



# ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ (FUO)

**Αναστασία Αντωνιάδου**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια*  
*Δ΄ Παθολογική Κλινική*  
*Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*  
[ananto@med.uoa.gr](mailto:ananto@med.uoa.gr)

**Στον ορισμό του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας η διάρκεια του πυρετού είναι :**

1. 10 ημέρες
2. 2 εβδομάδες
3. 3 εβδομάδες
4. 4 εβδομάδες

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ = ΟΡΙΣΜΟΣ

Πυρετός που σε τουλάχιστον 2 περιπτώσεις είναι  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ , διάρκειας  $\geq 3$  εβδομάδων, για τον οποίο διερεύνηση με  $\geq 3$  επισκέψεις σε εξωτερικό ιατρείο ή νοσηλεία για 3 μέρες σε νοσοκομείο, δεν οδήγησε σε διάγνωση

# Ποιά είναι τα συχνότερα αίτια πυρετού αγνώστου αιτιολογίας;

1. Λοιμώξεις
2. Λεμφώματα
3. Αυτοάνοσα νοσήματα
4. Διαφέρουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή
5. Δεν γνωρίζω

# ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ (FUO)

## Λοιμώξεις: 15-30%

π.χ. Φυματίωση, βρουκέλλωση, ενδοκαρδίτις, λεισμανίαση, ρικετσιώσεις, ελονοσία, αποστήματα, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα

## Νοσήματα συνδετικού ιστού/ μη λοιμώδη αίτια: 33-40%

(π.χ. νόσος Still, κροταφική αρτηρίτις, ΣΕΛ, σαρκοείδωση, ΙΦΝΕ, συστηματική αγγειίτις, αυτοάνοση ηπατίτις)

## Νεοπλάσματα: 10-30%

Λεμφώματα (Όλα), Ca νεφρού, παχέος, παγκρέατος, ήπατος (και μεταστατικό)

## Διάφορα: 5-14%

(π.χ. υπερθυρεοειδισμός, φάρμακα)

## Χωρίς διάγνωση

(20-30%)

- Αναφέρονται περίπου 200 αίτια FUO
- Λόγω βελτίωσης των διαγνωστικών τεχνικών, μειώνεται η συχνότητα των λοιμώξεων και των νεοπλασμάτων σαν αιτίων FUO

**Τα χαρακτηριστικά του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας είναι διαγνωστικό στοιχείο για την αιτία του;**

1. Ναι
2. Όχι
3. Μόνο στην περίπτωση της ελονοσίας
4. Μόνο όταν συνυπάρχει «σχετική βραδυκαρδία»
5. Δεν γνωρίζω

# ΠΩΣ ΔΙΕΡΕΥΝΑΤΑΙ Ο ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ;

- ❑ Λεπτομερές ιστορικό (συννοσηρότητες, χειρουργικό, γυναικολογικό, ταξιδιωτικό ιστορικό, κοινωνικές συνήθειες, σεξουαλικές πρακτικές, διαιτητικές συνήθειες, πρόσφατες αλλαγές σε φαρμακευτική αγωγή)
- ❑ Τεκμηρίωση του πυρετού και των χαρακτήρων του. Συσχέτιση με αριθμό σφύξεων (σχετική βραδυκαρδία)
- ❑ Προσεκτική κλινική εξέταση (που επαναλαμβάνεται καθημερινά)

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ(1)

Βασικός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος

+ ιστορικό και κλινική εξέταση=  
διαγνωστική κατεύθυνση

Παραγγελία  
αντίστοιχου ελέγχου

+ ιστορικό και κλινική εξέταση=  
ΟΧΙ διαγνωστική κατεύθυνση

- ΤΚΕ, CRP, 3 καλλιέργειες αίματος, καλλιέργεια ούρων, HIV, Mantoux ή Quantiferon
- Ανοσολογικός έλεγχο (ANA, ANCA)
- Ακτινογραφία θώρακος, U/S κοιλίας, CT με σκιαγραφικό θώρακος και κοιλίας
- Ορολογικός έλεγχος για βρουκέλλα, EBV, CMV, τοξόπλασμα, ρικέτσιες, λεισμάνια, επίχρισμα για ελονοσία (αν υπάρχει ταξιδιωτικό ιστορικό)
- Καρκινικοί δείκτες;



# ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (2)

- ❑ Αναλόγως ευρημάτων και ηλικίας: βιοψία κροταφικής αρτηρίας, ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος ή μυελός οστών
- ❑ Επί αυξημένων CRP και ΤΚΕ, μπορεί με σημαντική ευαισθησία και 100% ειδικότητα να υποδείξει παθολογικές εστίες προς περαιτέρω διερεύνηση η CT/FDG-PET
- ❑ Αν υπάρχει σημαντική υποψία ενδοκαρδίτιδας πρέπει να γίνεται ΤΕΕ
- ❑ Αν υπάρχει παθολογική ηπατική βιοχημεία μπορεί να βοηθήσει διαγνωστικά η βιοψία ήπατος
- ❑ Αν υπάρχουν παθολογικοί λεμφαδένες ενδείκνυται η βιοψία

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (3)

- ✓ Δεν υπάρχει ομοφωνία για τον «κατάλογο» των εργαστηριακών εξετάσεων που οπωσδήποτε πρέπει να περιλαμβάνει η διερεύνηση FUO
- ✓ Ο έλεγχος προσαρμόζεται στα στοιχεία που προκύπτουν από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, τα αποτελέσματα από τον εργαστηριακό έλεγχο που έχει αρχικά σταλεί και την τοπική επιδημιολογία
- ✓ Στο 20-30% των περιπτώσεων που δεν υπάρχει τελικά διάγνωση, ο πυρετός υφίεται αφ'εαυτού και η πρόγνωση του ασθενούς είναι καλή με θνητότητα 3% στην πενταετία

## Περίπτωση 1

□ Ασθενής άνδρας 63 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία για εμπύρετο από 20ημέρου. Ο πυρετός είναι καθημερινός, παρουσιάζει 2 ή τρία κύματα μέχρι 38-38.3<sup>0</sup>C, συνοδεύεται από φρίκια και υφίεται με απλά αντιπυρετικά και με εφίδρωση. Ο ασθενής αναφέρει επίσης νυκτερινές εφιδρώσεις ανεξαρτήτως της φάσεως υποχώρησης του πυρετού

□ Από τριμήνου αναφέρει επίσης οσφυαλγία για την οποία χρειάζεται να λαμβάνει περιοδικά αντιφλεγμονώδη και η οποία μετά από απλό ακτινολογικό έλεγχο αποδόθηκε σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις.

□ Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρει Σ.Δ. τύπου 2 σε αγωγή με δισκία

□ Επάγγελμα: κτηνοτρόφος

## Περίπτωση 1

- Από την κλινική εξέταση δεν έχει αξιόλογα ευρήματα εκτός από ψηλαφητό ήπαρ, ήπιο συστολικό φύσημα κορυφής και ήπια ευαισθησία στην πλήξη των κατωτέρων οσφρικών σπονδύλων. Δεν σημειώνεται λεμφαδενοπάθεια ούτε σπληνομεγαλία και οι κροταφικές αρτηρίες είναι ψηλαφητές
- Ht = 40%, WBC= 9400κκχ (πολυ=37% λεμφο=52%)  
PLT=363000κκχ, CRP=17.7 mg/l( ΦΤ <0.5 mg/l), γ σφαιρίνες=31.6% (πολυκλωνική αύξηση), ΤΚΕ= 85mm, SGOT=70 U/l, SGPT=40 U/l, γGT= 90 U/l.
- Ακτινογραφία θώρακος: παλαιά ινωτικά στοιχεία στη δεξιά κορυφή.
- Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας: ηπατομεγαλία και λιπώδης διήθηση ήπατος

## Περίπτωση 1

**Ο ασθενής έχει πυρετό αγνώστου αιτιολογίας;**

1. ΝΑΙ
2. ΟΧΙ

## Περίπτωση 1

**Στον συγκεκριμένο ασθενή ποιές είναι οι πιο πιθανές διαγνωστικές σκέψεις;**

1. Φυματίωση
2. Βρουκέλλωση
3. Λέμφωμα
4. Κροταφική αρτηρίτιδα
5. Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
6. Το 1,2,5

