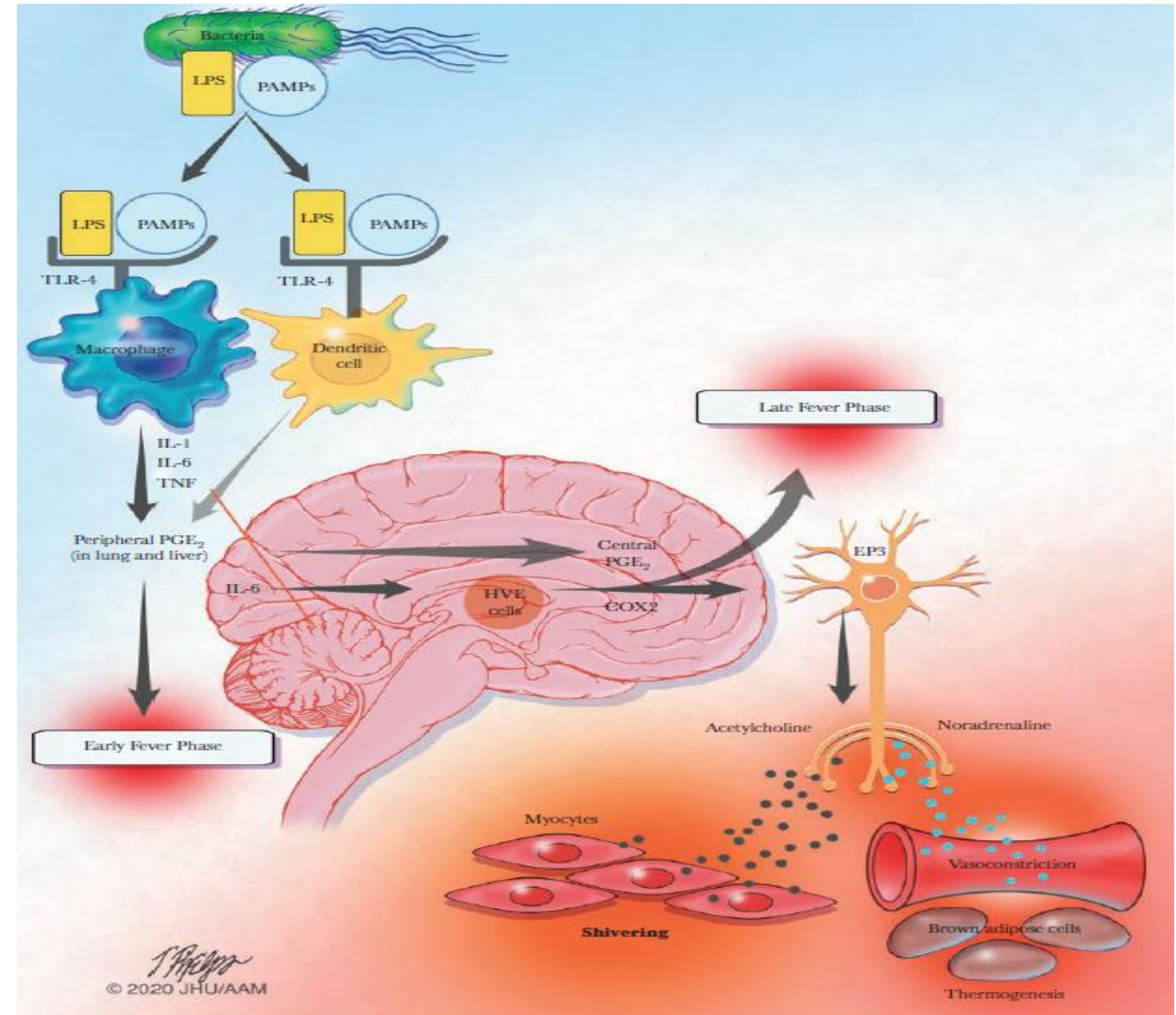
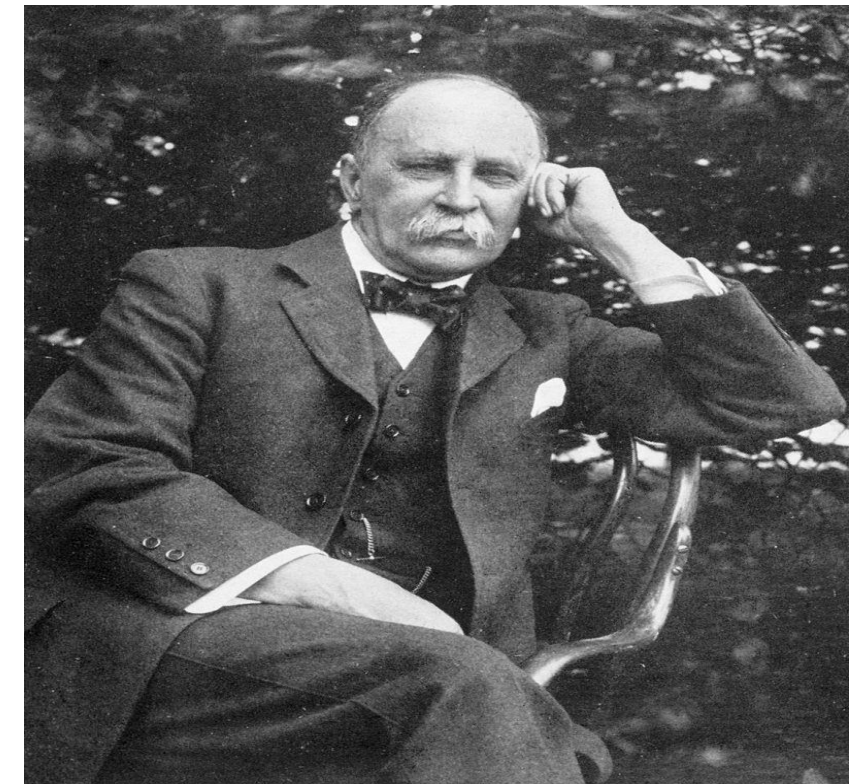


# Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας



*Humanity has but three great enemies: fever, famine, and war; of these by far the greatest, by far the most terrible, is fever.*

**William Osler**



## ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ

---

Διαφωνία για τη Φυσιολογική Θερμοκρασία σώματος – Πυρετό

- Από τους πλέον αποδεκτούς ορισμούς για τον πυρετό είναι πρωϊνή θερμοκρασία στόματος  $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$  ή θερμοκρασία  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$  οποιαδήποτε ώρα της ή  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  σε θερμομέτρηση από το ορθό
- Παρόμοια αποδεκτός ορισμός για τον πυρετό είναι ενδογενής άνοδος θερμοκρασίας  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  τουλάχιστον για 1 φορά, ανεξαρτήτως του επιπέδου δραστηριότητας, γευμάτων, ώρας της μέρας, ανατομική πλευρά μέτρησης, τύπου θερμομέτρου, ηλικίας, περιβαλλοντικών συνθηκών
- Παραδοχές για πυρετό στις κλινικές μελέτες :
  - Από το ορθό  $> 38.0^{\circ}\text{C}$
  - Από το στόμα  $> 37.5^{\circ}\text{C}$  ή  $> 38.1^{\circ}\text{C}$
  - Από τη μασχάλη  $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$  ή  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ (FUO)

*Petersdorf and Beeson (1961) :*

“Πυρετός > 38.3°C σε αρκετές μετρήσεις, που μένει αδιάγνωστος τουλάχιστον 3 εβδομάδες, παρά την ενδονοσοκομειακή διερεύνηση επί 1 εβδομάδα”

*Durack and Street (1991) :*

Αναθεώρηση ορισμού

“Πυρετός αδιάγνωστος παρά τη διερεύνηση επί 3 ημέρες ενδονοσοκομειακά ή μετά από 3 εξωνοσοκομειακές επισκέψεις”

- Πλην του κλασικού FUO προστίθενται 3 ακόμα κατηγορίες FUO: 1) Νοσοκομειακός, 2) Ουδετεροπενικός, 3) Σχετιζόμενος με HIV

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ (FUO)

<b>FUO</b>	Πυρετός $\geq 38.3$ (συχνά κύματα) διάρκειας $\geq 3$ εβδομάδες για τον οποίο διερεύνηση μιας εβδομάδος (3 επισκέψεις σε ιατρείο ή νοσηλεία σε νοσοκομείο) δεν οδήγησε σε διάγνωση
<b>Νοσοκομειακός FUO</b>	Πυρετός $\geq 38.3$ που εμφανίζεται εντός του νοσοκομείου σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη στην εισαγωγή και που παραμένει αδιάγνωστη μετά από 3 ημέρες κατάλληλης διερεύνησης με τουλάχιστον 2 ημέρες επώασης των καλλιεργειών
<b>FUO σε έδαφος ουδετεροπενίας</b>	Πυρετός $\geq 38.3$ σε ασθενείς με ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα $< 500/\mu\text{L}$ ή που αναμένεται η πτώση τους σε 1-2 ημέρες και άλλη ανοσοανεπάρκεια, εφ' όσον παραμένει αδιάγνωστος ύστερα από 3 ημέρες κατάλληλης διερεύνησης, συμπεριλαμβανομένων αρνητικών καλλιεργειών μετά από 48 ώρες
<b>FUO σε έδαφος HIV λοίμωξης</b>	Πυρετός $\geq 38.3$ επί $> 4$ εβδομάδες σε εξωτερικούς ασθενείς ή $> 3$ ημέρες σε νοσηλευόμενους ασθενείς με επιβεβαιωμένη HIV λοίμωξη, εφ' όσον η διάγνωση παραμένει αβέβαιη ύστερα από 3 ημέρες κατάλληλης διερεύνησης με τουλάχιστον 2 ημέρες επώασης των καλλιεργειών

## ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ FVO

- Θερμοκρασία  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  σε 2 τουλάχιστον μετρήσεις
- Διάρκεια  $\geq 3$  εβδομάδες ή πολλαπλά εμπύρετα σε  $\geq 3$  εβδομάδες
- Όχι ανοσοκαταστολή
  - ΟΧΙ ουδετεροπενία για  $\geq 1$  εβδομάδα στους προηγούμενους 3 μήνες από την έναρξη του πυρετού
  - ΟΧΙ γνωστή HIV-λοίμωξη
  - ΟΧΙ υπογαμμασφαιριναιμία
  - ΟΧΙ χρήση 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου για  $\geq 2$  εβδομάδες εντός 3 μηνών πριν από την έναρξη του πυρετού
- Διάγνωση αβέβαιη παρά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, φυσικής εξέτασης και των εξής διαγνωστικών εξετάσεων:
  - ΤΚΕ, CRP
  - Γενική αίματος (με λευκά και τύπο)
  - Ηλεκτρολύτες, Κρεατινίνη, Ολική πρωτεΐνη, Ηπατικά
  - ANA (AntiNuclear Antibodies), RF (Rheumatoid Factor)
  - Μικροσκοπική εξέταση ούρων
  - 3 αιμοκαλλιέργειες
  - Καλλιέργεια ούρων
  - Ακτινογραφία θώρακος
  - US κοιλίας
  - Φυματινοαντίδραση



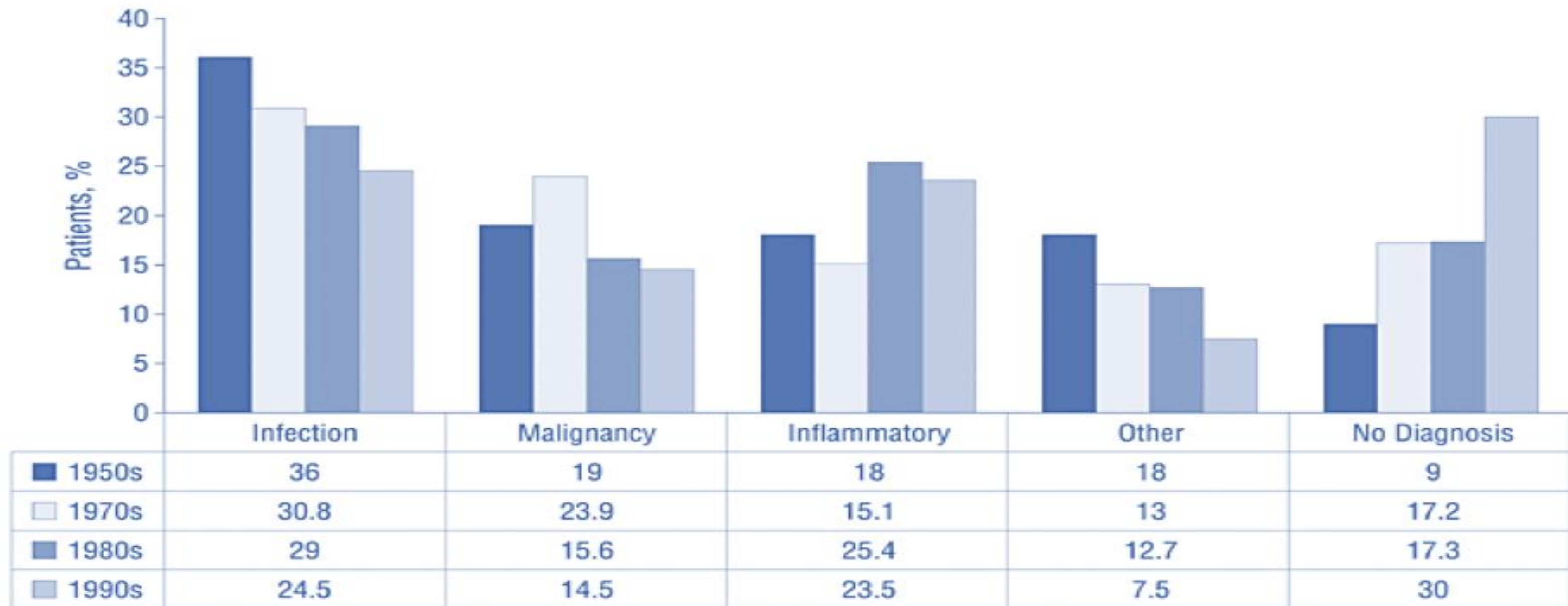
AITIA FUO

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΛΑΣΙΚΟΥ FUO

- Από τις εκατοντάδες των διαταραχών που προκαλούν κλασικό FUO, τα αίτια μπορούν να ομαδοποιηθούν σε 1 από τις 5 κατηγορίες:
  - Λοιμώξεις
  - Νεοπλάσματα
  - Συστηματικά, μη λοιμώδη, Φλεγμονώδη αίτια (ρευματολογικά ή νοσήματα του συνδετικού ιστού)
  - Διάφορα αίτια (Φαρμακευτικός πυρετός, Τεχνητός πυρετός, Κακοήθης υπερθερμία κλπ)
  - Αδιάγνωστα
- Οι σχετικές συχνότητες διαφέρουν ανάλογα με τη χρονική στιγμή, τη γεωγραφική περιοχή, την ηλικία των ασθενών και του είδους ιατρικής πρακτικής

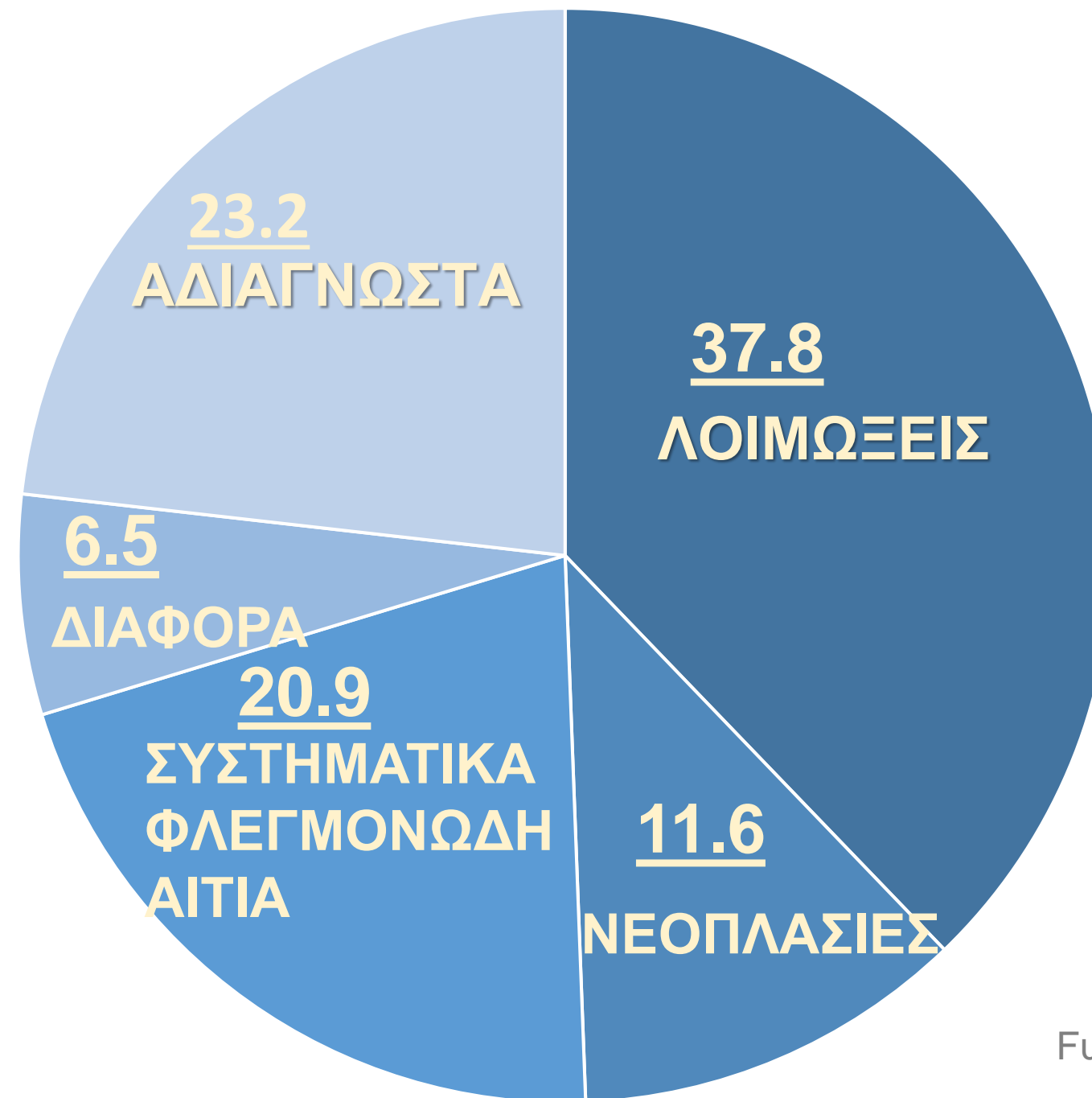


## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΙΤΙΩΝ FUC 1966-2000



## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ σε 18 σειρές περιστατικών 2006-2014

