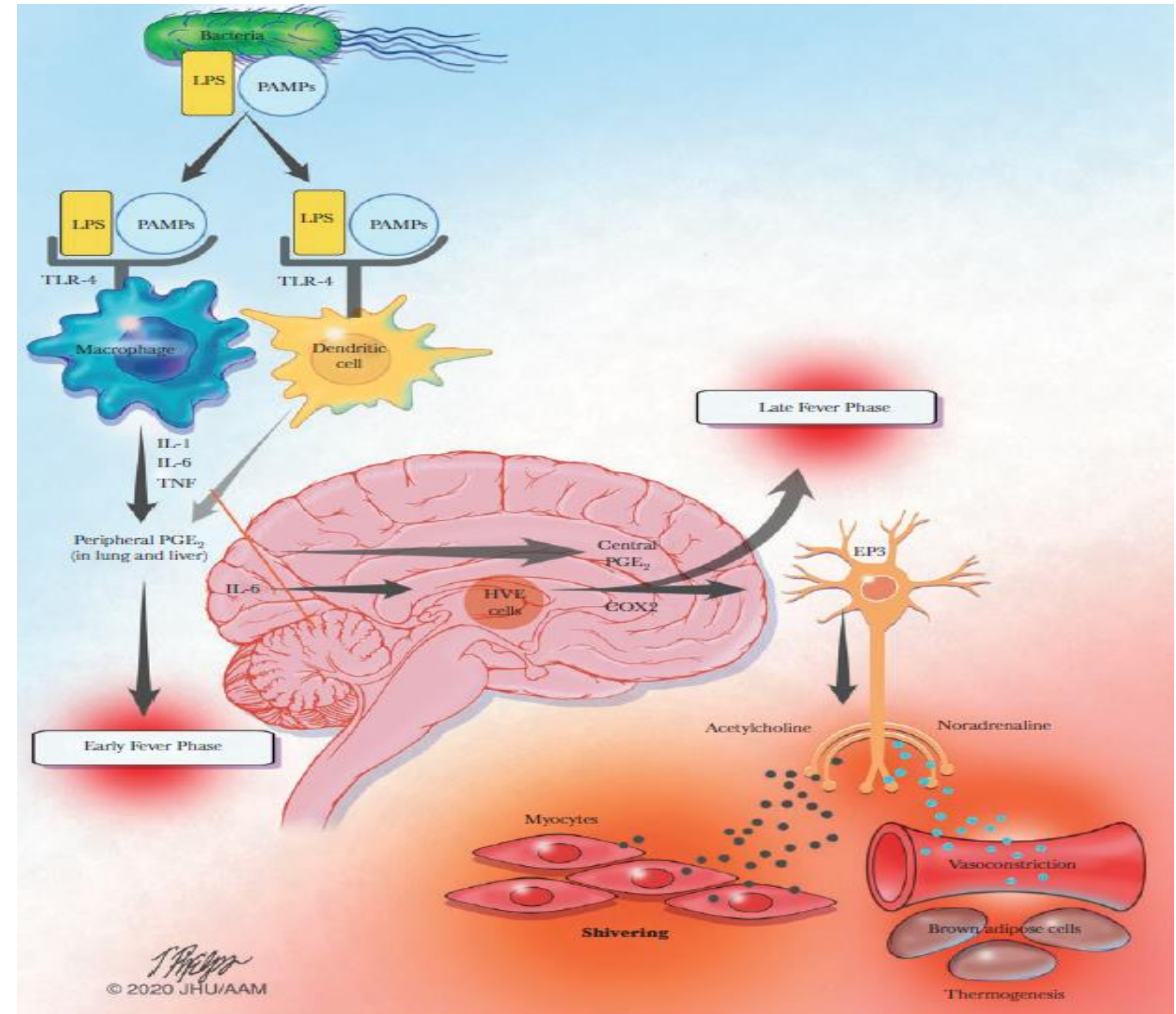


# Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας



*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 & 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

## ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ FUO

- 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 **ΑΒΕΒΑΙΗ** παρά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, φυσικής εξέτασης και των εξής 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

