



# Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Λ. ΠΕΤΡΙΚΚΟΣ**

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

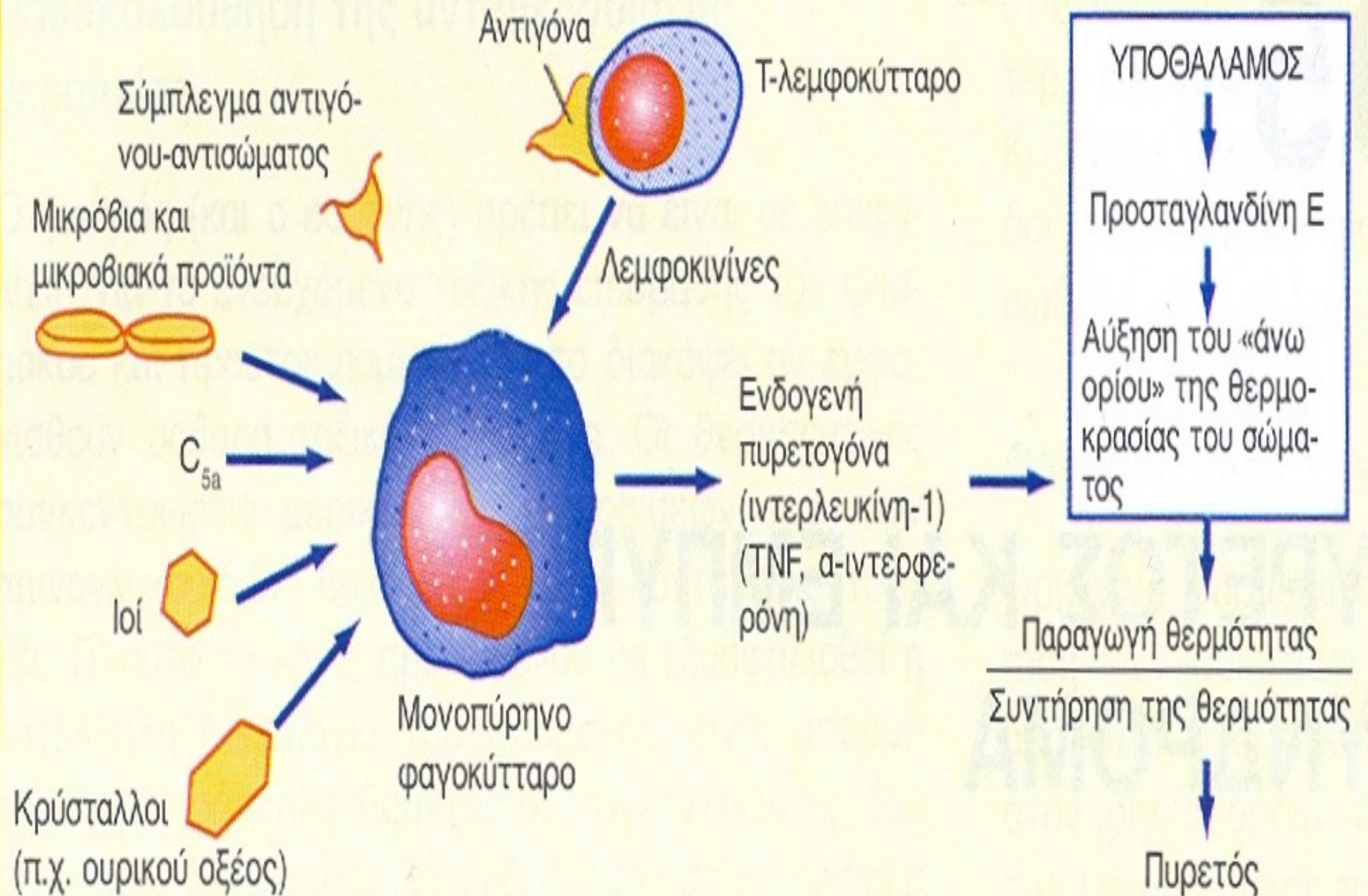
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Διευθυντής Δ΄ Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής  
ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ

Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ



# Παθογενετικός Μηχανισμός Πυρετού



# Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας (ΠΑΑ :FUO)

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Το 2.9% των εισαγωγών σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο είχε σαν αιτία εισόδου FUO
- 12 έως 35% των ασθενών θα καταλήξουν από νόσημα που συσχετίζεται με FUO
- Στους ασθενείς που δεν ανευρίσκεται αιτία του πυρετού η πρόγνωση είναι αρίστη

# Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας

## Ορισμός

### (Διαγνωστικά Κριτήρια)

- Νόσος που διαρκεί τουλάχιστον 3 εβδομάδες
- Πυρετός άνω των  $38,3^{\circ}\text{C}$  σε πολλές περιπτώσεις
- Δεν έχει τεθεί διάγνωση μετά 3 επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία ,ή 3 ημέρες παραμονής σε νοσοκομείο

# Τύποι πυρετού αγνώστου αιτιολογίας (ΠΑΑ)

- Κλασσικός
- ΠΑΑ σε ουδετεροπενικούς ασθενείς
- ΠΑΑ σε ασθενείς με HIV λοίμωξη
- Πυρετός σε νοσοκομειακούς ασθενείς

# Κλασσικός Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας FUO

- Πυρετός  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  χρονικής διάρκειας  $>3$  εβδομάδων
- Μη ανεύρεση του αιτίου μετά από τρεις επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία ή τρεις ημέρες νοσηλείας

# ΠΑΑ σε ουδετεροπενικούς ασθενείς (Ουδετεροπενικός Πυρετός)

- Περιλαμβάνει ασθενείς με πυρετό ίσο ή υψηλότερο του  $38,3^{\circ}\text{C}$ , οι οποίοι έχουν ουδετερόφιλα  $<500/\mu\text{L}$  και στους οποίους οι αρχικές καλλιέργειες είναι αρνητικές και η διάγνωση παραμένει ασαφής μετά 3 ημέρες

# ΠΑΑ σχετιζόμενος με HIV λοίμωξη

- Αναφέρεται στους HIV-θετικούς ασθενείς με πυρετό ίσο ή υψηλότερο του 38,3<sup>0</sup> C επί 4 περίπου εβδομάδες εκτός νοσοκομείου ή επί 3 ημέρες ως νοσηλευόμενοι και στους οποίους η διάγνωση παραμένει ασαφής μετά 3 ημέρες έρευνας , με τουλάχιστο διήμερη επώαση των καλλιιεργειών



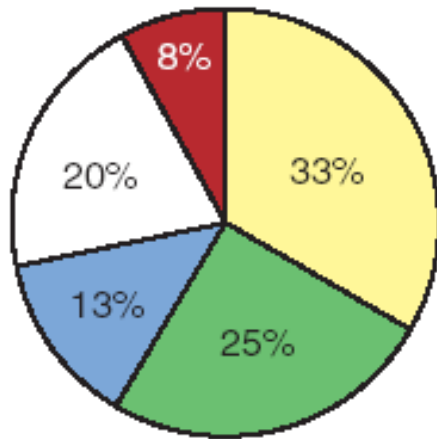
# Νοσοκομειακός ΠΑΑ

- Αναφέρεται στον νοσηλευόμενο ασθενή με πυρετό  $38,3^{\circ}\text{C}$  ή υψηλότερο , ως αποτέλεσμα παθολογικής εξεργασίας η οποία **δεν ήταν παρούσα ,ή ήταν σε επώαση κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο**, και στον οποίο οι αρχικές καλλιέργειες είναι αρνητικές και η διάγνωση παραμένει άγνωστη μετά 3 ημέρες διερεύνησης στο νοσοκομείο

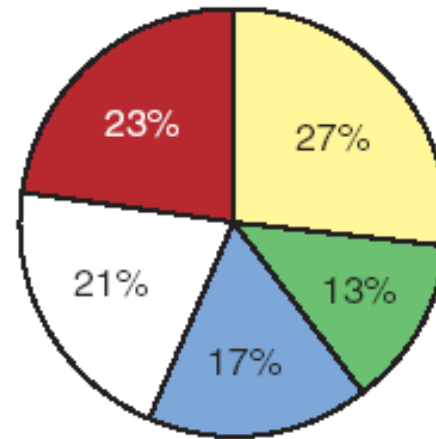
# ΑΙΤΙΑ ΠΑΑ

## Κλασσικές μελέτες

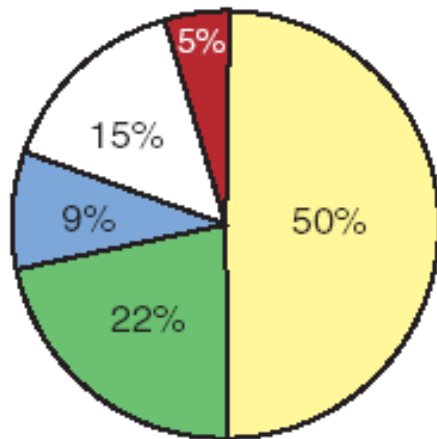
Συγγραφείς	Λοιμώξεις	Νεοπλασίες	Αυτοάνοσα	Διάφορα νοσήματα	Αδιάγνωστα
	%	%	%	%	%
Pedersdorf & Beeson	36	19	13	25	7
Jacoby & Swartz	40	20	15	17	8
Howard et.al	37	31	19	8	5
Larson et.al.	30	31	16	10	12
Knockaert	22,5	7	21,5	26,5	22,5