### % ΑΙΤΙΩΝ ΑΠΟ ΣΕΙΡΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ 2004-2014



Fusco FM, et al. *BMC Infect Dis* **19**, 653 (2019)

Ο FУO συχνότερα οφείλεται σε άτυπη παρουσίαση μιας συνήθους οντότητας,

---

παρά σε μία σπάνια διαταραχή...



## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΣΥΝΗΘΩΝ & ΑΣΥΝΗΘΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΠΑΡΑΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΕΜΠΥΡΕΤΟΥ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ	ΑΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ
ΛΟΙΜΩΔΗ	Φυματίωση (κυρίως εξωπνευμονική) Ενδοκαρδιτίδα με αρνητικές καλλιέργειες Λοιμώξεις από τον Epstein-Barr Λοιμώξεις από τον CMV	Μπαρτονέλλωση (κυρίως <i>B. henselae</i> ) Βρουκέλλωση Κρυπτογενή αποστήματα Σαλμονέλλωση Ουρολοιμώξεις Οξεία λοίμωξη HIV Οξεία ηπατίτιδα A, B, E HPV-6, HPV-7 Λοιμώξεις οστών & αρθρώσεων
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ	Λέμφωμα (Hodgkin και non-Hodgkin) Λευχαιμία Συμπαγείς όγκοι (ca νεφρού, μελάνωμα)	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο Αδενoca κόλου Πολλαπλούν μύελωμα Ca στομάχου Μεσοθηλίωμα Νόσος Castleman

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΣΥΝΗΘΩΝ & ΑΣΥΝΗΘΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΠΑΡΑΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΕΜΠΥΡΕΤΟΥ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ	ΑΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	Νόσος Still ΣΕΛ Ρευματική πολυμυαλγία Κροταφική αρτηρίτιδα Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Ρευματοειδής αρθρίτιδα Οζώδης πολυαρθρίτιδα Σαρκοείδωση Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα νόσο του Still Νόσος Kawasaki

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΣΥΝΗΘΩΝ & ΑΣΥΝΗΘΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΠΑΡΑΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΕΜΠΥΡΕΤΟΥ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ	ΑΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ
ΔΙΑΦΟΡΑ	<p>Φαρμακευτικός πυρετός</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Αντιμικροβιακά</li><li>- Αντιχολινεργικά</li><li>- Αλλοπουρινόλη</li><li>- ΜΣΑΦ</li><li>- Αντιαρρυθμικά</li><li>- Αντικαταθλιπτικά</li></ul> <p>Χρόνια πνευμονική εμβολή</p> <p>Υπερθυρεοειδισμός</p> <p>Αιμάτωμα</p>	<p>Υποξεία θυρεοειδίτιδα</p> <p>Νεκρωτική λεμφαδενίτιδα</p> <p>Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊσιοκυττάρωση</p> <p>Τεχνητός πυρετός</p>

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΣΥΝΗΘΩΝ & ΑΣΥΝΗΘΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΠΑΡΑΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΕΜΠΥΡΕΤΟΥ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ	ΑΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ
ΣΕ ΕΠΙΣΤΡΕΦΟΝΤΑ ΤΑΞΙΔΙΩΤΗ	Ελονοσία Δάγγειος πυρετός	Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού Ουρολοιμώξεις Ηπατίτιδα Α, Β, Ε Λεπτοσπείρωση Σχιστοσωμίαση Κυστικέρκωση Γναθοστομίαση Τυφοειδής πυρετός Οξεία HIV Οξεία TBC

 Travel destinations



Northern and eastern Europe



North America



Latin America and Caribbean



South East Asia



Central and South Asia



Sub-Saharan Africa



North Africa, Mediterranean, and Middle East



Australasia

+ = high risk

**Viral infections**

Infection	Northern and eastern Europe	North America	Latin America and Caribbean	South East Asia	Central and South Asia	Sub-Saharan Africa	North Africa, Mediterranean, and Middle East	Australasia
Tick-borne encephalitis	█							
Arboviruses		█	+	+	+			
HIV						█		
MERS CoV							█	
CCHF	█				█			
Viral hemorrhagic fevers						█		
Toscana (sandfly) fever							█	
Hantavirus	█		█	█				

**Bacterial infections**

Infection	Northern and eastern Europe	North America	Latin America and Caribbean	South East Asia	Central and South Asia	Sub-Saharan Africa	North Africa, Mediterranean, and Middle East	Australasia
Lyme disease	█	█						
Enteric fever			+	+	+	+		
Brucellosis			█				█	
Melioidosis				█				█
Tuberculosis	+							
Rickettsiae		█			█	+	█	█
Tularaemia	█	█						
Q fever							█	█

**Other organism infections**

Infection	Northern and eastern Europe	North America	Latin America and Caribbean	South East Asia	Central and South Asia	Sub-Saharan Africa	North Africa, Mediterranean, and Middle East	Australasia
Malaria			+	+	+	+		
Scrub typhus				█	█			█
Babesiosis		█						
Amoebiasis						█		
Ehrlichiosis		█						
Leptospirosis			█	█				
Visceral leishmaniasis					█	█	█	
Endemic fungi		█	█					
Penicilliosis				█				
Acute Chagas disease			█					
Paragonimiasis				█				
HAT						█		
Acute schistosomiasis						+		
Histoplasmosis						█		