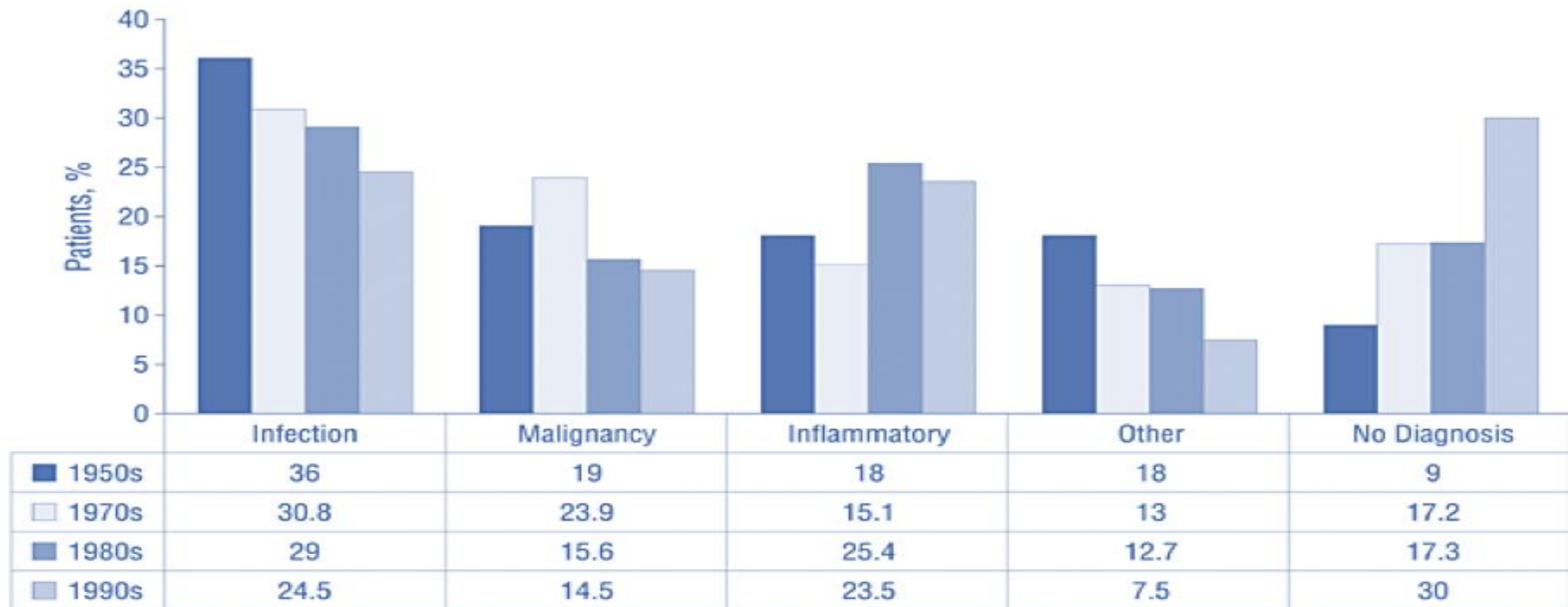


## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ FUO

- Από τις εκατοντάδες των διαταραχών (>200) που προκαλούν FUO, τα αίτια μπορούν να ομαδοποιηθούν σε 5 κατηγορίες:
  - ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
  - ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ
  - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ, Μη λοιμώδη, Φλεγμονώδη αίτια (Ρευματολογικά ή νοσήματα συνδετικού ιστού)
  - ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΙΤΙΑ (Φαρμακευτικός πυρετός, Τεχνητός πυρετός, Κακοήθης υπερθερμία κλπ)
  - ΑΔΙΑΓΝΩΣΤΑ
- Οι σχετικές συχνότητες διαφέρουν ανάλογα με τη χρονική στιγμή, τη γεωγραφική περιοχή, την ηλικία των ασθενών και του είδους ιατρικής πρακτικής