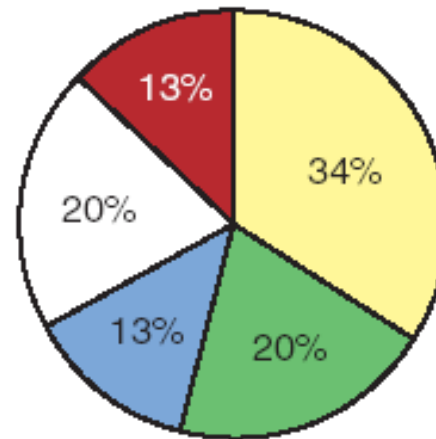
USA



Europe



India



Total



# Ηλικία των ασθενών

- **Ενήλικες** : Λοιμώξεις (25- 40%) , καρκίνος (25- 40%) , αυτοάνοσα (10-20%)
- **Παιδιά** : Λοιμώξεις (30- 50%) , καρκίνος (5-10%) , αυτοάνοσα (10-20%)

# Σύγκριση Αιτίων ΠΑΑ μεταξύ Ηλικιωμένων και Νεότερων Ασθενών

Διάγνωση	<65 Ετών N=152 %	>65 Ετών N=201 %
Λοιμώξεις	21	35
Νεοπλασίες	5	19
Αυτοάνοσα	17	28
Διάφορα	26	8
Αδιάγνωστα	29	9

# Λοιμώξεις

# Εντοπισμένες λοιμώξεις που εκδηλώνονται σαν FUO

- Λοιμώξεις στοματικής κοιλότητας
- Οστεομυελίτιδες (σπονδύλων, ενδοπροθέσεων)
- Ενδαγγειακές λοιμώξεις (ανευρυσμάτων, αγγειακών μοσχευμάτων)
- Ενδοκαρδίτιδα
- Ενδοκοιλιακά αποστήματα
- Λοιμώξεις ουροποιητικού

# Συστηματικές λοιμώξεις που εκδηλώνονται σαν FUO

- Φυματίωση (εξωπνευμονική)
- Βρουκέλλωση
- Λεισμανίαση
- Ελονοσία
- Πυρετός Q (χρόνια μορφή)
- Λεπτοσπειρώσεις
- Βαρτονελλώσεις
- Μυκητιάσεις



# Αιτία λοιμώξεων που προκαλούν FUO

	%
Αποστήματα	26,9
Φυματίωση	18,5
Ιώσεις	11,1
Ουρολοιμώξεις	12,0
Μετεγχειρητικές λοιμώξεις	4,6
Ενδοκαρδίτιδα	8,4
Διάφορες λοιμώξεις	18,5

# Συνήθη Αίτια FUO Ταξιδιωτών μετά την Επιστροφή τους

- Ελονοσία
- Ηπατίτιδα
- Δυσεντερία
- Τυφοειδής πυρετός
- Φυματίωση
- Αμοιβάδωση
- Ρικετσιώσεις
- HIV Πρωτολοίμωξη

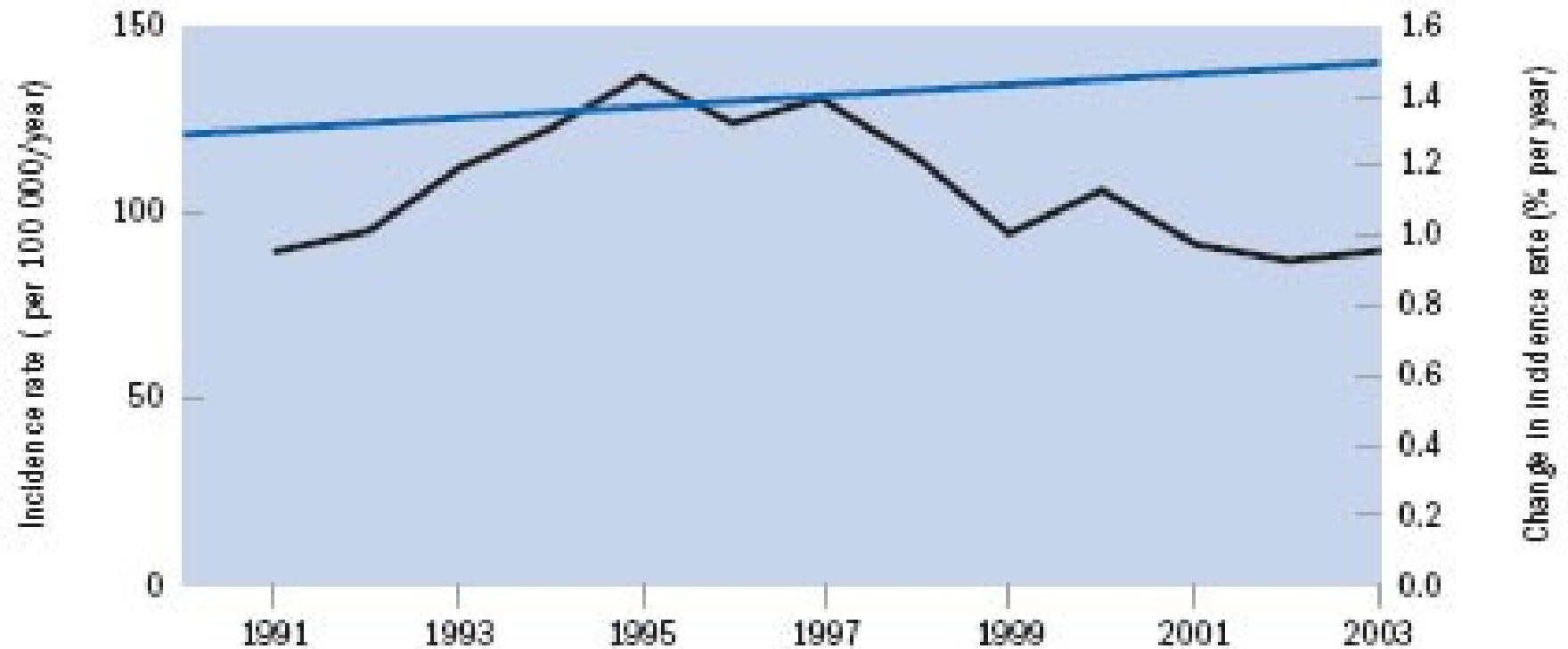
# Αποτελέσματα ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι πλασμωδίων ελονοσίας σε ασθενή με ελονοσία

Πλασμώδιο	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία
<i>P. vivax</i>	1:4096	1:256
<i>P. falciparum</i>	1:65,536	1:16,384
<i>P. malaria</i>	1:262,144	1:65,534
<i>P. ovale</i>	1:1024	1:256

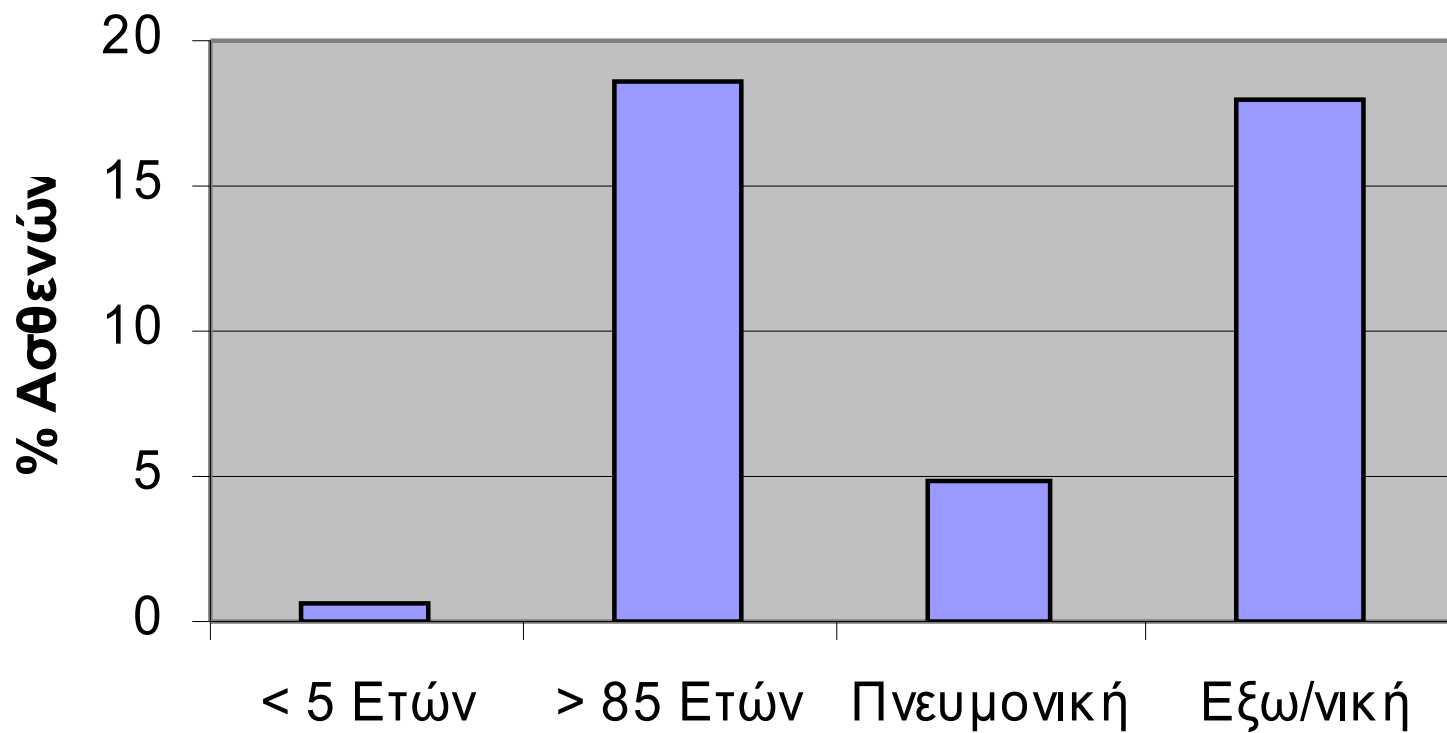
# Η Φυματίωση σαν Αίτιο FUO

- ✓ 37 δημοσιευθείσες σειρές από το 1913-σήμερα με 3056 ασθενείς με FUO
- ✓ 9 σειρές πριν από τον καθιερωθέντα ορισμό του FUO από τους Petersdorf και Beeson το 1960 και 28 σειρές μετά το 1960
- ✓ Σε 2706 ασθενείς υπήρχαν πληροφορίες περί φυματιώσεως σαν αιτίου FUO

