία του ρίγους



The American Journal of Medicine (2005) 118, 1417.e1-1417.e6



CLINICAL RESEARCH STUDY

RESULTS: Of a total 526 patients, 40 patients (7.6%) had bacteremia. There were 65 patients (12.4%) with shaking chills, 100 (19%) with moderate chills, and 105 (20%) with mild chills. **By comparing patients with no chills, the risk ratios of bacteremia were 12.1 (95% confidence interval [CI] 4.1-36.2) for shaking chills, 4.1 (95% CI 1.6-10.7) for moderate chills, and 1.8 (95% CI 0.9-3.3) for mild chills.** Shaking chills showed a specificity of 90.3% (95% CI 89.2-91.5) and positive likelihood ratio of 4.65 (95% CI 2.95-6.86). The absence of chills showed a sensitivity of 87.5% (95% CI 74.4-94.5) and negative likelihood ratio of 0.24 (95% CI 0.11-0.51).

<http://www.springerplus.com/content/2/1/624>

SpringerPlus
a SpringerOpen Journal

Shakespeare, William

He had a fever when he was in Spain,
And when the fit was on him, I did mark
How he did shake; . . .

Julius Caesar
Act I, Scene II, L. 119-121

RESEARCH

Open Access

Shaking chills and high body temperature predict bacteremia especially among elderly patients

Tomohiro Taniguchi*, Sanefumi Tsuha, Yoshihiro Takayama and Soichi Shiiki

Κλινική εξέταση σε FUO



Πλήρης κλινική εξέταση: αρχικά και να επαναλαμβάνεται σε τακτική βάση.

Καθημερινή εξέταση του δέρματος, των νυχιών, των λεμφαδένων, της κοιλιάς και της καρδιάς.

Τα εξανθήματα είναι σημαντικά ιδιαίτερα της ν. Still των ενηλίκων που είναι παροδικά

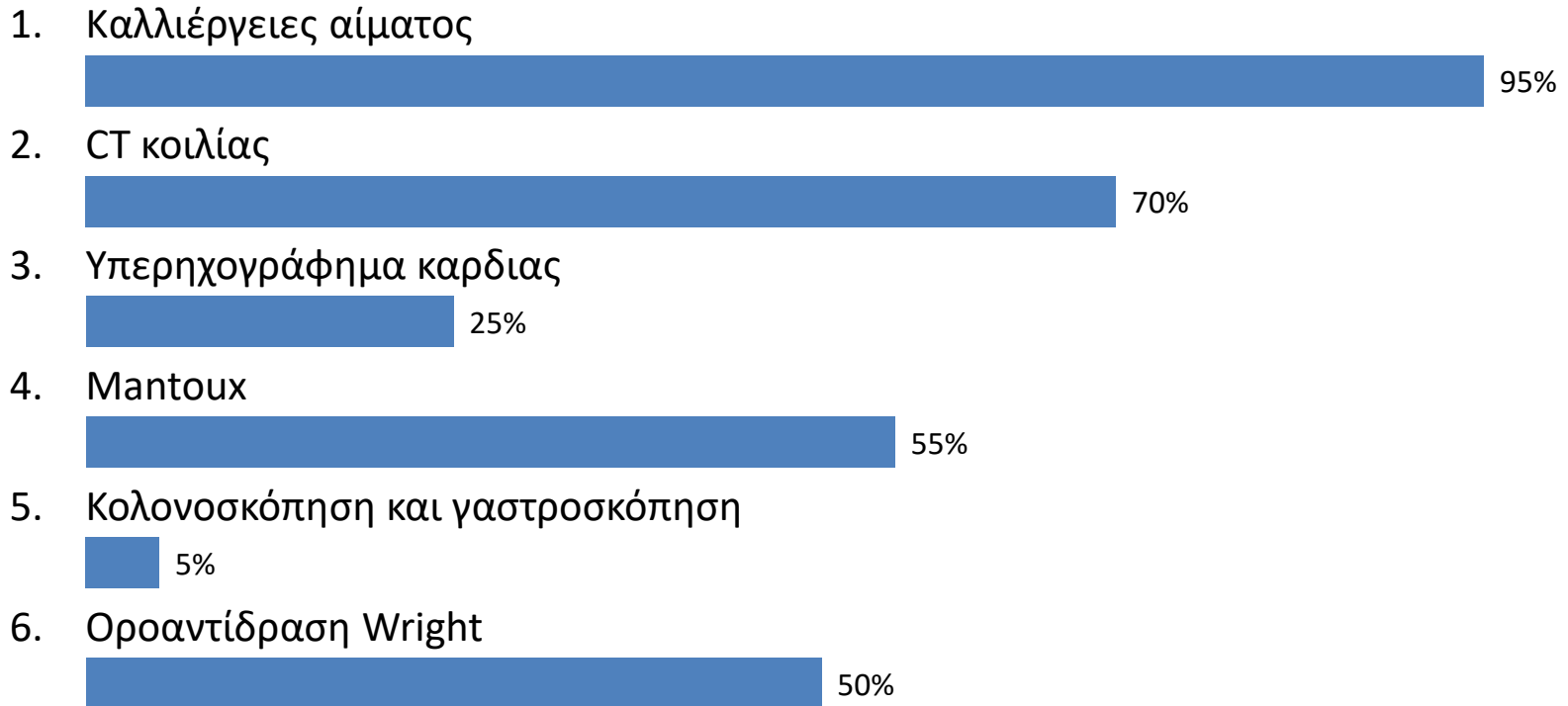
Η εξέταση των ματιών μπορεί να αποκαλύψει πρόπτωση, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, ραγοειδίτιδα.