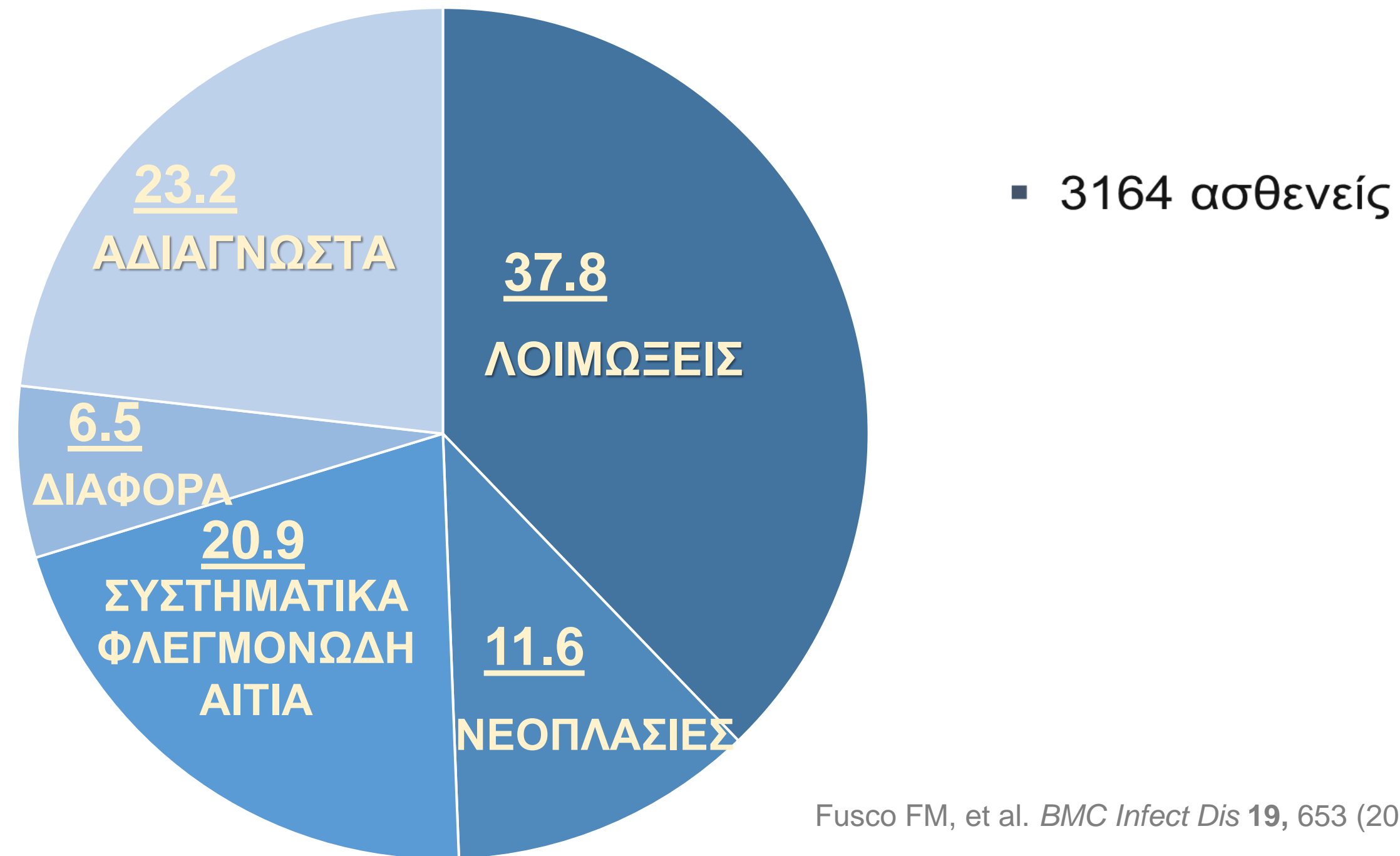


## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΙΤΙΩΝ FUSO 1966-2000



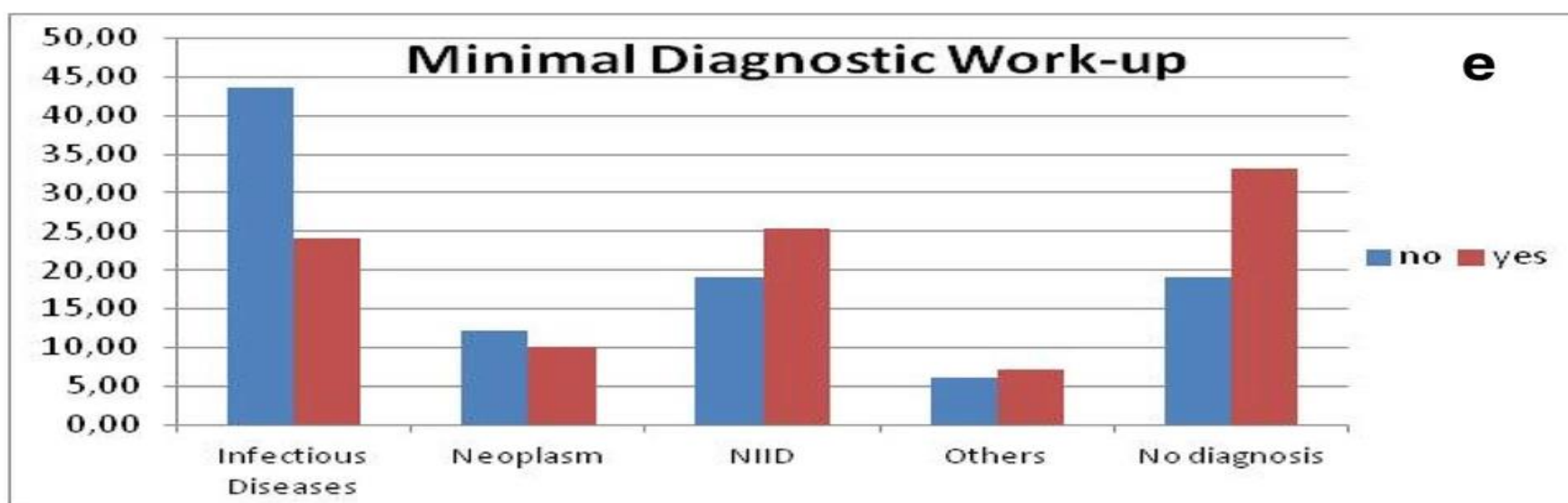
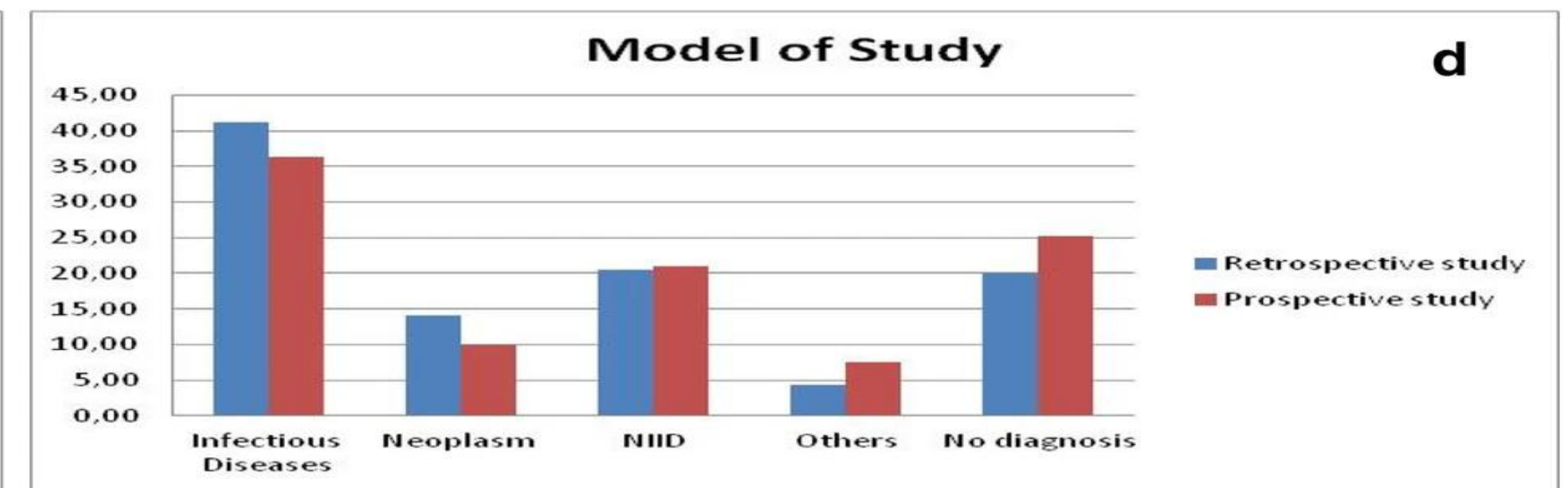
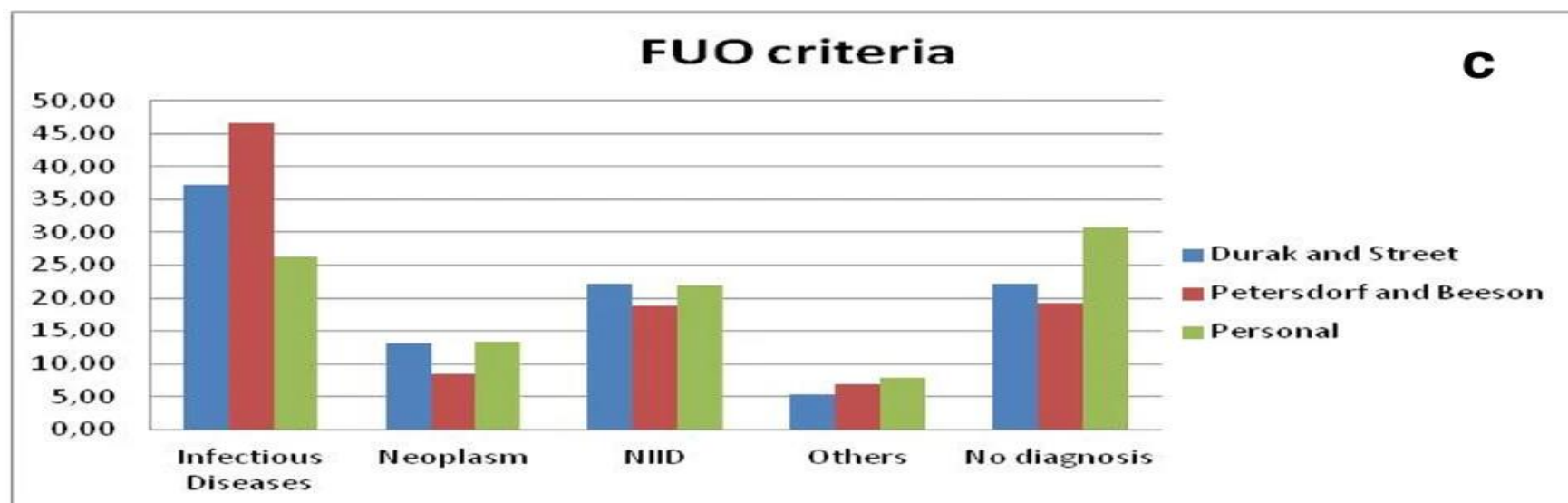
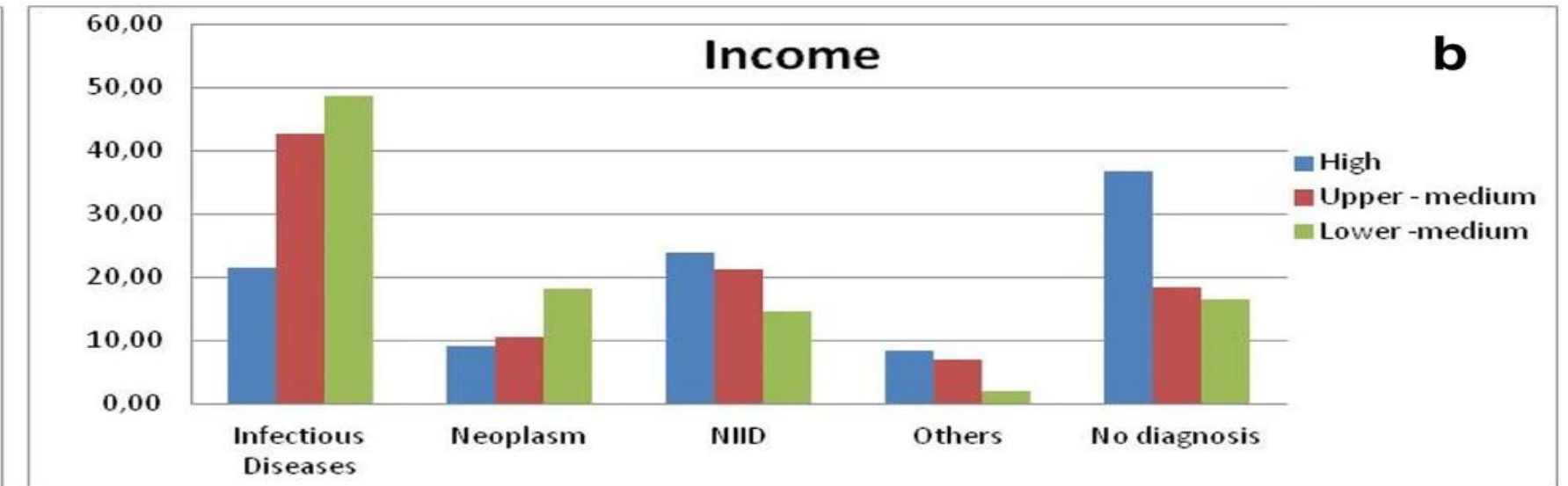
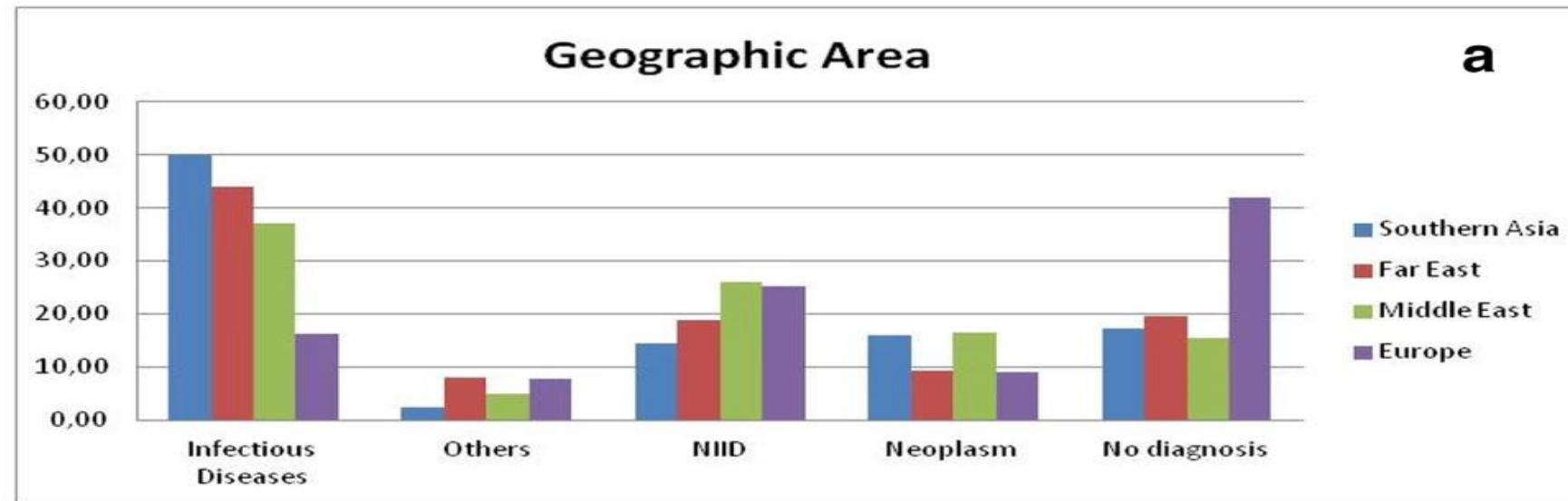
## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ σε 18 σειρές περιστατικών 2006-2014