## Περίπτωση 1

### Ποιές εξετάσεις θα κάνετε κατά προτεραιότητα;

1. Αιμοκαλλιέργειες (τουλάχιστον 3)
2. Δερμοαντίδραση Mantoux
3. Ορολογική εξέταση Wright
4. Αξονικές τομογραφίες
5. Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς
6. Τις 1,2,3
7. Τις 1,3

## Περίπτωση 1

Από τον πρώτο έλεγχο προκύπτουν Mantoux= αρνητική και οροαντίδραση Wright= 1/640 θετική. Αναμένονται οι αιμοκαλλιέργειες. Ο ασθενής συνεχίζει να πυρέσει



Βρουκέλλωση = συμβατά συμπτώματα και θετική Wright ή/και απομόνωση του παθογόνου



# ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❑ **Καλλιέργειες αίματος** 80% ευαισθησία.

Απαιτούν επώαση για 6 εβδομάδες.

❑ **Ορολογικές αντιδράσεις**

- συγκολλητινοαντιδράσεις [Wright (θετική  $\geq 1/160$ ), Rose Bengal (ποιοτική)]
- Αντισώματα με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA, IgG, IgM, IgA)

❑ **Μοριακές μέθοδοι (PCR)**

Σε αίμα και ιστούς, υψηλή ευαισθησία (97-100%) και ειδικότητα (95-98%)

## Περίπτωση 2

- ❑ Άνδρας 50 ετών προσέρχεται γιατί από διμήνου παρουσιάζει υποτροπιάζοντα εμπύρετα ως  $38.3^{\circ}\text{C}$ . Έχει επισκεφθεί ιατρό και έχει λάβει αμοξυκιλλίνη σαν λοίμωξη αναπνευστικού. Αναφέρει ότι το αρχικό του εμπύρετο υποχώρησε με το αντιβιοτικό, αλλά υποτροπίασε με τη διακοπή του. Έκτοτε έχει επαναλάβει μόνος του τη λήψη αντιβιοτικού με συνεχείς υποτροπές του εμπυρέτου.
- ❑ Αναφέρει από 10μήνου συστολικό φύσημα μιτροειδούς και έντονες εφιδρώσεις και αρθραλγίες
- ❑ Κλινικά, εκτός από ολοσυστολικό φύσημα μιτροειδούς και μόλις ψηλαφητό σπλήνα, δεν υπάρχει άλλο παθολογικό εύρημα.
- ❑ Τελευταία η πυρετική του κίνηση είναι απογευματινή, ως  $38^{\circ}\text{C}$

## Περίπτωση 2

- Ήπια λευκοκυττάρωση (12.000κκχ) με πολυμορφοπυτηνικό τύπο
- CRP 150mg/l
- ΤΚΕ 90mm
- ANA (+)
- Γενική ούρων: μικροσκοπική αιματουρία
- Ακτινογραφία θώρακος: φυσιολογική
- Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας: ήπια σπληνομεγαλία

### Ποιά η πιθανότερη διάγνωση;

1. Μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα
2. Λοίμωξη από *Coxiella burnettii*
3. Φυματίωση
4. Βρουκέλλωση
5. Νόσος Still των ενηλίκων
6. Αδενοκαρκίνωμα νεφρού
7. Λέμφωμα

## Περίπτωση 2

### Ποιά εξέταση θα κάνετε κατά προτεραιότητα;

1. Mantoux
2. Αντισώματα για *Coxiella* φάσεως I
3. Καλλιέργειες αίματος
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς
5. Οροαντίδραση Wright
6. Φερριτίνη ορού
7. Οστεομυελική βιοψία

## Περίπτωση 2

- ❑ Οι 3 καλλιέργειες αίματος που ελήφθησαν θετικοποιούνται με *Streptococcus spp.*
- ❑ Το ΤΤΕ δείχνει σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς
- ❑ Το ΤΕΕ αποκαλύπτει μικρή εκβλάστηση 3mm στη μιτροειδή