MERS CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus

CCHF = Crimean Congo haemorrhagic fever

HAT = Human African trypanosomiasis



# Etiology and Outcome of Fever After a Stay in the Tropics

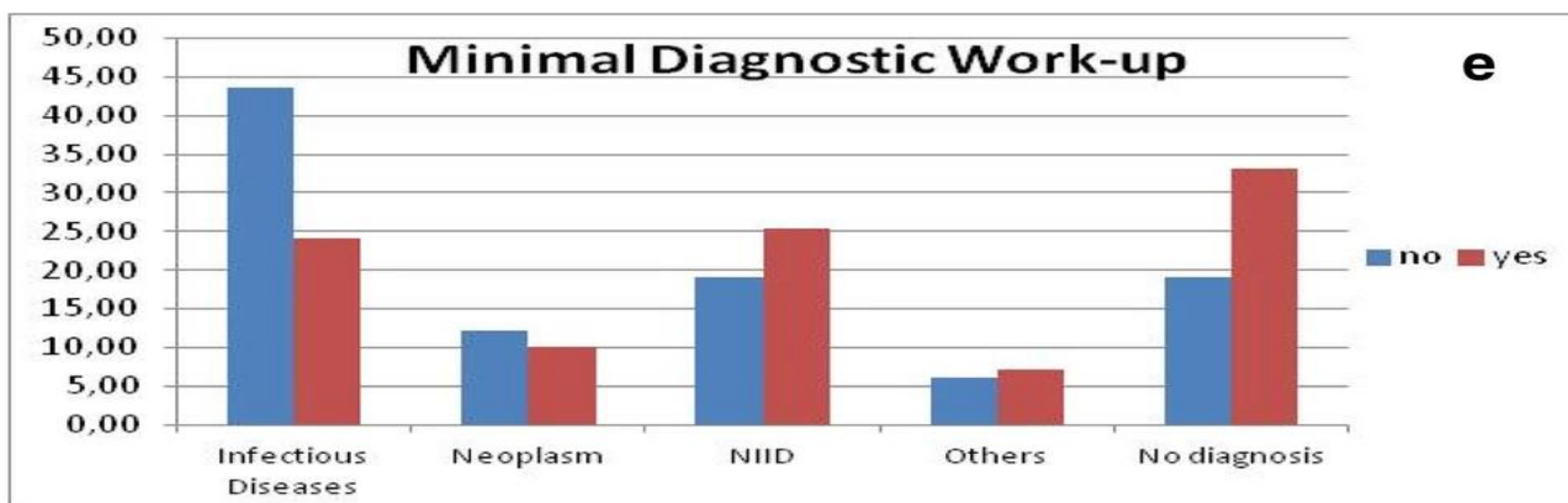
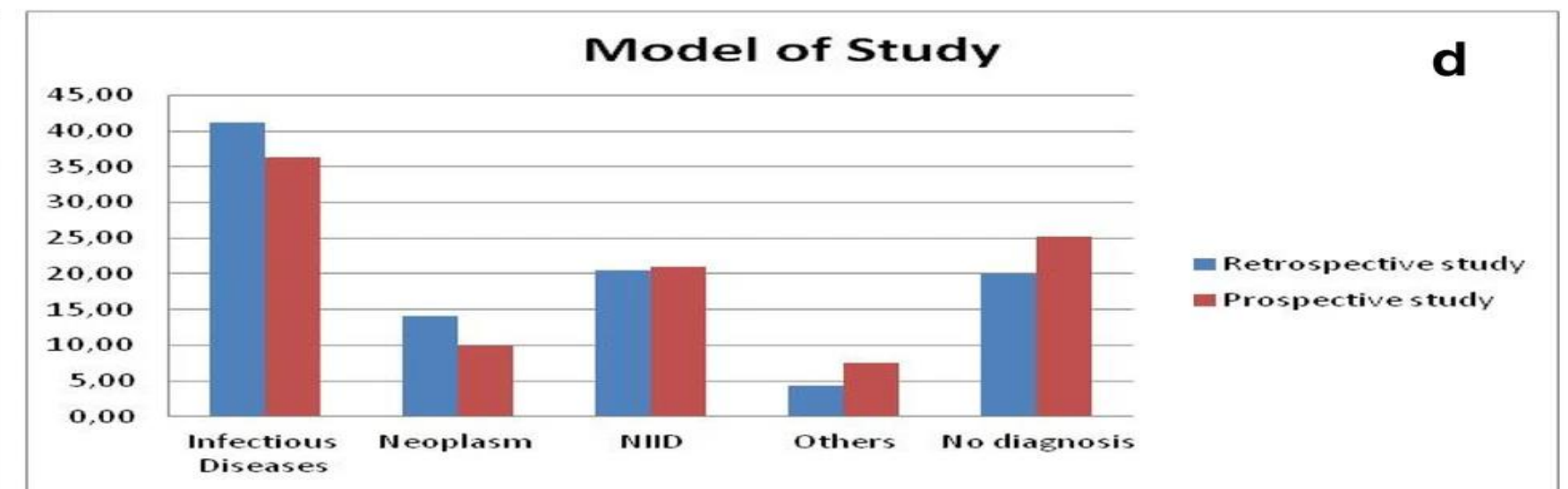
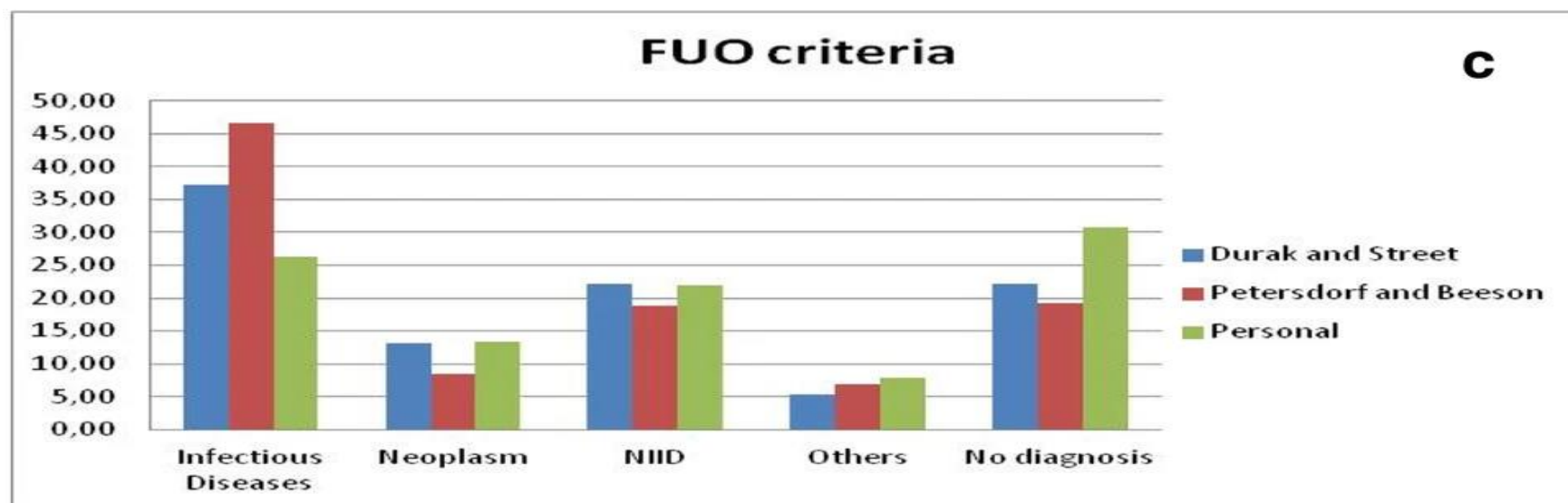
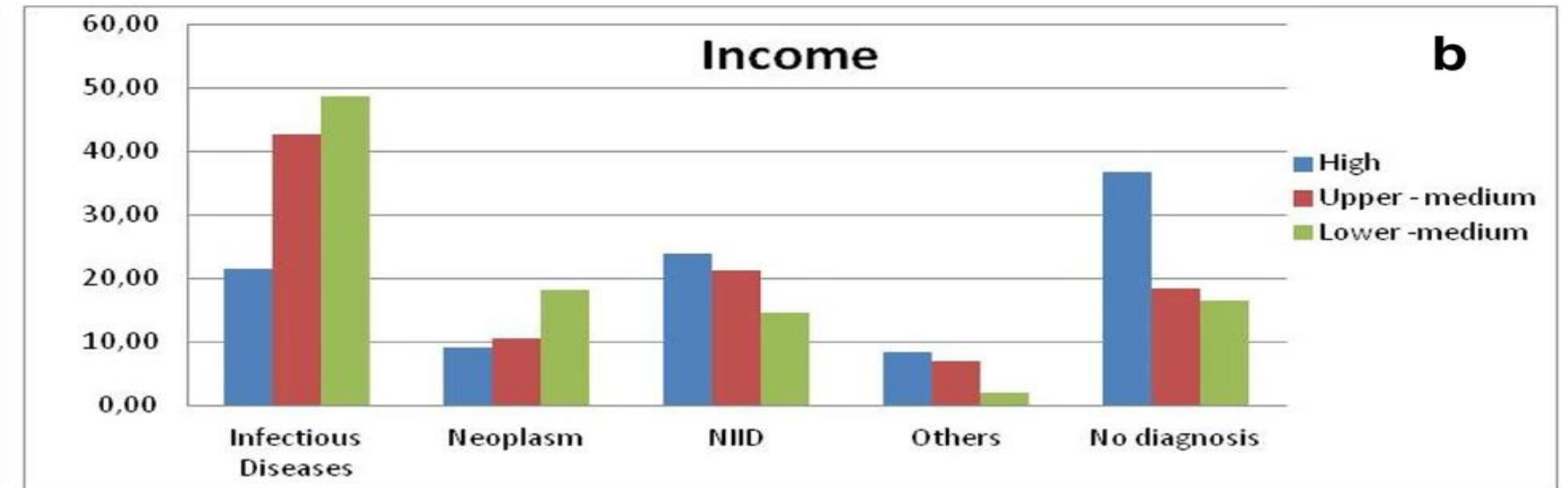
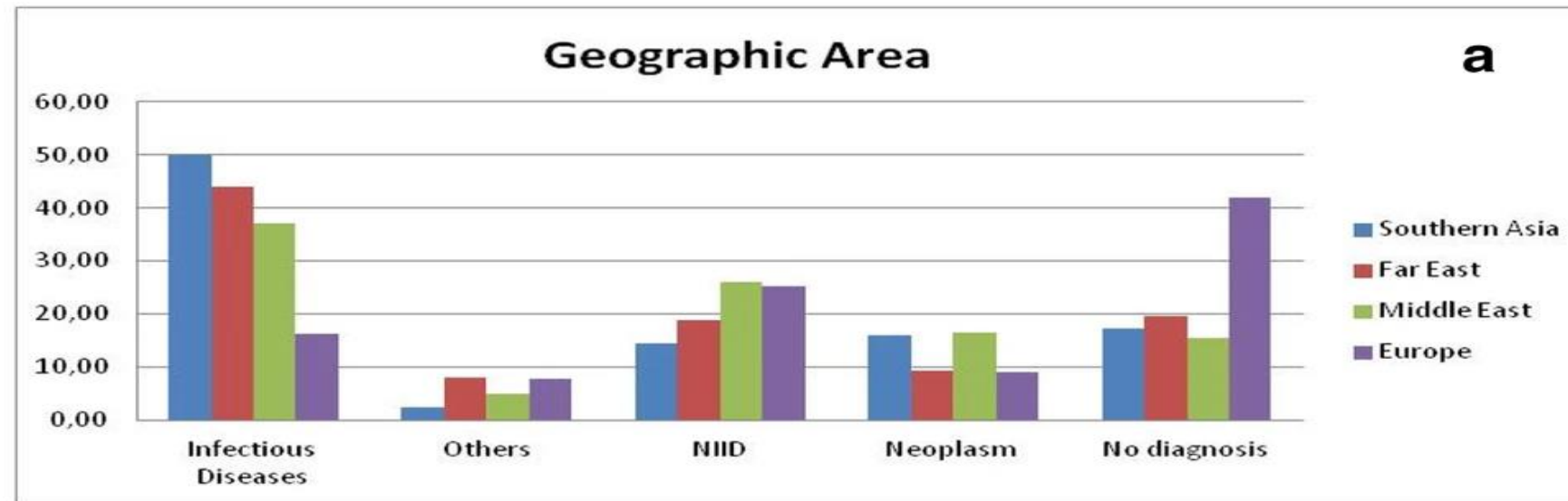
E. Bottieau, et al. *Arch Intern Med* 2006;166:1642-48