### % ΑΙΤΙΩΝ ΑΠΟ ΣΕΙΡΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ 2004-2014



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

# 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)

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

## 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 πολυαρτηρίτιδα Σαρκοείδωση Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, νόσος 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



# ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FUD

---

## ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ

1. Ορισμός Durack & Street: η έγκαιρη αντιμετώπιση είναι για ορισμένες κατηγορίες FUD κριτικής σημασίας
2. Παρά τις επανειλημμένες αναθεωρήσεις του ορισμού και της εισαγωγής βελτιωμένων ορολογικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών τεχνολογιών, αρκετοί FUDs παραμένουν αδιάγνωστοι...
3. Το πιο ενδιαφέρον μάθημα από τον «κλασικό FUD» 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

#### ▪ 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 ή 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.

#### ▪ ΛΟΙΜΩΔΗΣ

#### ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΩΣΗ

Τυπική παρουσίαση στους νέους

Συνήθως υψηλός πυρετός τις πρωινές ώρες και σχετική βραδυκαρδία

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****ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ****▪ ΝΟΣΟΣ ΕΞ ΑΜΥΧΗΣ  
ΓΑΛΗΣ (CSD)**

Τυπικά εμφανίζεται 1–2 εβδομάδες μετά την αρχική αμυχή από τη γάτα.