Δεν πρέπει να ξεχνιέται η εξέταση των όρχεων, του προστάτη και των κροταφικών αρτηριών.

Πρέπει να γίνεται πάντα έλεγχος για τυχόν αποστήματα

Ποιες από τις παρακάτω εξετάσεις θα κάνατε άμεσα στον ασθενή μας;

Vote for up to 6 choices



(% = Percentage of Voters)

Προτεινόμενος αρχικός εργαστηριακός – απεικονιστικός έλεγχος



- Συνήθης εργαστηριακός έλεγχος
- Καλλιέργειες
- Ακτινογραφία θώρακος
 - CT θώρακος
- CT κοιλίας
 - Υπερηχογράφημα κοιλίας
- ANA, RF
- Δοκιμασία φυματίνης
- Αντισώματα HIV, HBV, HCV
- Αντισώματα EBV, CMV
- Ορολογικές δοκιμασίες ανάλογα με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα

Εργαστηριακές εξετάσεις ασθενούς



- Λευκά: 11640/μl (Π: 75%, Λ: 15%, Μ: 10%) Hct:34.1%, Hb:11.4 g/dl, Αιμ:258.000.
- Χολερυθρίνη 3 mg/dl (άμεση 2.30mg/dl), ALP: 1110 U/L, γGT:1235 U/L, SGOT:137 U/L, SGPT:197 U/L, LDH:484 U/L CPK:189 U/L,
- Πρωτεΐνες: 6.1 g/dl, Albumin= 3.1 g/dl, Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών κφ,
- Γενική ούρων: κφ,
- CRP:179, ΤΚΕ: 65 mm/h.
- Ορολογικός έλεγχος για βρουκέλλα, λεισμάνια, ρικέτσιες, Bartonella, HBV, HCV, και HIV ήταν αρνητικός, VDRL (-),
- ANA (-), Ra test (-).