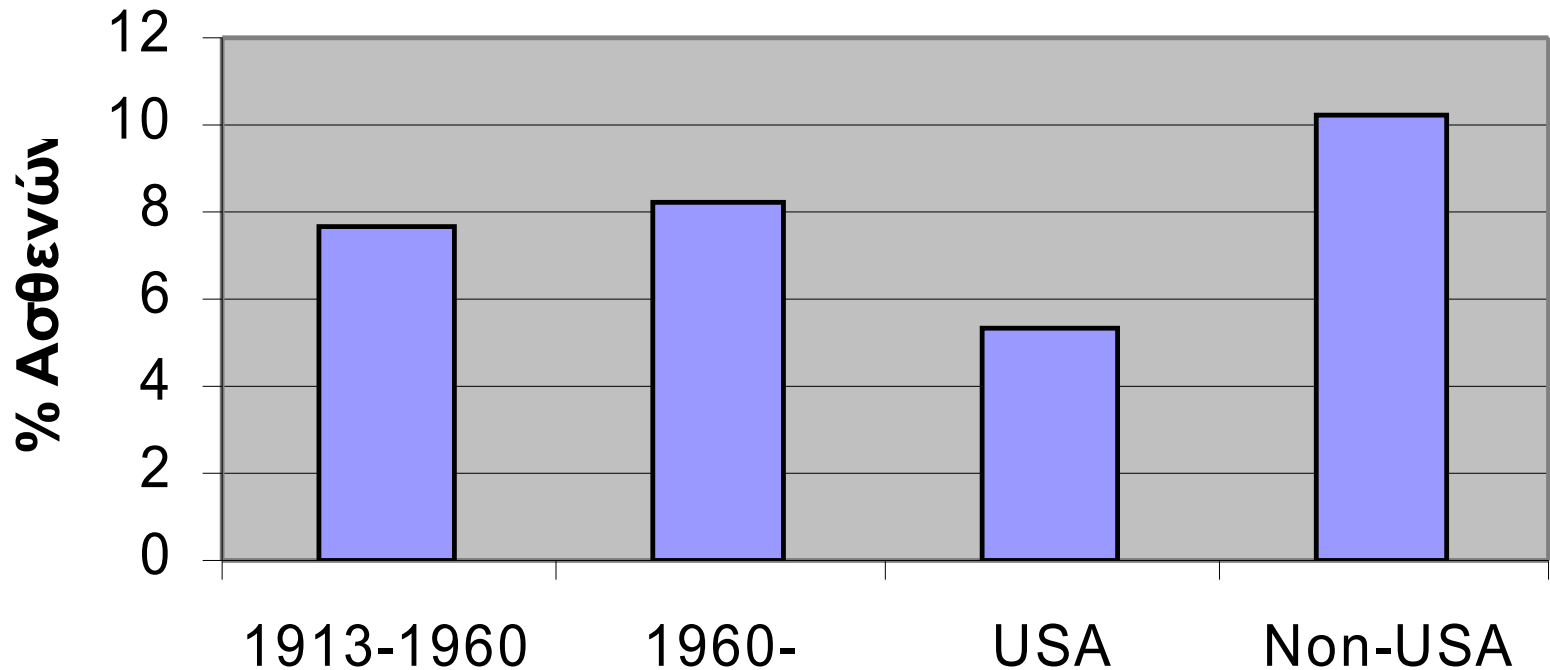
Trends in the estimated global TB incidence rate (blue line), and the annual change in incidence rate (black line), 1990-2003



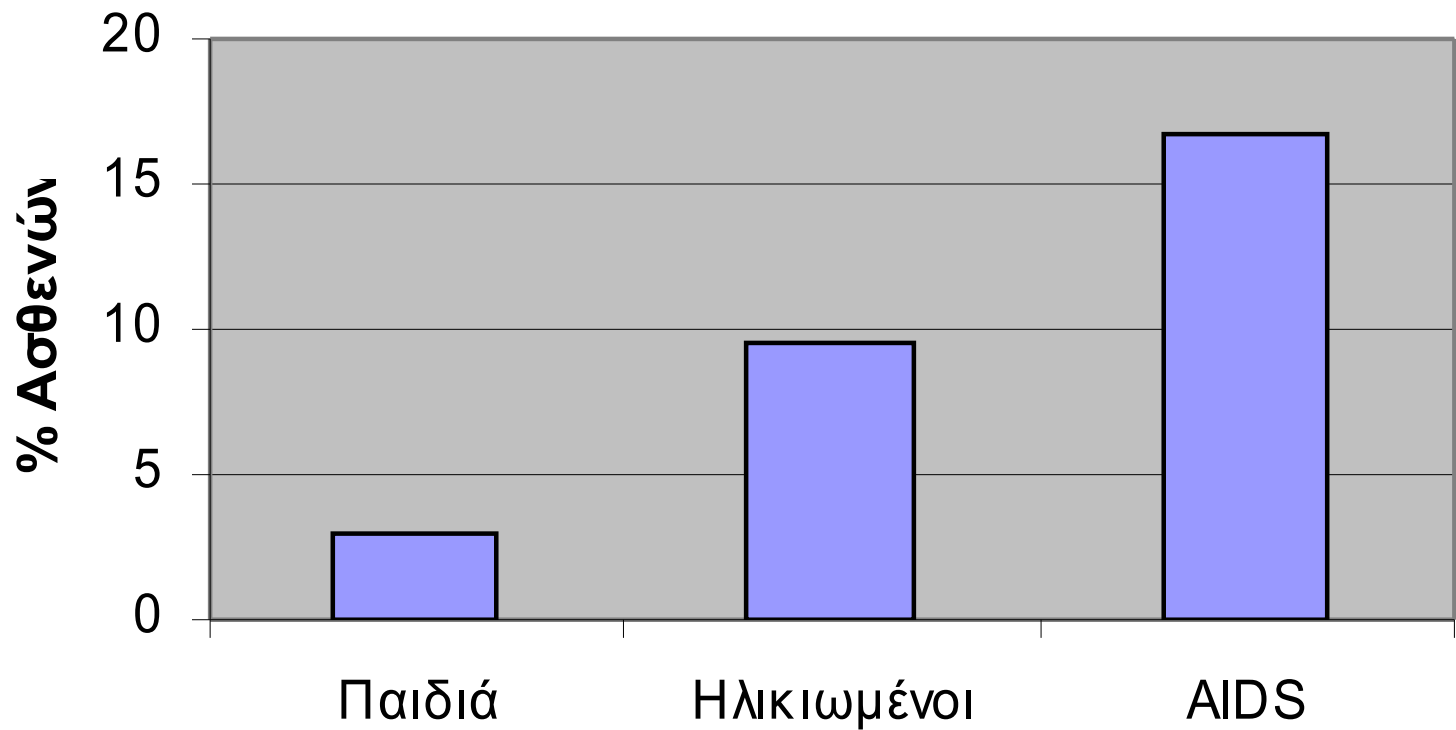
## Διάγνωση Φυματίωσης μετά Θάνατο στις ΗΠΑ