Εκσεσημασμένη περιοχική λεμφαδενοπάθεια.

Η πύλη εισόδου είναι κατά κανόνα πλήρως επουλωμένη όταν ο ασθενής παρουσιάζει FUO.

Ενίοτε, μπορεί να εμφανιστεί ως γενικευμένη CSD πχ μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, οφθαλμο-λεμφαδενικό σύνδρομο Parinaud, ή με μεμονωμένη οφθαλμική εμπλοκή

Έκθεση σε γάτα είναι βασικό στοιχείο για δδ της CSD από άλλες αιτίες περιοχικής λεμφαδενοπάθειας, όπως τοξοπλάσμωση ή λέμφωμα

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ	ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ
<p data-bbox="179 371 579 433"><u>ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</u></p> <p data-bbox="166 484 666 545">▪ <b>ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ</b></p>	<p data-bbox="936 484 1752 996">Σε ενδημικές περιοχές (Μεσόγειο, Περσικό κόλπο, Ινδία), συνήθως από λήψη απαστερίωτων γαλακτομικών ή επαφής με ζώα</p> <p data-bbox="936 1046 1752 1333">Η λήψη/επαφή μπορεί να έχει συμβεί εβδομάδες/μήνες πριν την έναρξη του πυρετού</p>	<p data-bbox="1859 484 3178 883">Η βρουκέλλωση έχει «προτίμηση» για εντόπιση στα οστά, ΚΝΣ, γεννητικό (επιδιδυμο-ορχίτιδα). Η διάγνωση βασίζεται κυρίως σε ορολογικές εξετάσεις ± καλ/εια</p>

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ****ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ****ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ****ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ****ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

- **ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ  
ΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ  
(GCA)/ΚΡΟΤΑΦΙΚΗ  
ΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ (TA)**

Συνηθέστερη αιτία FUO.  
Αν και κλασικά συνοδεύεται από κεφαλαλγία, άλγος στη σιαγόνα, ευαισθησία στην περιοχή της κροταφικής αρτηρίας, παρατεταμένος πυρετός μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα

Συνήθως σε άτομα >50 ετών με αυξημένη ΤΚΕ  
Η βιοψία της κροταφικής αρτηρίας είναι διαγνωστική

- **ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ  
ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ  
ΛΥΚΟΣ (ΣΕΛ)**

Ο πυρετός συνήθως υψηλός  
Ο ΣΕΛ στην έξαρση της νόσου μπορεί να παρουσιαστεί με παρατεινόμενο εμπύρετο

Ενώ η λευκοπενία είναι χαρακτηριστικό εύρημα στην έξαρση του ΣΕΛ, η λευκοκυττάρωση μπορεί να προέρχεται από συνυπάρχουσα λοίμωξη

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

### ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

### ▪ 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

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ  
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ**

**ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ**

**ΔΙΑΦΟΡΑ**

▪ **ΦΑΡΜΑΚΑ**

Διάγνωση εξ αποκλεισμού  
Οι ασθενείς σε καλή κατάσταση παρά τον πυρετό  
Έλλειψη σημειολογίας, πλην σχετικής βραδυκαρδίας  
Συχνά ανεύρεση άτυπων λεμφοκυττάρων (<5%) ή ηωσινόφιλων

Με την απόσυρση του υπεύθυνου φαρμάκου ο πυρετός εξαφανίζεται εντός 72 ωρών  
Ο φαρμακευτικός πυρετός συνήθως οφείλεται σε φάρμακα που λαμβάνονται επί μήνες ή και έτη

## ΔΙΑΦΟΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ & ΑΙΤΙΑ ΣΕ ΠΥΡΕΤΟ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

<b>ΠΡΩΪΝΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ</b>	ΛΟΙΜΩΔΗ : Κεγχροειδής TBC, Τυφοειδής πυρετός, N. Whipple ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ: Οζώδης πολυαρθρίτις
<b>ΣΧΕΤΙΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ</b>	ΛΟΙΜΩΔΗ: Τριχίνωση ΔΙΑΦΟΡΑ: Πνευμονική εμβολή, Ψυχογενής πυρετός
<b>ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑ</b>	ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ : Λέμφωμα ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: Τυφοειδής πυρετός, Λεπτοσπείρωση, N. Λεγιοναρίων, Πυρετός Q, Ελονοσία, Μπαμπεσίωση, Ερλίχωση/αναπλάσμωση
<b>ΔΙΠΛΟΣ ΑΜΦΗΜΕΡΙΝΟΣ</b> (double-quotidian), δηλ. 2 εξάρσεις ημερησίως.	ΛΟΙΜΩΔΗ: Σπλαχνική λεισμανίαση, Κεγχροειδής TBC, Μικτές λοιμώξεις ελονοσίας ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ: Νόσος Still ενηλίκων (JRA) ΔΙΑΦΟΡΑ: Φάρμακα (αντιπυρετικά)
<b>ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΩΝ ΠΥΡΕΤΟΣ</b> (“camel-back” fever pattern)	ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ : Λέμφωμα Hodgkin (πυρετός Pel-Ebstein) ΛΟΙΜΩΔΗ : Λεπτοσπείρωση, Βρουκέλλωση ΔΙΑΦΟΡΑ: Φάρμακα (αντιπυρετικά)



# **ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ FUD**





# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΕ FVO

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

## ΘΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ



ΚΑΤΑΛΛΗΛΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

## ΘΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ



ΚΑΤΑΛΛΗΛΕΣ & ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

## ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ



Γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, ηπατικά, γενική ούρων, καλ/εια αίματος, ούρων, ΤΚΕ, α/α θώρακα, Mantoux



CT άνω-κάτω κοιλίας με σκιαγραφικό

## ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ



ΕΝΤΑΞΗ ΣΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΕΡΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ



ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ

ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΔΙΑΦΟΡΑ

# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΕ FVO

## ΕΝΤΑΞΗ ΣΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΕΡΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