Εργαστηριακές εξετάσεις ασθενούς



- Ακτινογραφία θώρακος: κφ,
- CT θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας: διόγκωση λεμφαδένων μεσοθωρακίου, διόγκωση μεσεντερίων λεμφαδένων και ηπατοσπληνομεγαλία με πολλαπλές υπόπυκνες εστίες στο σπλήνα
- Καλλιέργειες αίματος x 6 αρνητικές, καλλιέργεια ούρων αρνητική.
- Mantoux 8 mm, εξέταση πτυέλων για οξεάντοχα X 3 αρνητική, PCR για M. Tb πτυέλων, γαστρικού και ούρων αρνητική. Καλλιέργεια πτυέλων για M. Tb αναμένεται.
- Διαθωρακικό ECHO καρδιάς κφ.
- Μυελόγραμμα κφ.



Πιθανή διάγνωση;

Αρχική προσέγγιση



- Διακοπή όσων φαρμάκων μπορεί να σχετίζονται με φαρμακευτικό πυρετό
- Σε ασθενείς χωρίς παθολογικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα πρέπει να αποκλεισθεί ο προκλητός πυρετός (factitious fever) και η ιδιοσυστασιακή υπερθερμία (habitual hyperthermia)
- Ο αρχικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει πιθανά διαγνωστικά στοιχεία (potential diagnostic clues – PDCs)

Πιθανά διαγνωστικά στοιχεία

Potential diagnostic clues (PDCs)



- Κάθε στοιχείο από το ιστορικό, κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ή εργαστηριακό εύρημα το οποίο μπορεί να υποδεικνύει τη διάγνωση.
- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν οδηγοί για το πρώτο στάδιο της διερεύνησης.
- Σε μια προοπτική μελέτη του FUO το 97% των ασθενών εμφάνιζε ένα ή περισσότερα PDCs

The Netherlands FUO Study Group

I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997;76:392

II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997;76:401

Πιθανά διαγνωστικά στοιχεία



- Στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό
- Απώλεια βάρους
- Προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις
- Κεφαλαλγία
- Μυαλγία
- Διάρροια
- Ίλιγγος
- Αρθραλγία
- Καρδιακό φύσημα
- Πνευμονικές ανωμαλίες
- Οσφυαλγία
- Φαρυγγαλγία
- Κοιλιακά ενοχλήματα
- Δυσουρικά ενοχλήματα
- Αισθητικές διαταραχές
- Αρθρίτιδα
- Ηπατομεγαλία
- Μορφώματα μαστού
- Επαφή με TB
- Οπτικές διαταραχές
- Πρόσφατο τροπικό ταξίδι
- Βρογχοκήλη
- Σπληνομεγαλία
- Δυσανεξία στο ψύχος
- Νευρολογικές ανωμαλίες
- Ιστορικό ικτέρου
- Οδοντιατρικές εργασίες
- Μείωση ακοής
- Δυσανεξία στη ζέστη
- Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια
- Άφθες στο στόμα
- Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια



INFECTIOUS
DISEASE CLINICS
OF NORTH AMERICA

Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 917–936

Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis

Jill Tolia, MD^{a,b,*}, Leon G. Smith, MD^a

^a*Department of Infectious Diseases, St. Michael's Medical Center,
111 Central Avenue, Newark, NJ 07104, USA*

^b*Staten Island University Hospital, Staten Island, NY, USA*



Box 3. Physical clues to diagnosing fever of unknown origin

Arthritis or joint pain
Familial Mediterranean fever
Pseudogout
Rat-bite fever
Rheumatoid arthritis
Systemic lupus erythematosus
Lyme disease
Lymphogranuloma venereum
Whipple's disease
Brucellosis
Hyperimmunoglobulinemia D

Band keratopathy
Adult Still's disease
Adult juvenile rheumatoid arthritis
Sarcoidosis

Bruit over spine
Tumor
Arteriovenous fistula

Calf tenderness
Rocky Mountain spotted fever
Polymyositis
Pneumococcal bacteremia

Conjunctivitis
Tuberculosis
Cat-scratch disease
Systemic lupus erythematosus
Chlamydia infection
Histoplasmosis

Conjunctival suffusion
Leptospirosis
Relapsing fever
Rocky Mountain spotted fever