# Η Φυματίωση Αίτιο FUO σε 37 Δημοσιευθείσες Σειρές Ασθενών από το 1913-Σήμερα

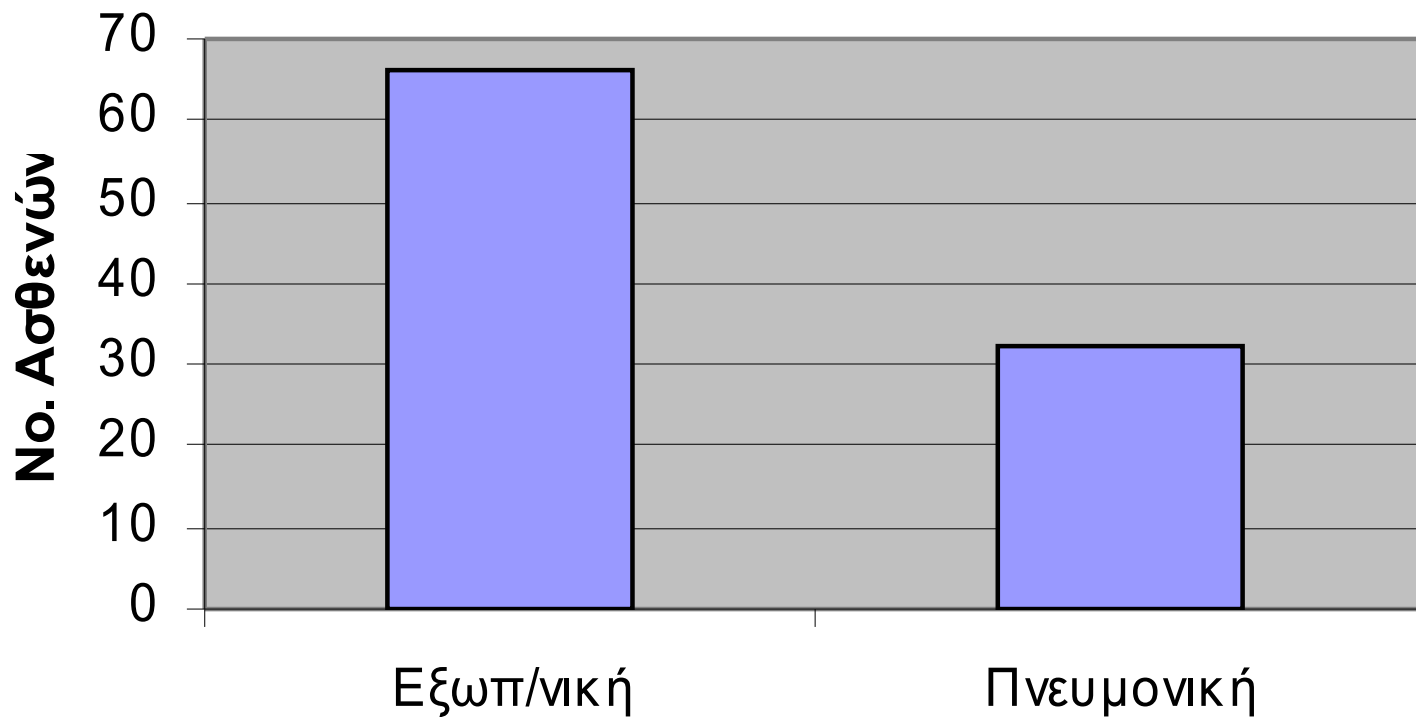


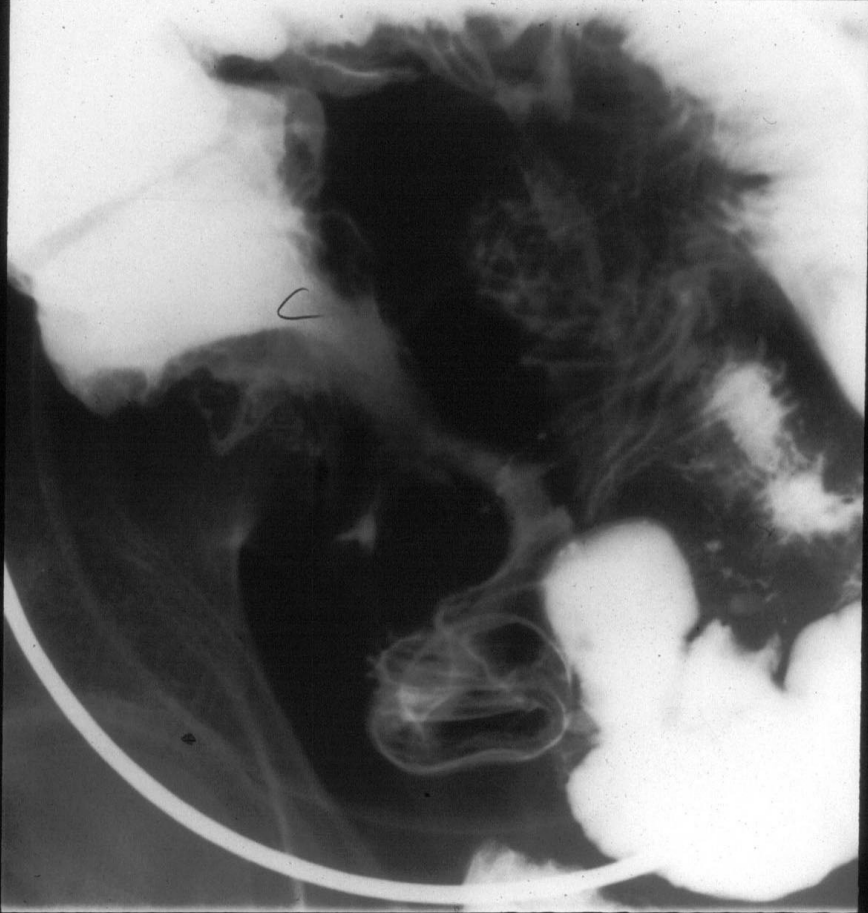
## Η Φυματίωση Αίτιο FVO σε Ειδικές Ομάδες Πληθυσμού

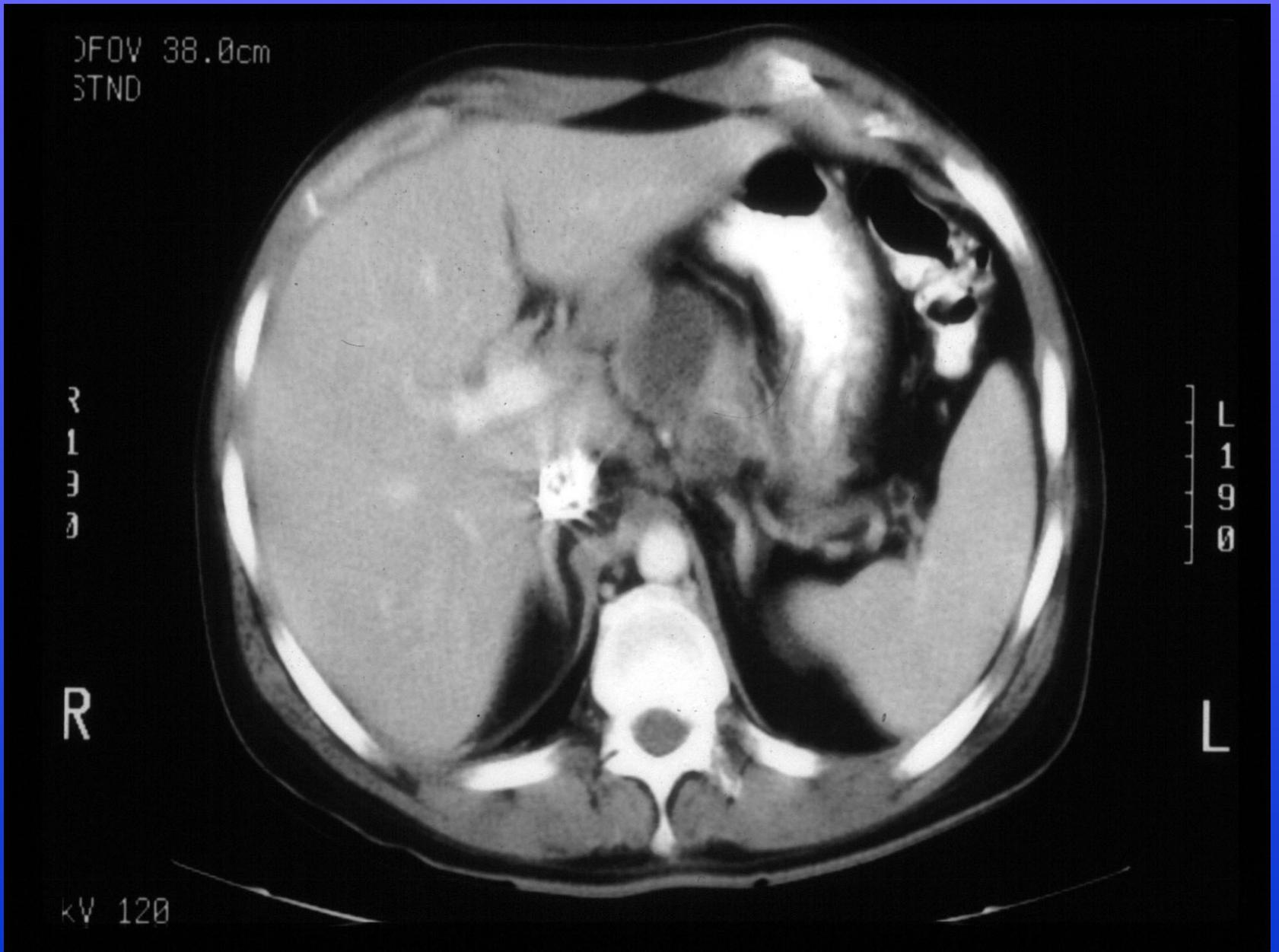




## Μορφές ΤΒ σε 98 Ασθενείς από 1366 που Παρουσιάστηκαν με FUO







**Pancreatic abscess caused by tubercle bacilli**

# Φάσμα Εκδηλώσεων Γενικευμένης TB



Οξεία κεγχροειδής TB  
ανευ ανοσολογικής  
αντιδράσεως  
(non reactive TB)

Κεγχροειδής TB

Κρυψιγενής  
Κεγχροειδής TB

FUO

# Χαρακτηριστικά Ασθενών με Κρυπιγενή Κεγχροειδή TB

- ✓ Ηλικία > 60 ετών
- ✓ Συνήθης αιτία προσέλευσης παρατεινόμενο εμπύρετο
- ✓ Συνυπάρχον υποκείμενο νόσημα
- ✓ Κλινική εικόνα πάσχοντος
- ✓ Ηπατοσπληνομεγαλία
- ✓ Mantoux αρνητική

## Χαρακτηριστικά Ασθενών με Κρυπιγενή Κεγχροειδή TB (συνέχεια)

- ✓ Αναιμία, πανκυτταροπενία, λευχαιμοειδή αντίδραση
- ✓ Αύξηση χολοστατικών ενζύμων
- ✓ Υπονατριαιμία
- ✓ CXR: Ευρήματα προηγούμενης TB λοίμωξης

# Προβλήματα στη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας

- Άτυπη κλινική εικόνα
- Αρνητικές καλλιέργειες αίματος (*Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella*)
- Βραδέως αναπτυσσόμενα παθογόνα αίτια (HACEK)
- Χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων

# Νεοπλάσματα



Η συχνότητα του πυρετού αγνώστου  
αιτιολογίας από νεοπλασμάτα συνεχώς  
ελαττώνεται λόγω των προηγμένων  
διαγνωστικών μεθόδων.