N = 1743



# Fever of unknown origin (FUO): WHICH ARE THE FACTORS INFLUENCING THE FINAL DIAGNOSIS ?

A 2005–2015 systematic review



Fusco FM, et al. *BMC Infect Dis* 19, 653 (2019)

## ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FУO

---

### ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ

- Ορισμός Durack & Street: η έγκαιρη αντιμετώπιση είναι για ορισμένες κατηγορίες FУO κριτικής σημασίας
- Παρά τις επανειλημμένες αναθεωρήσεις του ορισμού και της εισαγωγής βελτιωμένων ορολογικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών τεχνολογιών, αρκετοί FУOs παραμένουν αδιάγνωστοι...
- Το πιο ενδιαφέρον μάθημα από τον «κλασικό FУO» είναι ότι σε πολλές περιπτώσεις οι πληροφορίες από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερο !

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ/ΝΕΟ-

#### ▪ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Και το HL και το NHL από τις συνηθέστερες κακοήθειες με παρατεταμένο χαμηλό πυρετό (σχετικά λίγοι ασθενείς με υψηλό πυρετό)

Σε κακοήθη/νεοπλασματικό FUO, ανεξήγητα υψηλή Αλκαλική Φωσφατάση παραπέμπει σε λέμφωμα

#### ▪ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

Υψηλός πυρετός.  
Πολλές διαφορετικές παρουσιάσεις (« the internist's tumor»)

Πιθανή αιματοουρία νέας έναρξης, AP κίρσοκήλη, μάζα στην πλάγια κοιλιακή χώρα

#### ▪ ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Παρατεταμένος πυρετός

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ▪ **ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ**

Η Υποξεία Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα σήμερα ασυνήθης αιτία FUO  
Πυρετός συνήθως 38.9 °C

Περιφερικές εκδηλώσεις, όπως οζίδια Osler, γραμμοειδείς υπονύχιες αιμορραγίες κλπ είναι πιθανότερο να ανευρεθούν σε ασθενή που επί μακρό έχει βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

▪ **ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ**

Συχνότερα αποστήματα στην κοιλιά ή πύελο, συνήθως σε προηγούμενο χειρουργείο ή με υποκείμενες νόσους στην κοιλιά/πύελο

Τα αποστήματα κοιλίας συχνά επιπλέκουν εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα. Όταν ευθύνεται η εκκολπωματίτιδα, ο σχηματισμός αποστημάτων μπορεί να έχει προηγηθεί εβδομάδες ή και μήνες.

Υπερήλικες ή ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην παρουσιάζουν τυπική συμπτωματολογία

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

#### ▪ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Υποψία σε προηγούμενη έκθεση/κατοικία σε ενδημική περιοχή.

Παγκόσμια, η εξωπνευμονική TB /

/ κεγχροειδής TB αποτελεί συνήθη αιτία FUO

Θετική Mantoux ή θετική IGRA (interferon- $\gamma$  release assay) επιβοηθητική, αλλά αρνητικές στο 50% των FUO που οφείλονται σε TB.

Λανθάνουσα TB σε ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά ή σε ανοσοκατασταλμένους μπορεί να επανενεργοποιήσει TB.

Η κεγχροειδής TB έχει λίγα εντοπισμένα σημεία και υψηλός πυρετός το πρωί μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

#### ▪ ΤΥΦΟΕΙΔΗΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

Σημαντική αιτία FUO σε ιστορικό ταξιδιού/μολυσμένου φαγητού.  
Η ροδάνθη και η σπληνομεγαλία μπορεί εύκολα να διαλάθουν της προσοχής.

Συνήθως υψηλός πυρετός τις πρωινές ώρες και σχετική βραδυκαρδία

#### ▪ ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΩΣΗ

Τυπική παρουσίαση στους νέους

Μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς συχνά χωρίς φαρυγγαλγία και αυχενική λεμφαδενοπάθεια.  
PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder) σε λήπτες μοσχεύματος θετικού στον EBV

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

•CMV

Σημαντική αιτία FUO σε φυσιολογικά και σε ανοσοκατασταλμένα άτομα.  
Ο CMV μπορεί να επανενεργοποιηθεί σε συστηματική νόσηση (πχ ΣΕΛ, σοβαρή σήψη), σε BMT ή σε υψηλού κινδύνου χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Συνήθης παρουσίαση με κόπωση και πυρετό, ειδικά σε ανοσοεπαρκείς  
Θα πρέπει να τίθεται στη δ.δ. σε ανοσοκατασταλμένους.



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ	ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ
<p data-bbox="179 427 536 484"><u>ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</u></p> <p data-bbox="159 607 826 752">▪ <b>ΝΟΣΟΣ ΕΞ ΑΜΥΧΗΣ ΓΑΛΗΣ (CSD)</b></p>	<p data-bbox="936 596 1712 907">Τυπικά εμφανίζεται 1–2 εβδομάδες μετά την αρχική αμυχή από τη γάτα. Εκσεσημασμένη περιοχική λεμφαδενοπάθεια.</p> <p data-bbox="936 949 1745 1174">Η πύλη εισόδου είναι κατά κανόνα πλήρως επουλωμένη όταν ο ασθενής παρουσιάζει FUO.</p> <p data-bbox="936 1215 1769 1615">Ενίοτε, μπορεί να εμφανιστεί ως γενικευμένη CSD πχ μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, οφθαλμο-λεμφαδενικό σύνδρομο Parinaud, ή με μεμονωμένη οφθαλμική εμπλοκή</p>	<p data-bbox="1769 596 3192 821">Έκθεση σε γάτα είναι βασικό στοιχείο για δδ της CSD από άλλες αιτίες περιοχικής λεμφαδενοπάθειας, όπως τοξοπλάσμωση ή λέμφωμα.</p>

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

#### ▪ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ

Σε ενδημικές περιοχές (Μεσόγειο, Περσικό κόλπο, Ινδία), συνήθως από λήψη απαστερίωτων γαλακτομικών ή επαφής με ζώα  
Η λήψη/επαφή μπορεί να έχει συμβεί εβδομάδες/μήνες πριν την έναρξη του πυρετού

Η βρουκέλλωση έχει «προτίμηση» για εντόπιση στα οστά, ΚΝΣ, γεννητικό (επιδιδυμο-ορχίτιδα).

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε ορολογικές εξετάσεις ± καλ/εια



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ	ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ
<p><b><u>ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="159 652 1062 883">▪ <b>ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ (GCA)/ΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ (TA)</b></li> <li data-bbox="159 1446 1062 1587">▪ <b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΣΕΛ)</b></li> </ul>	<p>Συνηθέστερη αιτία FUO.</p> <p>Αν και κλασικά συνοδεύεται από κεφαλαλγία, άλγος στη σιαγόνα, ευαισθησία στην περιοχή της κροταφικής αρτηρίας, παρατεταμένος πυρετός μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα. Ο πυρετός συνήθως υψηλός</p> <p>Ο ΣΕΛ στην έξαρση της νόσου μπορεί να παρουσιαστεί με παρατεινόμενο εμπύρετο.</p>	<p>Συνήθως σε άτομα &gt;50 ετών με αυξημένη ΤΚΕ</p> <p>Η βιοψία της κροταφικής αρτηρίας είναι διαγνωστική</p> <p>Ενώ η λευκοπενία είναι χαρακτηριστικό εύρημα στην έξαρση του ΣΕΛ, η λευκοκυττάρωση μπορεί να προέρχεται από συνυπάρχουσα λοίμωξη</p>

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- **ADULT ONSET STILL'S DISEASE / ADULT JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA)**

Σημαντική αιτία FUO στους ενήλικες και ο μοναδικός ρευματολογικός FUO που συνοδεύεται από εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση (>20 x10<sup>9</sup>/L).