Costo-vertebral angle tenderness
Perinephric abscess
Chronic pyelonephritis

Dry eyes
Rheumatoid arthritis
Systemic lupus erythematosus

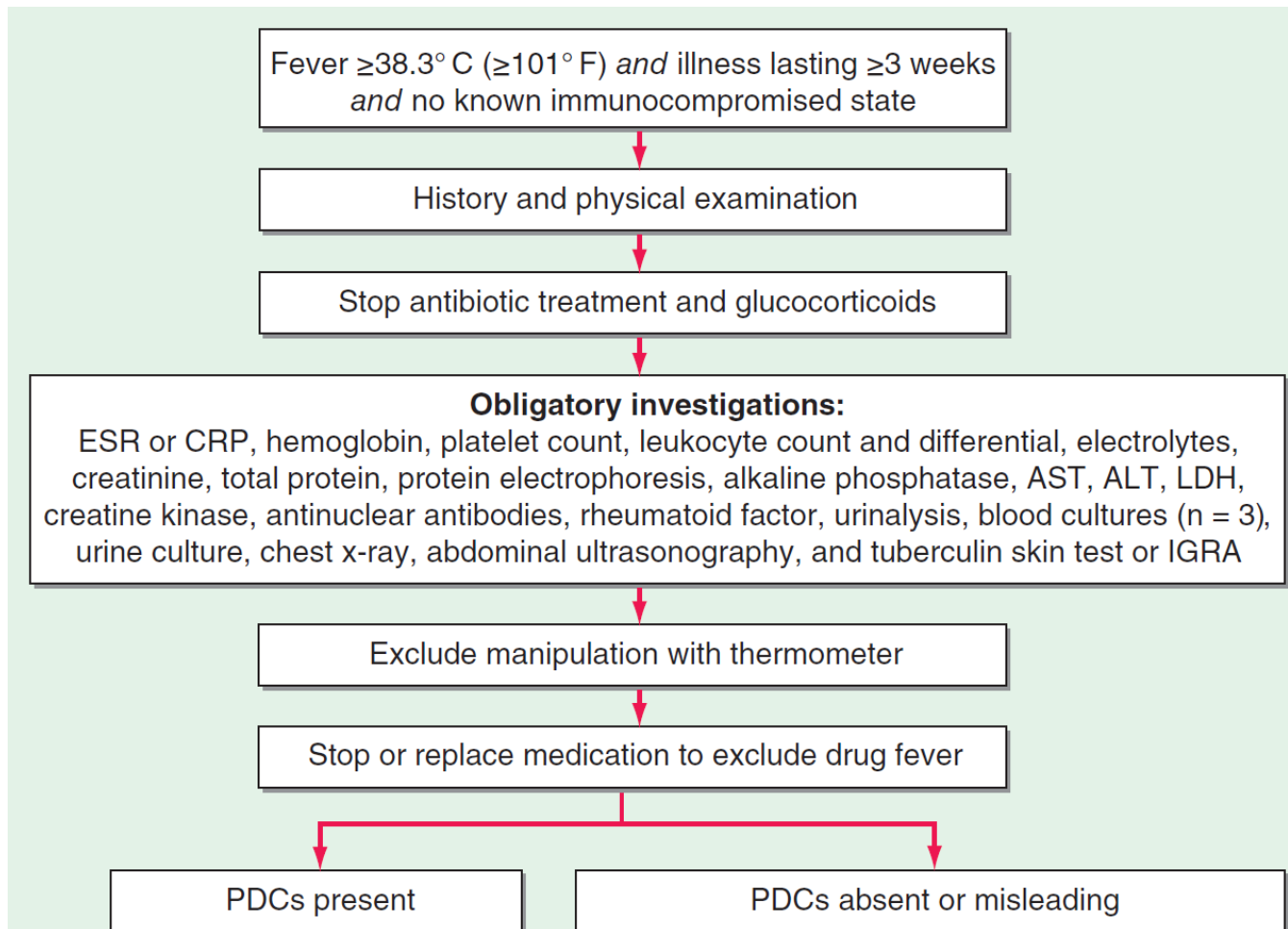
Periarteritis nodosa