**Ο ασθενής έχει κλινικά τεκμηριωμένη ενδοκαρδίτιδα;**

1. Ναι
2. Όχι

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

## **Βέβαιη (definite) διάγνωση**

### Παθολογοανατομικά κριτήρια

- Μικροοργανισμοί στην καλλιέργεια ή στην ιστολογική εξέταση της εκβλάστησης, εκβλάστηση που έχει εμβολιστεί ή ενδοκαρδιακό απόστημα
- Παθολογικές βλάβες: εκβλάστηση ή ενδοκαρδιακό απόστημα επιβεβαιωθέντα με ιστολογική εξέταση που αναδεικνύει ενεργό ενδοκαρδίτιδα

### Κλινικά κριτήρια

- 2 μείζων κριτήρια ή
- 1 μείζων και 3 ελάσσονα κριτήρια ή
- 5 ελάσσονα κριτήρια

## **Πιθανή (possible) διάγνωση**

- 1 μείζων και 1 ελάσσων κλινικά κριτήρια ή
- 3 ελάσσονα κλινικά κριτήρια

## **Απόρριψη (rejected) διάγνωσης**

- Σίγουρη εναλλακτική διάγνωση
- Λύση των συμπτωμάτων με αντιβιοτικά για  $\leq 4$  ημέρες
- Απουσία παθολογοανατομική διάγνωσης μετά επέμβαση ή νεκροτομή με παράλληλη λήψη αντιβιοτικών για  $\leq 4$  ημέρες
- Απουσία κριτηρίων για πιθανή διάγνωση (βλέπε ανωτέρω)

# ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ DUKE ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ (ΜΕ)

## 1.Θετικές καλλιέργειες αίματος για ΜΕ

A.Τυπικοί μικροοργανισμοί συμβατοί με ΜΕ από δύο διαφορετικές καλλιέργειες αίματος

- Πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), ομάδα HACEK, *Staphylococcus aureus* ή
- Εντερόκοκκοι της κοινότητας με απουσία άλλης πρωτοπαθούς εστίας

B.Μικροοργανισμοί συμβατοί με ΜΕ από επίμονα θετικές καλλιέργειες αίματος

- $\geq 2$  θετικές καλλιέργειες αίματος με δείγματα που ελήφθησαν με διαφορά  $>12$  ώρες ή
- ΟΛΕΣ οι 3 ή η πλειοψηφία των καλλιεργειών αίματος (επί περισσότερων των 4 με διαφορά  $>1$  ώρα ανάμεσα στην πρώτη και στην τελευταία λήψη αίματος) ή

Γ.Μία καλλιέργεια αίματος θετική για *Coxiella burnetii* ή τίτλος αντισωμάτων φάσης I  $>1:800$

## 2.Θετική απεικόνιση για ΜΕ

A.Υπερηχογράφημα καρδιάς θετικό για ΜΕ

- Εκβλάστηση
- Απόστημα, ψευδοανεύρυσμα, ενδοκαρδιακό συρίγγιο
- Νέα μερική διάσχιση προσθετικής βαλβίδας

B. Ανώμαλη πρόσληψη περί την εστία τοποθέτησης προσθετικής βαλβίδας με  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (μόνο εφόσον η πρόθεση εμφυτεύθηκε  $> 3$ μήνες) ή SPECT/CT με ραδιοσημασμένα λευκοκύτταρα

Γ. Βέβαιες παραβαλβιδικές βλάβες σε CT καρδιάς



# ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ DUKE ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ (ΜΕ)

1. Προδιάθεση όπως γνωστή προδιαθεσική καρδιοπάθεια ή χρήσης ενέσιμων ουσιών
2. Πυρετός οριζόμενος ως  $\Theta > 38^{\circ}\text{C}$
3. Αγγειακά φαινόμενα (συμπεριλαμβάνονται όσα εντοπίζονται μόνο με απεικόνιση): μείζονα αρτηριακά έμβολα, σηπτικά πνευμονικά εμφρακτα, λοιμώδη (μυκωτικά) ανευρύσματα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμοραγγίες επιπεφυκώτων και βλάβες Janeway
4. Ανοσολογικά φαινόμενα: σπειραματονεφρίτιδα, οζίδια Osler, κηλίδες Roth και ρευματοειδής παράγοντας
5. Μικροβιολογική ένδειξη: θετική καλλιέργεια αίματος που δεν πληρεί το μείζον κριτήριο που περιγράφεται ή ορολογική ένδειξη για ενεργό λοίμωξη από οργανισμό συμβατή με ΜΕ