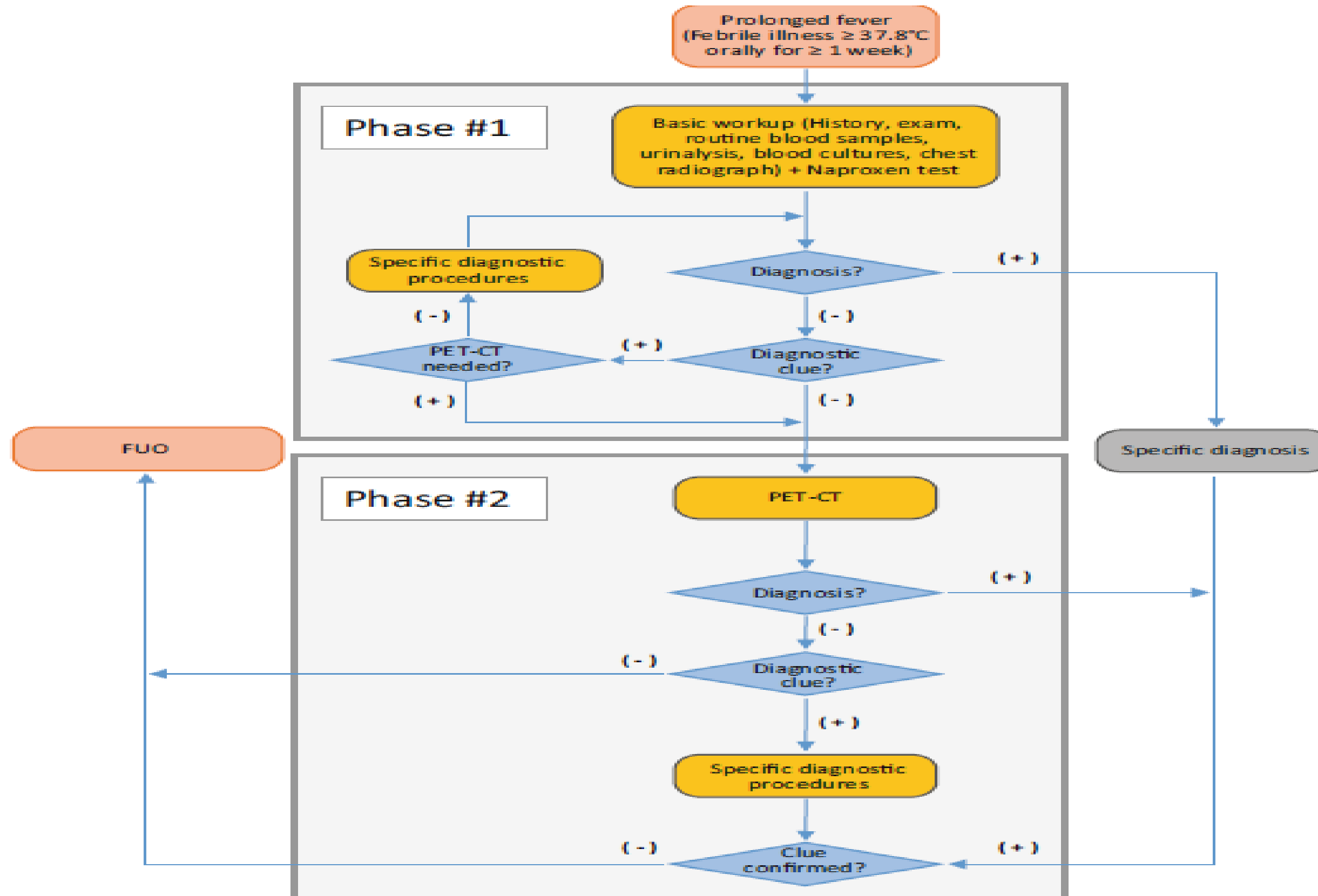
<u>ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</u>	<u>ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ</u>		<u>ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ</u>	<u>ΔΙΑΦΟΡΑ</u>
	<u>ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ</u>	<u>ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ</u>	<u>ΝΟΣΗΜΑΤΑ</u>	
Καλ/ειες ούρων/πτυέλων για AFB VDRL, HIV. Ορολογικός έλεγχος για CMV, EBV	Περιφερικό επίχρισμα Η/ΣΗ πρωτεϊνών ορού	Μαστογραφία, CT θώρακα με σκιαγραφικό, ενδοσκόπηση ανώτερου-κατώτερου 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*).

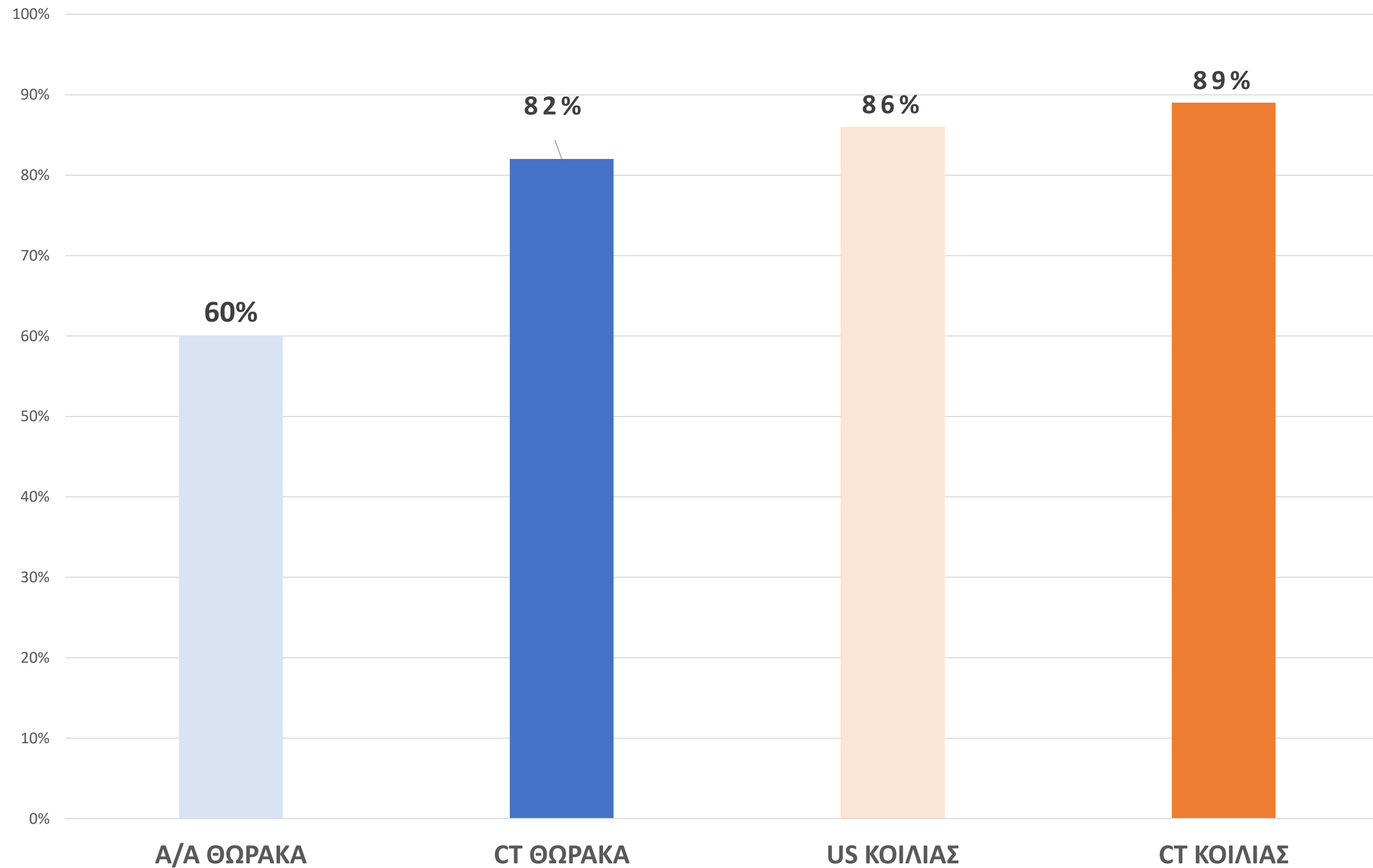
If no diagnosis can be established during this initial phase, or no clue regarding a potential differential diagnosis can be made, patients enter Phase #2.