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Συχνότης: 10-30%

## Συνήθεις Νεοπλασίες

### ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ

- Νόσος του Hodgkin
- Non-Hodgkin's Λέμφωμα
- Καρκίνος νεφρού
- Ηπάτωμα
- Καρκίνος παγκρέατος
- Καρκίνος παχέος εντέρου
- Σάρκωμα

### ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ

- Μύξωμα
- Νόσος Castelman
- Αγγειομυολίπωμα νεφρού

# ΜΥΞΩΜΑ

- ✓ Ο συνηθέστερος όγκος της καρδιάς. Αναπτύσσεται στον αριστερό κόλπο.
- ✓ **Εκδηλώσεις:** πυρετός, απώλεια βάρους, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικά ή περιφερικά έμβολα, συγκοπτικά επεισόδια.
- ✓ Αναιμία, αύξηση ΤΚΕ
- ✓ Ευρήματα ανάλογα με την στένωση της μιτροειδούς (κλαγγή διανοίξεως, διαστολικό κύλισμα, έντονος 1ος τόνος)
- ✓ **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΥΞΩΜΑΤΟΣ**
- ✓ Μέθοδος εκλογής: διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα, απεικονίζεται σαφέστερα η θέση και το μέγεθος του όγκου.

# Αιματολογικά νοσήματα που μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό εκ νόσου

- Οξείες λευχαιμίες (Λεμφοβλαστικές ή μυελογενείς).
- Λεμφώματα (Hodgkin's και μη Hodgkin).
- Υπερηωσινωφιλικό σύνδρομο.
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.
- Ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Μυελοσκλήρυνση

# Υπερνωσινοφιλικό σύνδρομο

- Ηωσινοφιλία  $> 1500/\mu\text{l}$  για 6 μήνες
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών (πχ παρασιτώσεις, αλλεργίες, αγγειίτιδες, λεμφώματα, νεοπλασία)
- Βλάβη οργάνων
- Ο συνολικός αριθμός λευκών μπορεί να ξεπερνά τα  $100,000/\mu\text{l}$

# Υπερρωσινοφιλικό σύνδρομο/κλινικές εκδηλώσεις

- Πυρετός
- Καρδιά (ρήξη βαλβίδων, ίνωση, περικαρδίτιδα)
- Νευρολογικές (περιφερική νευροπάθεια, ρωσινοφιλική μηνιγγίτιδα, επιληπτικές κρίσεις)
- Δέρμα ( αγγειοοίδημα, ουρτικάρια, έλκη βλεννογόνων)
- Πνεύμονες (διηθήματα, ίνωση, πλευριτικές συλλογές)
- Γαστρεντερικό (ασκίτης, διάρροια, παγκρεατίτιδα)

# Αιματολογικά νοσήματα που δεν συνοδεύονται απο πυρετό εκ νόσου

- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Χρόνια λεμφική λευχαιμία
- Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση
- Πρωτοπαθής πολυκυτταραιμία
- Σιδηροπενική αναιμία
- Μεγαλοβλαστική αναιμία
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (επί εκτροπής σε ΟΜΛ ή εμφάνισης αγγειίτιδος)

# Αυτοάνοσα Νοσήματα

- ΣΛΕ
- Αγγειίτιδες
- Νόσος του Still
- Behcet



## ΣΥΧΝΟΤΕΡΗ αιτία ΠΑΑ:

- (Νέα) Γυναίκα: Συστηματικός Ερυθ. Λύκος  
Νόσος Still ενηλίκων
- (Νέος) Άνδρας: Νόσος Still ενηλίκων
- Ηλικιωμένος-η: Κροταφική Αρτηρίτις
- Λιγότερο συχνά (κάθε ηλικία):  
Άλλες πρωτοπαθείς αγγειίτιδες (οζώδης  
πολυαρτηρίτις), νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet's,  
κρουσφαιριναιμία

# ΣΕΛ (Γυναίκες/Ανδρες: 9/1)

- Αντιπυρηνικά αντισώματα θετικά σε 99 %, αλλά ... χαμηλή ειδικότητα
- Χαμηλή CRP, αλλά όχι πάντα
- Χαμηλά κλάσματα συμπληρώματος ?
- Οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας ?
- ΙΣΤΟΡΙΚΟ φωτοευασθησίας, φ. Raynaud's, ορογονίτιδος, αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας ?

# Νόσος Still Ενηλίκων: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Γυναίκες/Ανδρες: 1.2/1

Μέση ηλικία: 38

Η Φυσική πορεία της νόσου διαφέρει

- Αυτοπεριοριζόμενη νόσος (μονοκυκλική στο 1/3)
- Διαλείπουσα νόσος (πολυκυκλική-έτη ύφεσης στο 1/3)
- Χρόνια αρθρική μορφή στο υπόλοιπο 1/3

# Νόσος Still ενηλίκων: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Εκδηλώσεις (%) στις 7 μεγαλύτερες σειρές ασθενών \* (n=369)

• Πυρετός (τύπος ?)	96		
• Φαρυγγαλγία	74		
• Μυαλγία	69		
• Αρθρίτις	76	Αύξηση Τρανσαμινασών	70
• Αρθραλγία	100	Λευκά >15.000	50
• Εξάνθημα	73	Αύξηση ΤΚΕ	100
• Λεμφαδενοπάθεια	61	Αύξηση CRP	100
• Σπληνομεγαλία	44	Αύξηση Φερριτίνης (> x5):	82 %
• Πλευρίτις	26	ευαισθησία, 42 % ειδικότητα	
• Περικαρδίτις	24	Γλυκοζυλιωμένη Φερριτίνη ?	
		IL-18 ?	

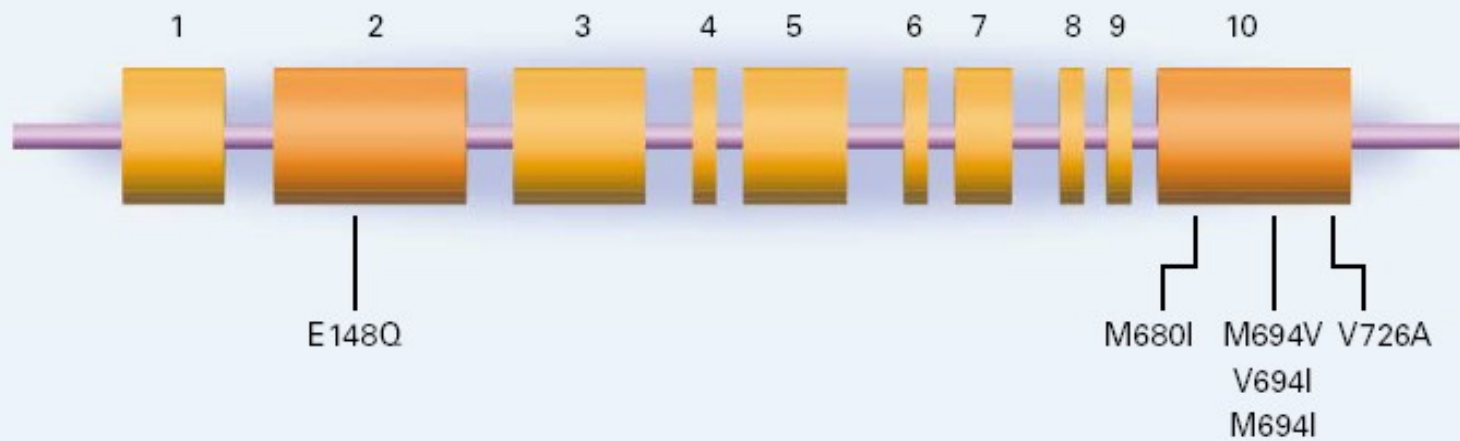
\* Wouters 1986, Masson 1995, Ohta 1990, Pouchot 1991, Fujii 2002, Andres 2003