Κλασική παρουσίαση με καθημερινό πυρετό, που συχνά προηγείται της εμφάνισης αρθρίτιδας.

Ένα εξαφανιζόμενο «salmon-colored» εξάνθημα στο κορμό μπορεί να προηγείται ή να συνοδεύει τον πυρετό και τις αρθραλγίες. Μπορεί να συνυπάρχει λεμφαδενοπάθεια.

Ευρήματα από τους οφθαλμούς, αρθρίτιδα σε <4 αρθρώσεις και ηπατοσπληνομεγαλία σε FUO υποδηλώνει JRA

Ο RF και τα ANA είναι αρνητικά, ενώ ανευρίσκεται εκσεσημασμένη αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης.

ΔΙΑΦΟΡΑ

## ▪ ΦΑΡΜΑΚΑ

Διάγνωση εξ αποκλεισμού.

Οι ασθενείς σε καλή κατάσταση παρά τον πυρετό.

Έλλειψη σημειολογίας, πλην σχετικής βραδυκαρδίας

Συχνά ανεύρεση άτυπων λεμφοκυττάρων (<5%) ή φάρμακα που λαμβάνονται επί μήνες ή και έτη ηωσινόφιλων.

Με την απόσυρση του υπεύθυνου φαρμάκου ο πυρετός εξαφανίζεται εντός 72 ωρών

Ο φαρμακευτικός πυρετός συνήθως οφείλεται σε

ή φάρμακα που λαμβάνονται επί μήνες ή και έτη



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ FUD



- Πολλοί αλγόριθμοι εργαστηριακών εξετάσεων για FUSO.

Οι αλγόριθμοι πρέπει να χρησιμοποιούνται με στοιχεία από το ιστορικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακές ή απεικονιστικές εξετάσεις



# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΕ ΦΥΟ

- Επαναλαμβανόμενη λεπτομερής λήψη ιστορικού
- Επαναλαμβανόμενη πλήρης φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης εξέτασης δέρματος-βλεννογόνων, λεμφαδένων, κροταφικών αρτηριών, ευαισθησίας παραρρινίων, οδόντων και στοματικής κοιλότητας, θυρεοειδούς, ψηλάφηση κοιλιάς, εξέταση ουρογεννητικού και ορθού
- Διακοπή άχρηστων φαρμάκων





# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΕ FVO

## ΕΝΤΑΞΗ ΣΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΕΡΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

<u>ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</u>	<u>ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ</u>		<u>ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</u>	<u>ΔΙΑΦΟΡΑ</u>
	<u>ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ</u>	<u>ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ</u>		
Καλ/ειες ούρων/πτυέλων για AFB VDRL, HIV. Ορολογικός έλεγχος για CMV, EBV	Περιφερικό επίχρισμα Η/ΣΗ πρωτεϊνών ορού	Μαστογραφία, CT θώρακα με σκιαγραφικό, ενδοσκόπηση ανώτερου-κατώτερου πεπτικού, σπινθηρογράφημα οστών, σπινθηρογράφημα με Ga <sup>57</sup>	Ρευματοειδής παράγων, ANA	Κατάλληλη διαγνωστική προσέγγιση βάσει του ιστορικού
ΑΡΝΗΤΙΚΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΑ	
Διαθωρακικό –Διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα, ΟΝΠ, α/α ή CT παραρρινίων, σπινθηρογράφημα με Ga <sup>67</sup>	Βιοψία μυελού οστών	MRI εγκεφάλου, βιοψία ύποπτων δερματικών βλαβών ή λεμφαδένων, ηπατική βιοψία, διαγνωστική λαπαροσκόπηση	Βιοψία κροταφικής αρτηρίας, βιοψία λεμφαδένων	

## Proposed algorithm for a diagnostic approach to prolonged fever:

Patients with a febrile illness  $\geq 37.8$  °C (orally) for  $\geq 1$  week will undergo a basic clinical workup during Phase #1 of the study (*top box*).

If no diagnosis can be established during this initial phase, or no clue regarding a potential differential diagnosis can be made, patients enter Phase #2.

There an 18FDG-PET/CT will be performed to elicit further diagnostic clues (*bottom box*).

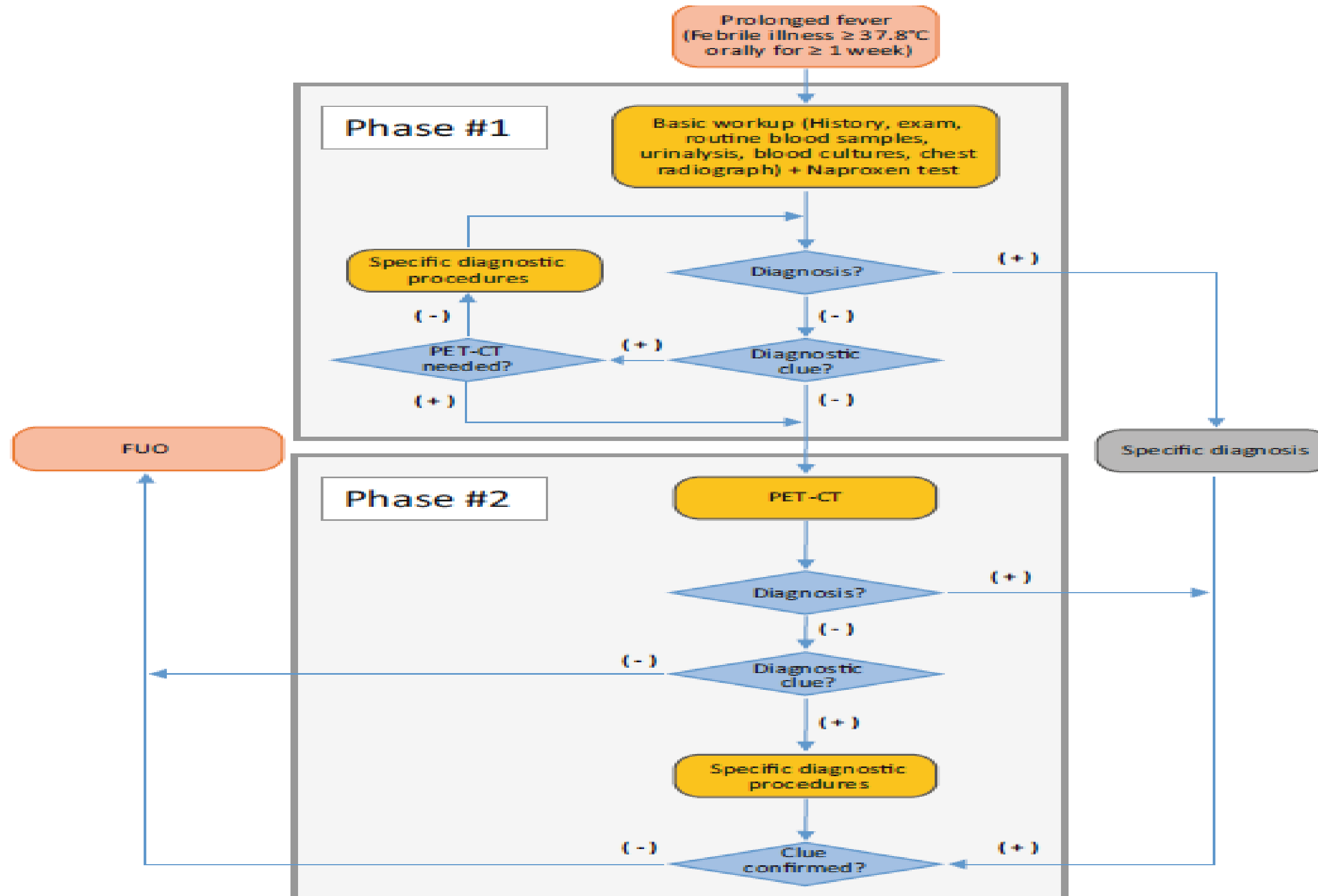
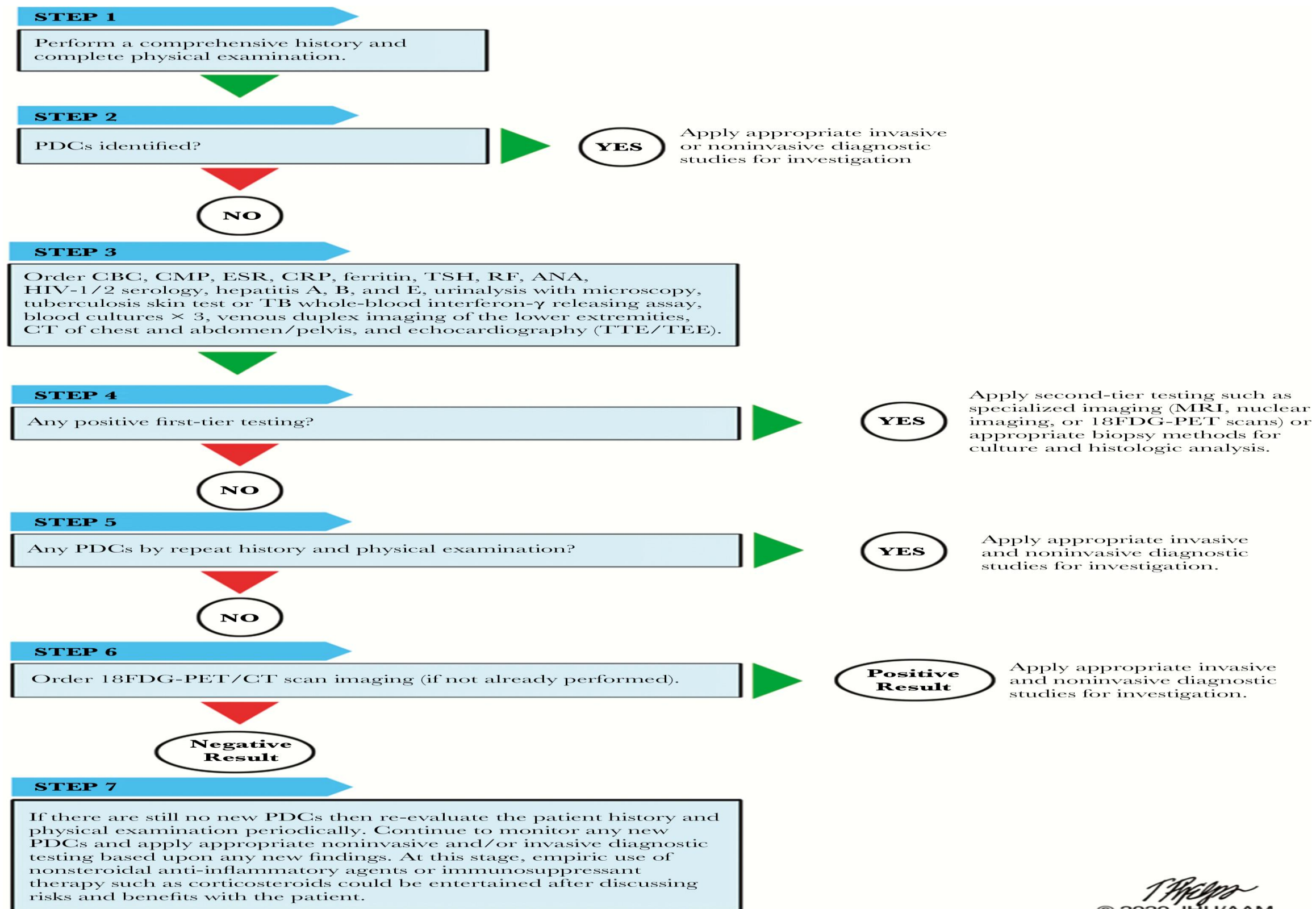