Sjögren's syndrome

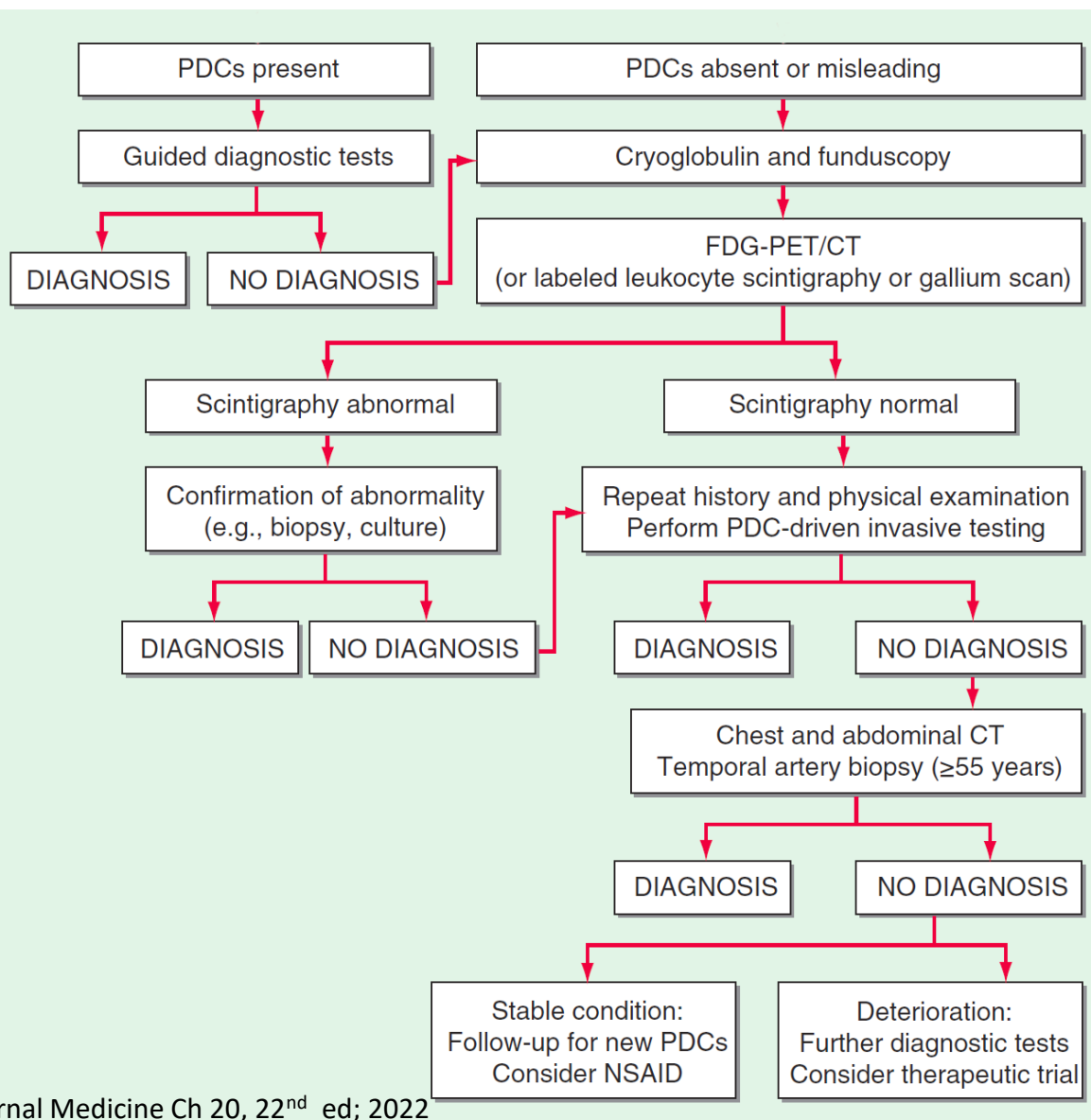
Epididymo-orchitis
Tuberculosis
Lymphoma
Brucellosis
Leptospirosis
Periarteritis nodosa
Infectious mononucleosis
Blastomycosis
Carcinoma