# Διάφορα Αίτια FUO

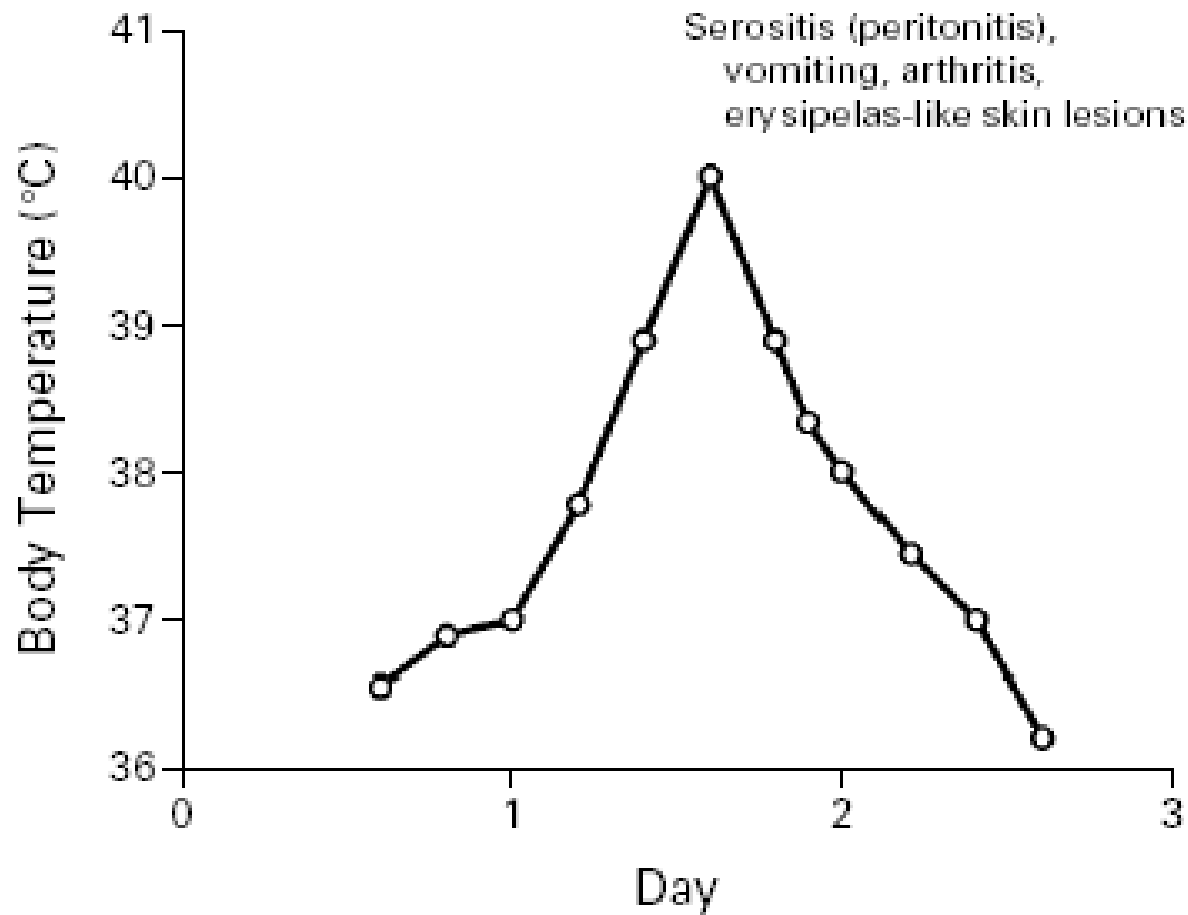
- ✓ Κοκκιωματώδη νοσήματα
  - ✓ Κοκκιωματώδης ηπατίτις
  - ✓ Νόσος του Crohn
  - ✓ Σαρκοείδωση
- ✓ Φάρμακα
- ✓ Προκλητός πυρετός (Factitious fever)
- ✓ Μεταβολικά νοσήματα (Νόσος Fabry)
- ✓ Θυρεοειδίτιδα
- ✓ Περιοδικοί πυρετοί
- ✓ Αδιάγνωστοι

**ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ**  
**ΣΠΑΝΙΑ** οικογενή/κληρονομικά  
**αρχή στην παιδική ηλικία, ΠΑΑ ?**

- Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (MEFV)
- TRAPS (TNF receptor-1)
- HIDS IgD (mevalonate kinase)
- Familial cold autoinflammatory syndrome (CIAS1)
- Cryopyrin-associated periodic syndrome

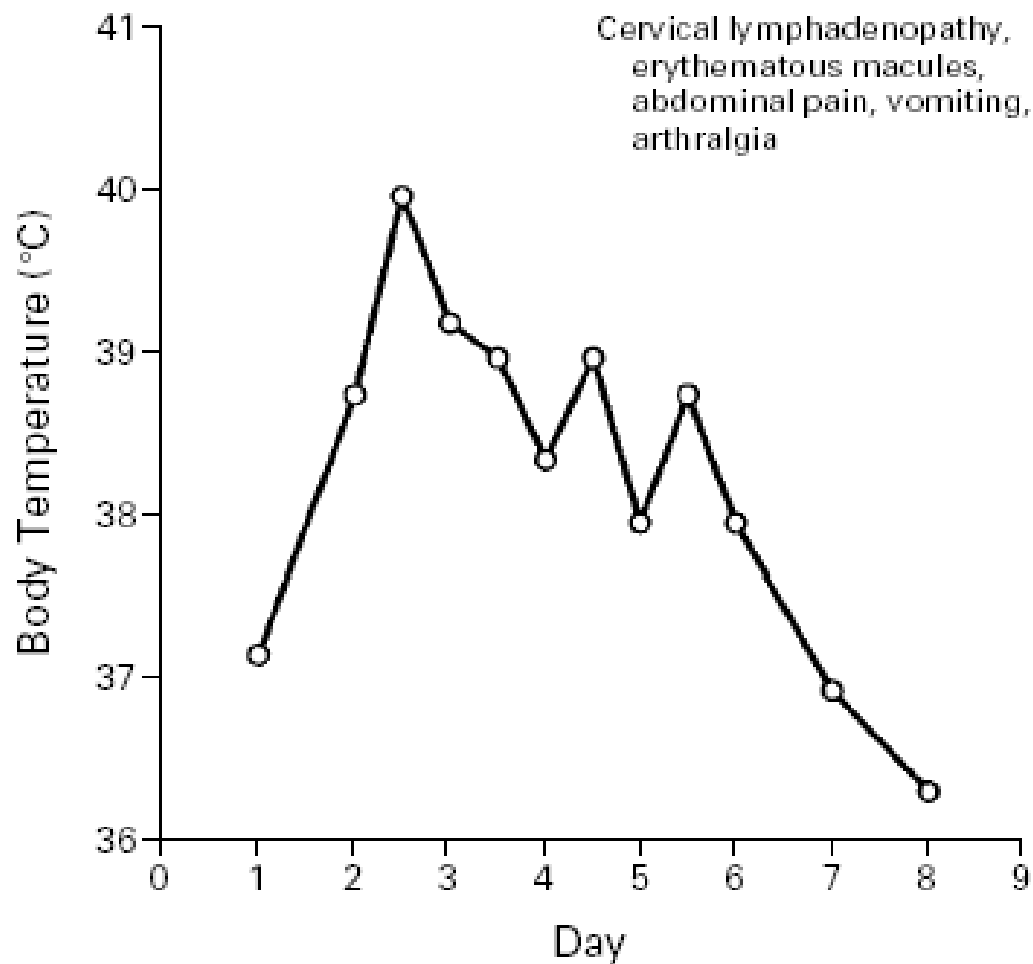


# A Familial Mediterranean Fever





## B Hyper-IgD Syndrome

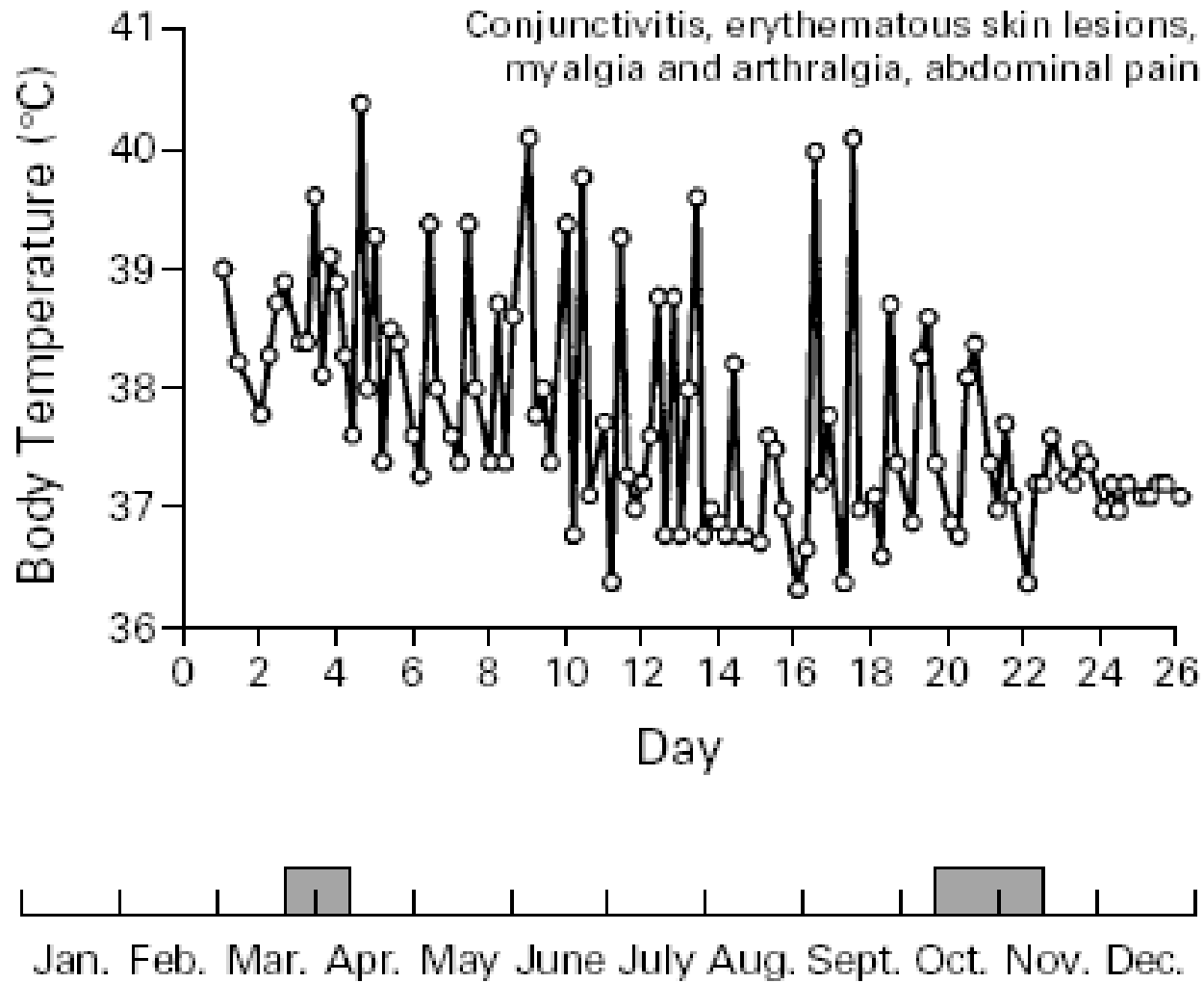




C

### TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome

Conjunctivitis, erythematous skin lesions,  
myalgia and arthralgia, abdominal pain



# Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας

- Σύνηθες νόσημα με ασυνήθεις εκδηλώσεις

# Διερεύνηση FUO

- Λεπτομερές ιστορικό
- Προσεκτική φυσική εξέταση
- Κατευθυνόμενος από τα ευρήματα εργαστηριακός έλεγχος

# Βασικές Εξετάσεις για τη Διερεύνηση Ασθενούς με ΠΑΑ

- Εξέταση περιφερικού αίματος
- Βιοχημικές εξετάσεις
- Ανάλυση ούρων
- Καλλιέργειες αίματος
- ANA, RF
- HIV, CMV, EBV
- Πυρετός Q
- CXR

## Εξετάσεις για τις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι χρήσιμες

- CT κοιλίας
- Σπινθηρογράφημα με Ga 67
- Έλεγχο για ενδοκαρδίτιδα με διοισοφάγειο ECHO
- Βιοψία ήπατος
- Βιοψία κροταφικής
- Doppler κάτω άκρων
- Οστεομυελική;

# Διαγνωστική Αξία Βιοψίας σε 86 Ασθενείς με FUO

	No. Περιπτώσεων	Διαγνωστική (%)
Οστεομυελική	78	14
Ήπαρ	45	13
Λεμφαδένας	34	35
Άλλος ιστός	29	38
Σύνολο	186	22





# Ενέργειες υπό Αμφισβήτηση

- Λαπαροσκόπηση
- Εμπειρική θεραπεία

# FUO Διάρκειας > 6 μηνών

## 347 Ασθενείς, NIH

	%
Απυρεξία	27
FUO	19
Διάφορα	13
Προκλητός πυρετός	9
Κοκκιωματώδης ηπατίτις	8
Νεοπλασία	7
Νόσος του Still	6
Λοιμώξεις	6
Αυτοάνοσα νοσήματα	4
Μεσογειακός πυρετός	3

# Περιπτώσεις Ασθενών με FUIO

# Περίπτωση 1η

- Άνδρας 71ετών εισήχθη στο νοσοκομείο με πυρετό από 14 ημέρου, αδυναμία, ιδρώτες και απώλεια βάρους
- Πριν 3 μήνες η σύζυγος είχε γριππώδη συνδρομή από την οποία ανέλαβε άνευ ειδικής θεραπείας
- Κατά την ΦΕ διεπιστώθη πυρετός 38.3 C

## Περίπτωση 1η (συνέχεια)

- Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος κ.φ SGOT/SGPT, 180/150
- 2 εβδομάδες αργότερα ο πυρετός συνεχίζεται WBC: 18000, Plat: 600000, Κρεατιν: 2.9 mg/dl, Bil: 6 mg/dl
- CT κοιλίας: κ.φ
- CT θώρακος



**Figure 1.** CT Scan of the Chest Showing Small, Bilateral Effusions and Either Bibasilar Infiltrates or Atelectasis. No clinically significant lymphadenopathy was apparent in the hilum or mediastinum on the other CT images.

# Βιοψία Ήπατος

- Στοιχεία οξείας και χρόνιας ηπατίτιδος
- Διάσπαρτα κοκκιώματα



# Περίπτωση 1η (συνέχεια)

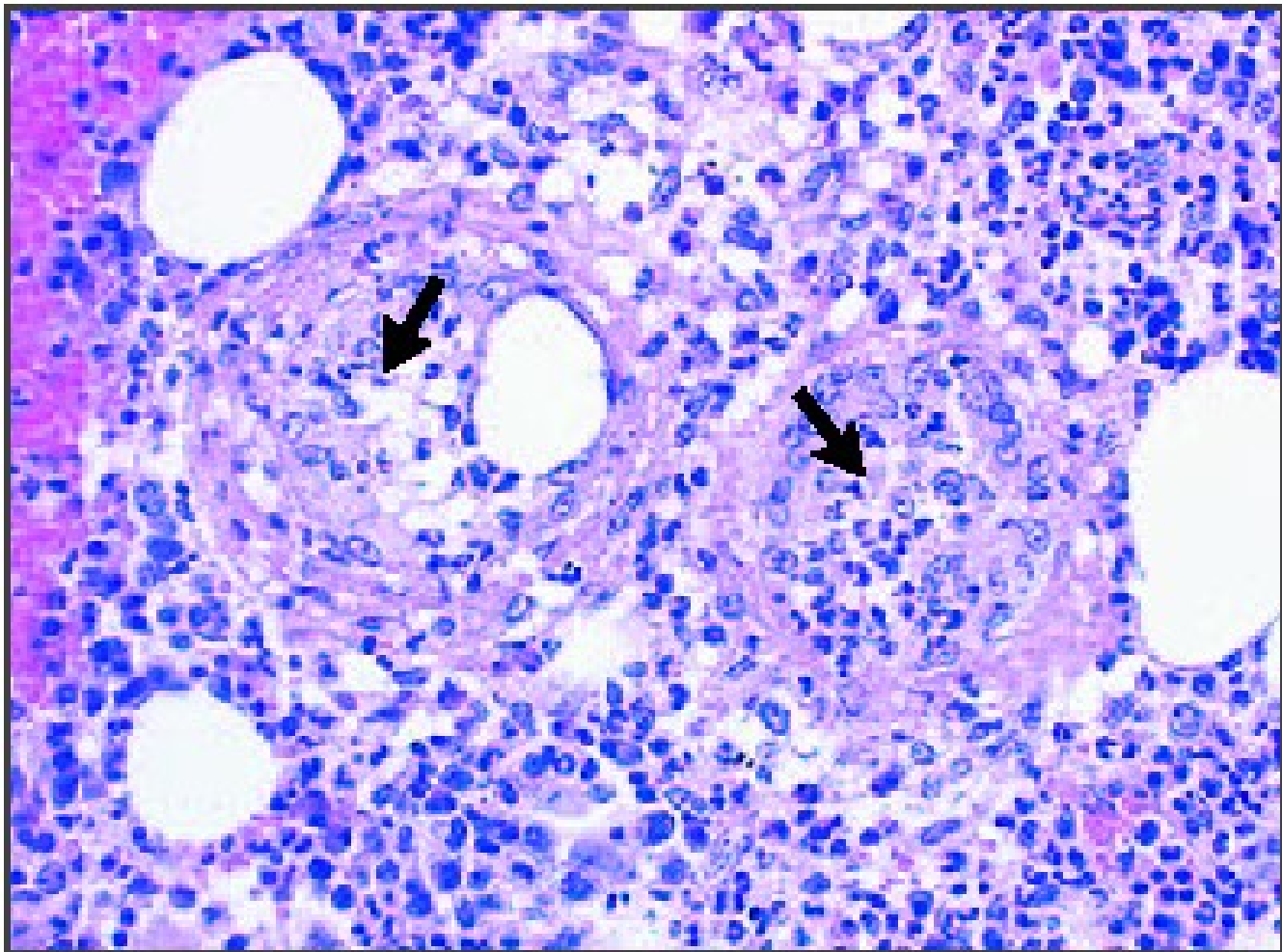
- Ο ασθενής διακομίσθη σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης
- Πριν την ασθένεια είχαν επισκεφθεί αγρόκτημα και είχαν έλθει σε επαφή με αιγοπρόβατα και γάτες
- T=38.7 C, WBC: 26.000, Bil:11mg/dl
- Έναρξη θεραπείας με Tazocin, AmBisome

# Περίπτωση 1η (συνέχεια)

- Βιοψία κροταφικής, αρνητική
- Καλλιέργειες αίματος, ούρων αρνητικές
- Αντισώματα για ενδημικούς μύκητες, βρουκέλλα, μπαρτονέλλα, τοξόπλασμα, *Rickettsia rickettsii*, HIV αρνητικά
- Οστεομυελική βιοψία: κοκκιώματα