Figure 2. Suggested structured approach to investigating fever of unknown origin cases



*T. Wright*  
© 2020 JHU/AAM

**OXFORD**  
UNIVERSITY PRESS

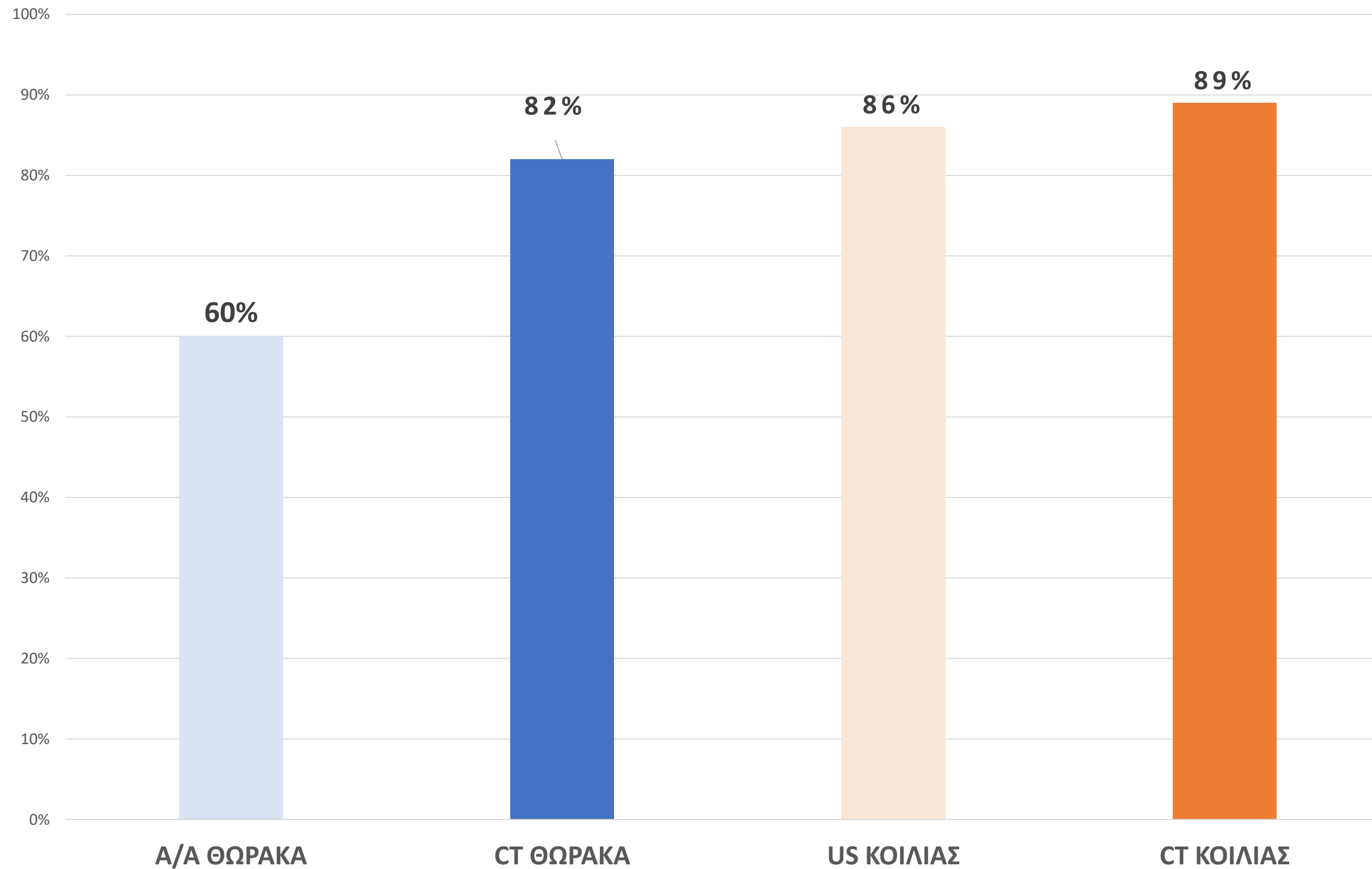
## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FUO

---

- Παρ' ότι η CT και η MRI (magnetic resonance imaging) έχουν βοηθήσει πολύ στην αξιολόγηση του FUO, νεότερες τεχνικές όπως η  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ( $^{18}\text{fluorodeoxyglucose}$ –positron emitted tomography) και η MRI (diffusion weighted images) παρέχουν τη δυνατότητα ταυτοποίησης εστιακών φλεγμονωδών ή λοιμωδών διαδικασιών προτού οι ασθενείς να πληρούν τα κριτήρια για FUO ή όταν οι παραδοσιακές μελέτες απεικόνισης δεν έχουν αποδώσει

# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FUO

## ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ



Bleeker-Rovers CP, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*; 86:26-38 (2007)

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΦΥΟ

### **<sup>18</sup>FDG PET** (<sup>18</sup>Fluoro-2-Deoxy Glucose Positron Emission Tomography) **ΚΑΙ PET/CT**

---

- Ευαισθησία των<sup>18</sup>FDG PET και PET/CT : 85%–86%
- Ιδιαίτερα χρήσιμα για εντοπισμό βλαβών για περαιτέρω αξιολόγηση, πχ λήψη βιοψίας