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



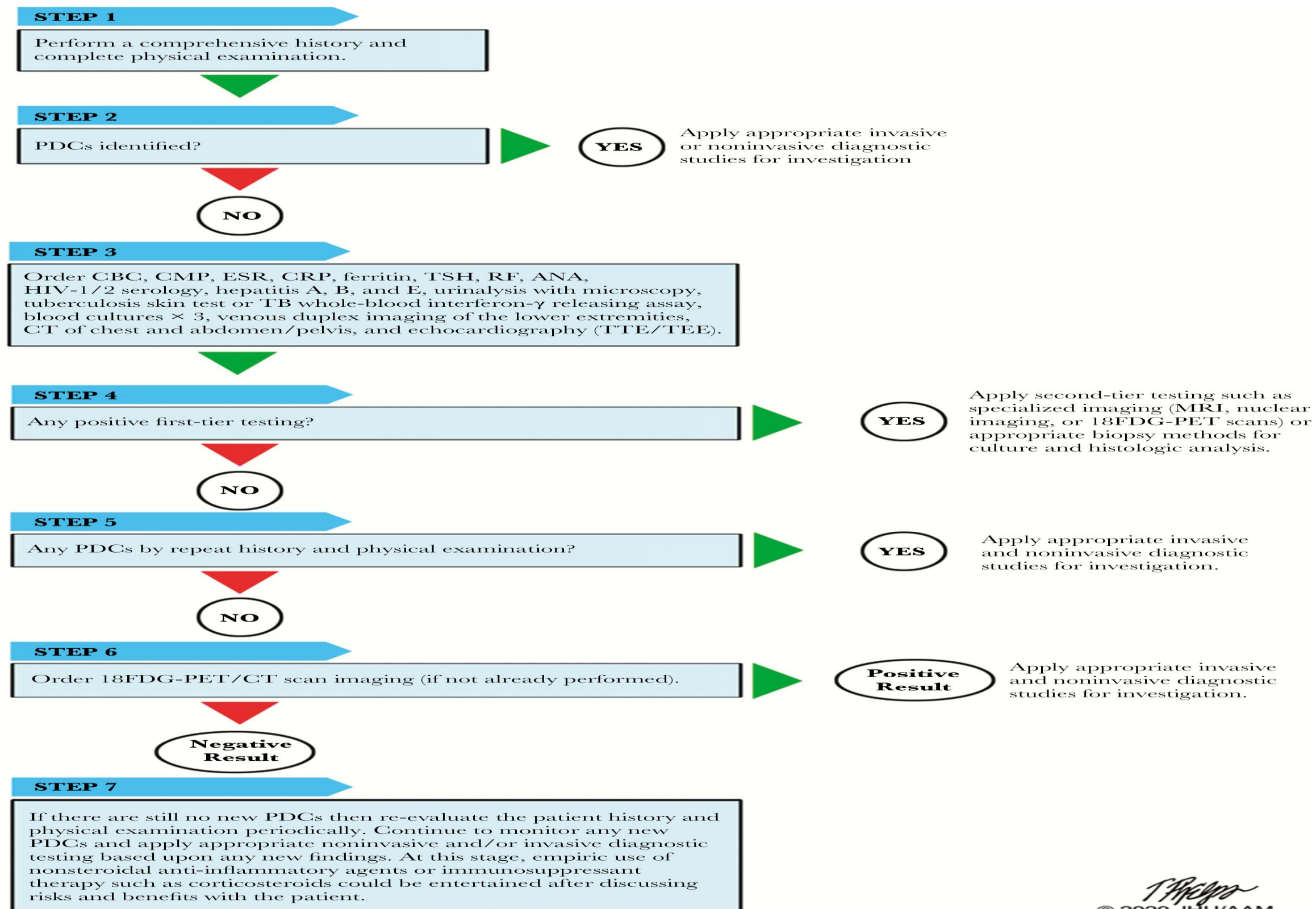
# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FUO

## 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)

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 έχουν βοηθήσει πολύ στην αξιολόγηση του FUO, νεότερες τεχνικές όπως η  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ( $^{18}\text{F}$ fluorodeoxyglucose–positron emitted tomography) και η MRI απεικόνισης διάχυσης (DWI) (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 ΦΥΟ

## **$^{18}\text{FDG}$ PET ( $^{18}\text{Fluoro-2-Deoxy Glucose Positron Emission Tomography}$ ) ΚΑΙ PET/CT**

---

- Ευαισθησία των  $^{18}\text{FDG}$  PET και PET/CT : 85%–86%
- Ιδιαίτερα χρήσιμα για εντοπισμό βλαβών για περαιτέρω αξιολόγηση, πχ λήψη βιοψίας