Conjunctivitis
Tuberculosis
Cat-scratch disease
Systemic lupus erythematosus
Chlamydia infection
Histoplasmosis

Toxoplasmosis
HIV infection
Adult Still's disease
Brucellosis
Whipple's disease
Pseudolymphoma
Kikuchi's disease

Structured approach to patients with FUO





Προτεινόμενες διαγνωστικές δοκιμασίες φάσης 1



- Βυθοσκόπηση από οφθαλμίατρο
- FT4, TSH
- ANCA, anti-dsDNA, ASO, κρυοσφαιρίνες,
- C3, C4, CH50
- Ορολογικές δοκιμασίες για CMV, EBV, Mycoplasma, Brucella, Toxoplasma, Borrelia, Coxiella, Treponema, Yersinia.
- Επώαση καλλιέργειών αίματος για >εβδομάδα
- Καλλιέργειες αίματος, γαστρικού και ούρων για φυματίωση
- Παρασιτολογική κοπράνων
- Καλλιέργειες μυελού για Mycobacteria, Brucella, Yersinia
- Σπινθηρογράφημα με In-111-IgG
- Ακτινογραφίες παραρρινίων, γνάθων
- Υπερηχογράφημα πυέλου

Οι εξετάσεις αυτές είναι ενδεικτικές

Προτεινόμενες διαγνωστικές δοκιμασίες φάσης 2



- Δοκιμασίες ανεργίας
- Επανάληψη Α/α θώρακος
- IgD ορού
- Βιοψία ήπατος και καλλιέργεια για κοινά βακτήρια, μύκητες και Mycobacteria
- Οστεομυελική βιοψία και καλλιέργεια για Mycobacteria, Brucella
- Βιοψία κροταφικής σε ασθενείς άνω των 55
- Ενδοσκοπήσεις πεπτικού συστήματος

Οι εξετάσεις αυτές είναι ενδεικτικές



Ποια πιθανά διαγνωστικά στοιχεία υπάρχουν στον ασθενή μας;

- Απώλεια βάρους
- Ξηρός βήχας
- Ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας
- Θεραπεία με anti-TNF
- Κατανάλωση απαστερίωτων γαλακτοκομικών προϊόντων
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- Ηπατομεγαλία με βιοχημικές διαταραχές
- Σπληνομεγαλία με υπόπυκνες εστίες
- Λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου και μεσεντερίου

Ποια θα ήταν η επόμενη εξέταση που θα κάνετε στον ασθενή;