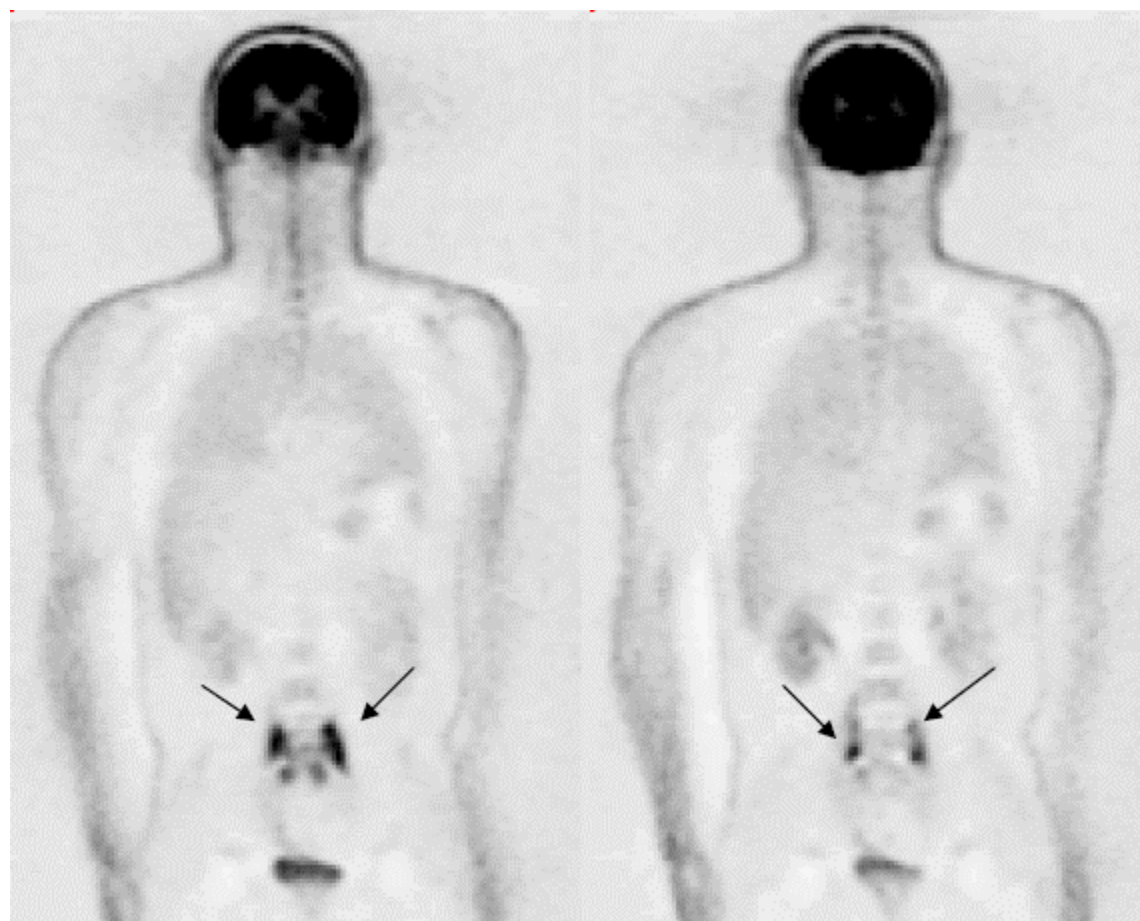
# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FVO

## **<sup>18</sup>F<sub>FDG</sub> PET (<sup>18</sup>Fluoro-2-Deoxy Glucose Positron Emission Tomography) ΚΑΙ PET/CT**

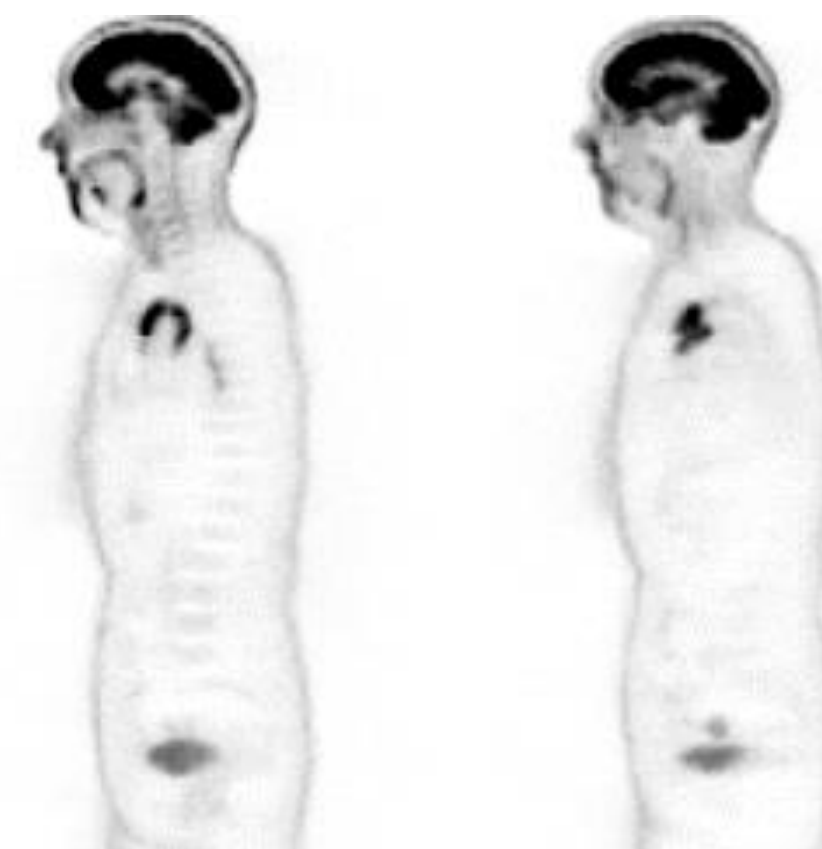
Από έτους πυρετός (38,5°C) με εφιδρώσεις, απώλεια βάρους.

ΤΚΕ : 93 mm/h, CRP 69 mg/L..

### **ΜΟΛΥΣΜΕΝΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ**



### **ΑΟΡΤΙΤΙΔΑ**



Καλλιέργεια του απομακρυνθέντος υλικού ανέπτυξε *Staph. warneri*

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΦΥΟ

### **<sup>18</sup>FDG PET** (<sup>18</sup>Fluoro-2-Deoxy Glucose Positron Emission Tomography) **ΚΑΙ PET/CT**

---

- Ευαισθησία των<sup>18</sup>FDG PET και PET/CT : 85%–86%
- Ιδιαίτερα χρήσιμα για εντοπισμό βλαβών για περαιτέρω αξιολόγηση, πχ λήψη βιοψίας





ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ FUD

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ FUO

---

- Βασικό αξίωμα στην αντιμετώπιση του FUO είναι ότι δεν τίθεται εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία οποτεδήποτε είναι δυνατό, σε μη ουδετεροπενικό, μη ανοσοκατασταλμένο, σε μη βαρέως πάσχοντα ασθενή.
- Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη συχνά επαναλαμβανόμενη παρατήρηση ότι μη ειδική θεραπεία σπάνια θεραπεύει το FUO και πιθανώς καθυστερεί την ορθή διάγνωση

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ FUO

---

- Παρ' ότι η πρόγνωση εξαρτάται από την αιτία του πυρετού και τη φύση πιθανής υποκείμενης νόσου, οι περισσότεροι ασθενείς με παρατεινόμενο αδιάγνωστο FUO έχουν ευνοϊκή έκβαση
- Σε παλιότερες σειρές κλασικού FUO θνησιμότητα 12%–35%
- Σε πρόσφατη ανάλυση (2000-2010) με 436 ανοσοεπαρκείς ενήλικες με αδιάγνωστο FUO, που ετέθησαν σε παρακολούθηση για 2 χρόνια, η θνησιμότητα ήταν 6.9% και σε ασθενείς χωρίς υποκείμενο νεόπλασμα ήταν <6%

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ FUO

---

- **Αυτόματη υποχώρηση, με ή χωρίς τελική διάγνωση, έχει αναφερθεί έως και στο 75% των ασθενών με FUO**
- Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 αναδρομικών μελετών αναφέρεται μέσο ποσοστό αυτόματης υποχώρησης του FUO 20% (εύρος: 6%–45%)
  - Σε 418 ασθενείς με αρνητικό  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT, η επίπτωση αυτόματης υποχώρησης του FUO κυμάνθηκε από 20% έως 78%
  - Τα αίτια του FUO ήταν: 31% Λοιμώξεις, 25% Φλεγμονώδεις νόσοι, 14% κακοήθειες και 3% διάφορα
  - Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με αρνητικό  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για αυτόματη υποχώρηση του πυρετού και ευνοϊκή πρόγνωση έναντι εκείνων με θετικό παθολογικό εύρημα

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

- Η διερεύνηση του FUO δεν μπορεί να είναι ίδια για όλες τις περιπτώσεις, αλλά πρέπει να εξειδικεύεται ανάλογα με τα ευρήματα από το ιστορικό, τη συμπτωματολογία και τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση
- Μη ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνάρτηση με την κλινική κατάσταση του ασθενή, το ιστορικό και τη φυσική εξέταση
- Η αντιμετώπιση του FUO δεν πρέπει να είναι εμπειρική και εξαρτάται απόλυτα από την υποκείμενη κατάσταση του ασθενή
- Αν και η διάγνωση δεν είναι εφικτή στο 10-15% των περιπτώσεων FUO θα πρέπει να εκτελούνται διαγνωστικές εξετάσεις (πχ PET scans ή παρεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις) για να μη χαθούν σοβαρές αιτίες FUO