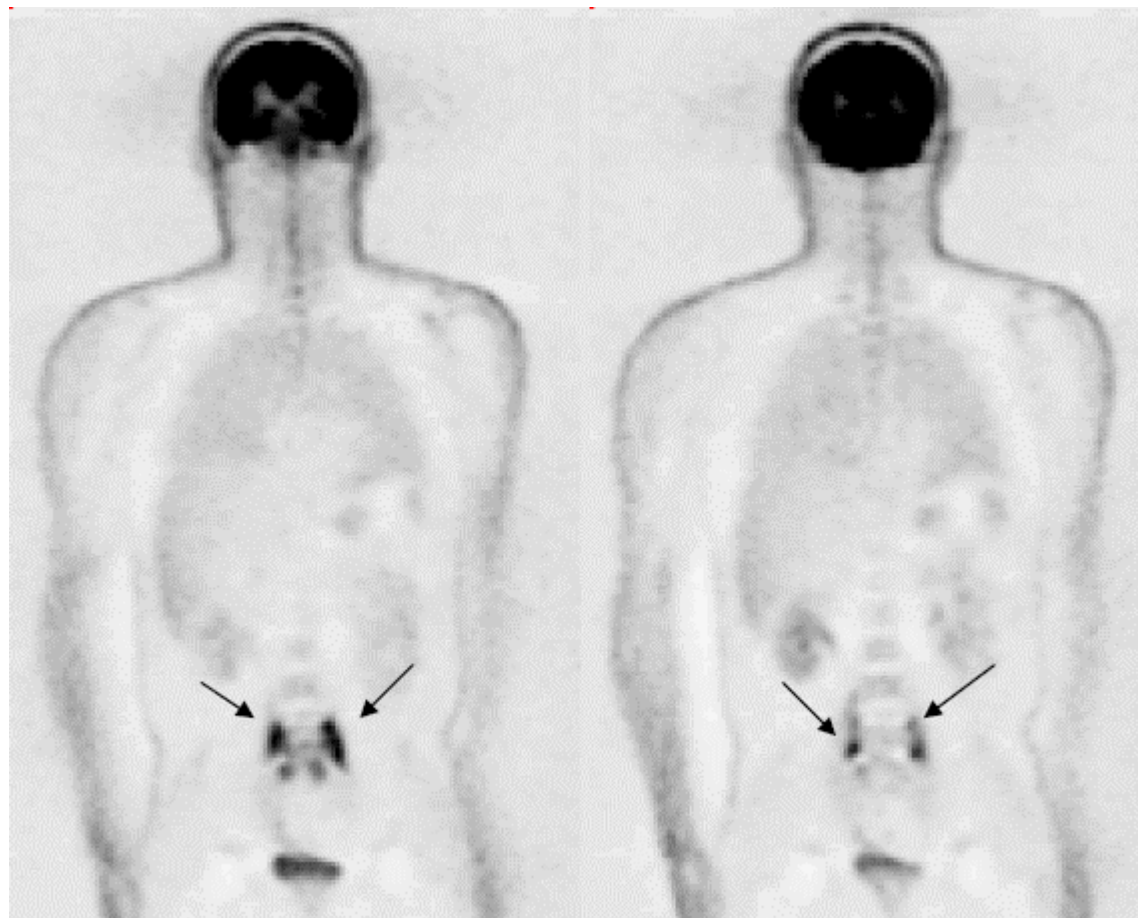
# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ FUO

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

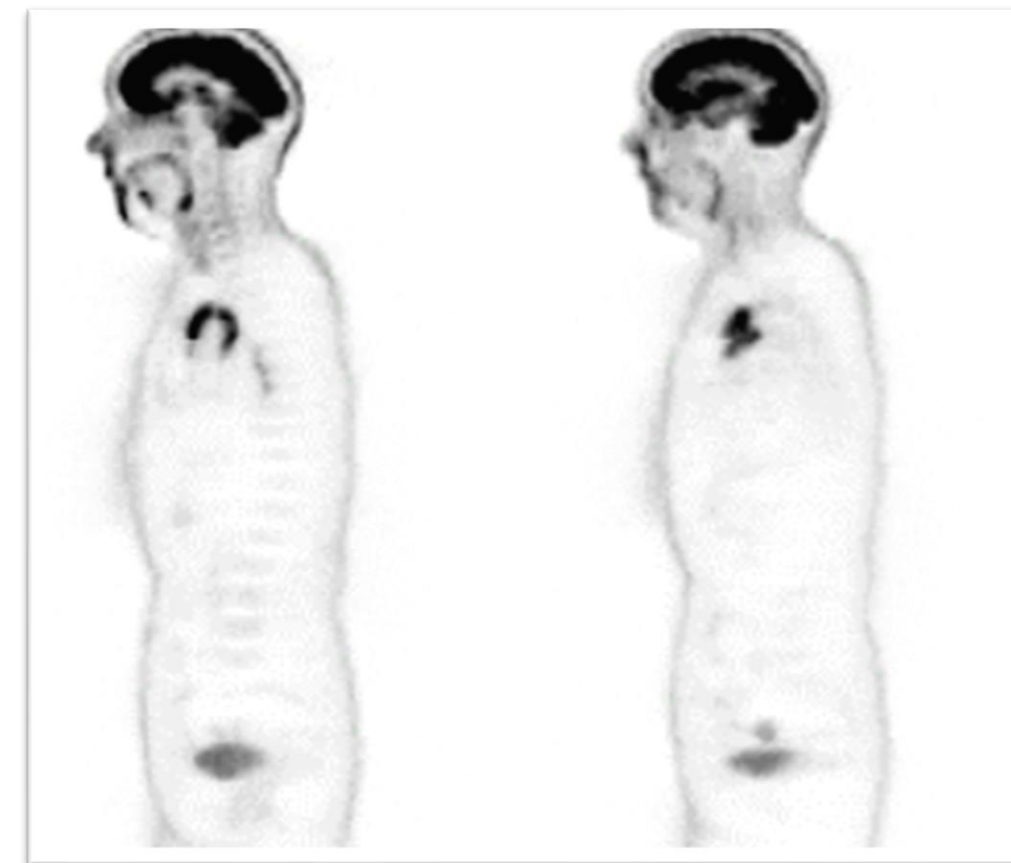
Από έτους πυρετός (38,5°C) με εφιδρώσεις, απώλεια βάρους.

ΤΚΕ : 93 mm/h, CRP 69 mg/L..

### **ΜΟΛΥΣΜΕΝΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ**



### **ΑΟΡΤΙΤΙΔΑ**



Καλλιέργεια του απομακρυνθέντος υλικού ανέπτυξε *Staph. warneri*



## ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ 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

---

- Βασικό αξίωμα στην αντιμετώπιση του FUO είναι ότι δεν τίθεται εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία οπότεδήποτε 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

---

- **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 σε όλες τις περιπτώσεις 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