1. Βιοψία λεμφαδένα μεσοθωρακίου



2. Λαπαροσκοπική βιοψία μεσεντέριου λεμφαδένα



3. Βιοψία ήπατος



4. Διαγνωστική σπληνεκτομή

0%

5. PET/CT



Βιοψίες



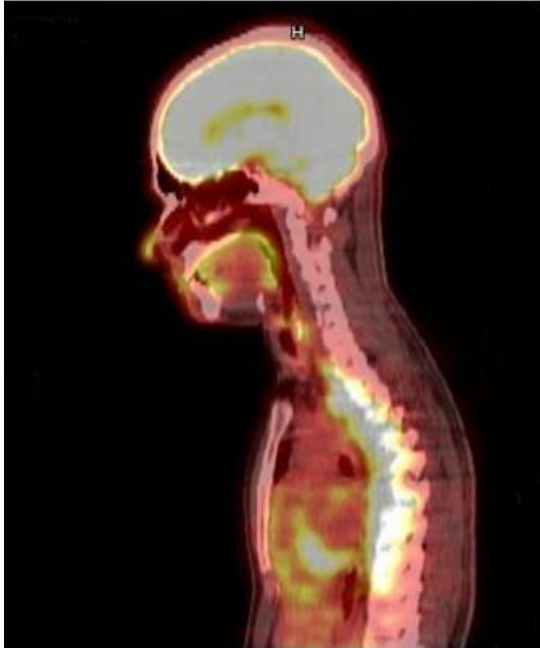
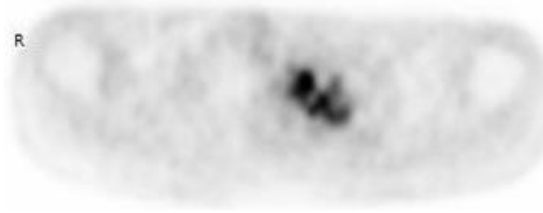
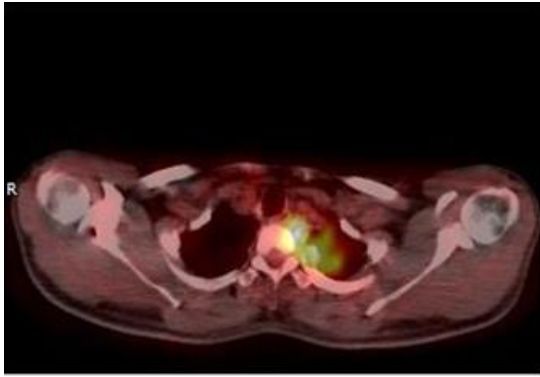
- Βιοψία κροταφικής:
 - Απαραίτητη σε ασθενείς >55 ετών (Αιτία FUO σε 16%).
- Βιοψία ήπατος: διαγνωστική απόδοση 14-17%.
 - Η ηπατομεγαλία ή οι ανωμαλίες των ηπατικών ενζύμων δεν προβλέπουν τις διαγνωστικές βιοψίες.
- Βιοψία λεμφαδένος:
 - όταν η λεμφαδενοπάθεια είναι εντοπισμένη η διαγνωστική απόδοση μειώνεται.
 - Στη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια η διαγνωστική απόδοση είναι μεγάλη.
- Αναρρόφηση/Βιοψία μυελού οστών:
 - Πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχουν ενδείξεις νόσου στο μυελό. Η αναιμία μόνο δεν είναι επαρκής ένδειξη.
 - Καλλιέργεια μυελού οστών: Διαγνωστική απόδοση 0-2%. Δεν συνιστάται στην αρχική διαγνωστική προσέγγιση του FUO.

FDG-PET/CT σε FUO



- Εντοπιστική μέθοδος
- Διαγνωστική απόδοση >50%
 - Ανώτερη των κλασικών απεικονιστικών και των ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων
 - Τουλάχιστον 30% μεγαλύτερη της συμβατικής CT
 - Υπερέχει της CT σε ευαισθησία, κυρίως στην ανίχνευση κακοήθων νεοπλασμάτων (38.5 vs. 58.3 %)
- Ανασκόπηση (2022): ευαισθησία 83%, ειδικότητα 64%, PPV 81%, ακρίβεια 76%, διαγνωστική απόδοση 54%
- Αρνητική PET/CT σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αυτόματης ύφεσης του πυρετού

FDG PET/CT Φυματιώδης σπονδυλίτιδα



Διαγνωστική εξέταση (;)



- Βιοψία ήπατος: Κοκκιώματα με νέκρωση, Ziehl-Neelsen χρώση για οξεάντοχα (-), PCR για B.Koch(-).

ΕΝΔΕΙΧΝΟΝΤΕΣ

Θα αρχίσετε αντιφυματική αγωγή;



1. ΝΑΙ



2. ΌΧΙ



3. ΔΕΝ ΞΕΡΩ / ΔΕΝ ΑΠΑΝΤΩ



A Tiered Approach

- Tier I Possibility: CLINICALLY HIGH LIKELIHOOD
 - Disease explains all of patient's major findings
 - Patient has all major manifestations of the disease.
 - They have no rejecting features and may have a key feature
- Tier II Possibility: CLINICALLY MODERATE LIKELIHOOD
 - Disease explains most of the patient's findings
 - Patient lacks some of the usual manifestations of the disease
 - They have no rejecting features
- Tier III Possibility: CLINICALLY LOW LIKELIHOOD
 - Patient has single or few features of the disease in question
 - Patient has a rejecting feature of the disease in question.