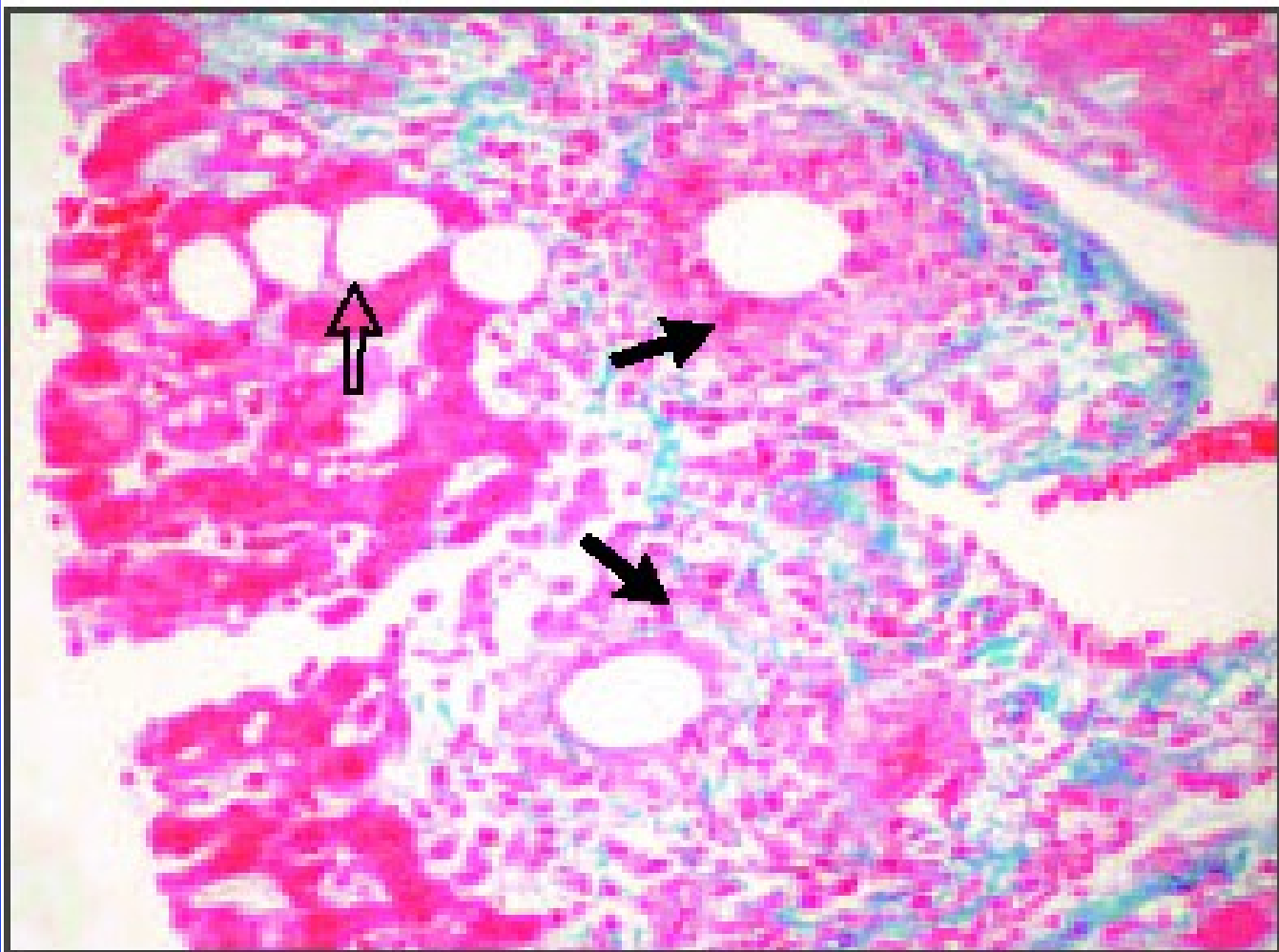
# Διαφορική Διάγνωση

- Μελιταίος πυρετός
- Λεπτοσπείρωση
- Μπαρτονέλλωση
- Φυματίωση
- Ενδημικές μυκητιάσεις
- CMV, EBV
- Κοκκιωματώδης ηπατίτις
- Πυρετός Q



**Figure 2.** Bone Marrow–Biopsy Specimen Showing Two Granulomas (Arrows) Surrounded by Fibrin Rings (Hematoxylin and Eosin).

The granuloma on the left also has a central lipid vacuole.



**Figure 3.** Biopsy Specimen of the Liver Showing Two Granulomas (Solid Arrows) with Central and Adjacent Fat Globules (Open Arrow), Indicating Fatty Infiltration (Hematoxylin and Eosin).

# Περίπτωση 1η (συνέχεια)

- Αντισώματα για *Coxiella burnetii*
  - IgG phase 1; 1:16
  - IgG phase 2; 1:1024

## Περίπτωση 2η

- Άνδρας 43 ετών εισάγεται στο νοσοκομείο με απώλεια βάρους, πυρετό και ίκτερο. CT: διόγκωση παραπυλαίων και παρααορτικών λεμφαδένων
- Βιοψία λεμφαδένος (FNA): κοκκιώματα με νέκρωση, βιοψία ήπατος: ήπια χολαγγειοπενία
- Εμπειρική θεραπεία για βρουκέλλωση και στη συνέχεια αντιφυματική αγωγή
- Επανελέγχος: αύξηση μεγέθους λεμφαδένων, βιοψία: αντιδραστικού τύπου λεμφαδενοπάθεια
- Διακοπή αντιφυματικής αγωγής και έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή



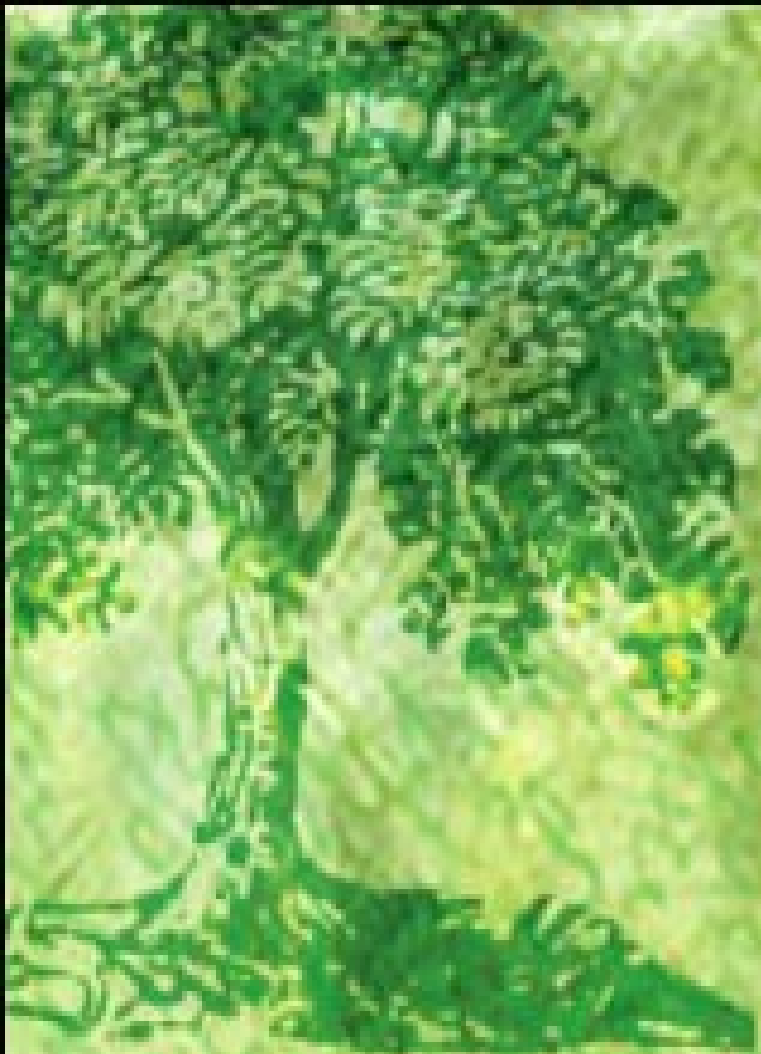


## Περίπτωση 2η (συνέχεια)

- Επανεισάγεται στο νοσοκομείο με πνευμονικές διηθήσεις και κατέληξε.
- Νεκροτομή

**Ασπεργίλλωση**

**Νόσος του Hodgkin**



*If life were  
predictable it  
would cease  
to be life.*

*~ Eleanor Roosevelt*

# Βιβλιογραφία

- 1 Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970–1980. *Medicine* 1982; **61**: 269–92.
- 2 Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 51–55.
- 3 Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982–1992. *Intern Med* 1994; **33**: 67–73.
- 4 de Kleijn EMHA, van der Meer JWM. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *Neth J Med* 1995; **47**: 54–60.
- 5 Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; **40**: 1–30.
- 6 Kanzanjian P. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; **15**: 968–73.

- 15 Sheen RP, Van Ommen RA. Fever of obscure origin: diagnosis and treatment based on a series of sixty cases. *Am J Med* 1963; 34: 486–99.
- 16 Jacoby GA, Swartz MN. Fever of undetermined origin. *N Engl J Med* 1973; 289: 1407–10.
- 17 Howard P Jr, Hahn HH, Palmer PL, Hardin WJ. Fever of unknown origin: a prospective study of 100 patients. *Texas Med* 1977; 73: 56–59.
- 18 Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortiz-Vasquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 68: 884–87.
- 19 Shoji S, Imamura A, Imai Y, et al. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986–1992. *Intern Med* 1994; 33: 74–76.

20 . Bleeker- Rovers et al .A prospective multicenter study on fever of unknown origin :the yield of a structure diagnostic protocol. *Medicine* .2007 Jan;86(1):26-38

21. Cunha BA . Fever of unknown origin:clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4) :867-915