Το υπερηχογράφημα καρδιάς triplex γίνεται σε κάθε περίπτωση με κλινική υποψία ενδοκαρδίτιδας

## Περίπτωση 3

- ✓ Άνδρας 30 ετών προσέρχεται αναφέροντας εμπύρετο από μηνός. Ο πυρετός είναι καθημερινός, ένα κύμα ως 38.2°C, συνήθως απογευματινός και συνοδεύεται από εφιδρώσεις
- ✓ Αναφέρει ανορεξία, απώλεια βάρους 5 κιλών και εύκολη κόπωση
- ✓ Έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή με κλαριθρομυκίνη και σιπροφλοξασίνη χωρίς ανταπόκριση
- ✓ Είναι οδηγός ταξί, άγαμος και έχει ομοφυλοφιλικές σχέσεις
- ✓ Από την κλινική εξέταση: διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων αριστερά (2 εκ) και μασχαλιαίων άμφω.
- ✓ Χωρίς ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία ή άλλο παθολογικό εύρημα από την κλινική εξέταση
- ✓ ΑΑ: ελεύθερο δεν καπνίζει, δεν πίνει, δεν έχει κατοικίδια, δεν έχει ταξιδεψει πρόσφατα, δεν κάνει χρήση ουσιών

## Περίπτωση 3

- ❑ Λευκοπενία (1400 λευκά κκχ με 800κκχ πολυμορφοπύρηνα)
- ❑ Ήπια αναιμία (Ht=32%) και φυσιολογικά αιμοπετάλια.
- ❑ Εκτός από αύξηση των γ-σφαιρινών, ο υπόλοιπος βιοχημικός έλεγχος είναι κ.φ.
- ❑ Εισάγεται στο νοσοκομείο και μετά από μια εβδομάδα παραμένει χωρίς διάγνωση με ορολογικό έλεγχο αρνητικό για EBV, CMV, τοξόπλασμα, βρουκέλλα, λεισμάνια, HCV, HBV
- ❑ Οι καλλιέργειες αίματος αναμένονται

### Με ποιές εξετάσεις θα συνεχίζατε τον έλεγχο;

1. Αντισώματα για HIV
2. Αξονικές τομογραφίες θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας
3. Οστεομυελική βιοψία
4. Βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα
5. Τα 1-4
6. Αντισώματα για *Coxiella burnettii*
7. Quantiferon

**Ποιά πιστεύετε είναι η πιθανότερη διάγνωση;**

1. Λέμφωμα
2. HIV λοίμωξη
3. Νεοπλασία
4. Φυματίωση
5. Άλλο

## Περίπτωση 3

Η Elisa για HIV είναι θετική με επιβεβαίωση με Western Blot. Εργαστηριακά διαπιστώνονται  $CD4=15$ κκχ και το  $HIV_{RNA}=1,2$  εκατομύρια αντίγραφα/ml

Η CT θώρακος και κοιλίας αποκαλύπτει διογκωμένους λεμφαδένες παραορτικά και στο μεσοθωράκιο

Ο ασθενής παραμένει με δεκατική πυρετική κίνηση

**Θα προχωρήσετε σε βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα και οστεομυελική βιοψία;**

1. ΝΑΙ
2. ΟΧΙ
3. Ναι, αν μετά την έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής οι λεμφαδένες επιμένουν
4. Θα συμβουλευθώ αιματολόγο

### Πορεία Νόσου

- ✓ Έγιναν βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα και οστεομυελική βιοψία.
- ✓ Ο αδένας παρουσιάζει διήθηση από NHL και ο μυελός έχει εικόνα μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- ✓ Ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με αντιρετροϊικά και ριτουξιμάμπη