Κλινική πιθανότητα φυματίωσης;



- Η φυματίωση εξηγεί όλα τα ευρήματα του ασθενούς (πυρετό, κακουχία, ξηρό βήχα κλπ);
- Ο ασθενής έχει όλες τις κύριες κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης;
- Ο ασθενής δεν έχει εύρημα που να απορρίπτει τη φυματίωση και έχει ένα στοιχείο κλειδί (κοκκιώματα με νέκρωση)

Πορεία νόσου



- Ο ασθενής ετέθη σε αντιφυματική αγωγή (ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη).
- Δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας ο ασθενής είχε κλινική και εργαστηριακή βελτίωση.

Πως τίθεται η διάγνωση του FUO;



Table 3. Decisive Method of Diagnosis*

Diagnostic Method	All Patients With Diagnosis (n = 192)	Early Diagnosis (n = 67)	Intermediate Diagnosis (n = 38)	Late Diagnosis (n = 87)
History and evolution	44 (22.9)	20 (29.9)	7 (18.4)	17 (19.5)
Culture	13 (6.8)	4 (6.0)	2 (5.3)	7 (8.0)
Infectious serology	13 (6.8)	5 (7.5)	3 (7.9)	5 (5.7)
Immunology	7 (3.6)	6 (9.0)	0	1 (1.1)
Standard radiology	3 (1.6)	1 (1.5)	1 (2.6)	1 (1.1)
Abdominal US	3 (1.6)	3 (4.5)	0	0
Echocardiography	7 (3.6)	7 (10.4)	0	0
CT/MRI	12 (6.3)	4 (6.0)	5 (13.1)	3 (3.4)
Endoscopy	3 (1.6)	1 (1.5)	0	2 (2.3)
Scintigraphy	7 (3.6)	3 (4.5)	1 (2.6)	3 (3.4)
Biopsy	47 (24.5)	6 (9.0)	12 (31.6)	30 (34.5)
Autopsy	5 (2.6)	0	1 (2.6)	4 (4.6)
Other/combination	27 (14.1)	7 (10.4)	6 (15.8)	14 (16.1)

Abbreviations: CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; US, ultrasonography.

*Data are number (percentage) of patients.

Ολοκλήρωση ελέγχου χωρίς διάγνωση



- Σχολαστική επανάληψη ιστορικού και αντικειμενικής εξέτασης.
- Επανάληψη της βασικής διερεύνησης.
- Δεν συνιστάται να γίνουν νέες διαγνωστικές δοκιμασίες με τη μορφή screening tests.
- Η εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών θα πρέπει να γίνεται επί ισχυρής υποψίας λοίμωξης και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού
- Αναμονή για την εμφάνιση διαγνωστικών στοιχείων υποστηρίζοντας τον ασθενή με αντιπυρετικά πχ παρακεταμόλη (ή NSAIDs αν είναι απαραίτητο).

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών με F/UO



* Αιτία θανάτου
σχετιζόμενη με F/UO στο 3%

56 patients with F/UO without a diagnosis were followed up as outpatients. Fever resolved in 53/56 during follow-up with or without treatment (95%).

Tackling fever and inflammation of unknown origin: the do's and don'ts



Think Categorical: Remember the Big 3... Infections, non-infectious inflammatory diseases & malignancies

... and the Little 3: drug fever, factitious fever, habitual hyperthermia

Think 'Inflammatory', Not 'Infectious'

Rare Diseases Are Rare

Remember Sutton: Go where the money is

Love Your PET

Avoid Premature Closure



*The feaver is to the
physitians the
eternal reproach*

John Milton

1608-1674