

Febra de origine necunoscuta (FON) = Fever of Unknown Origin (FUO)

Update: sept 2009

Concluzii

- Anamneza (discutia cu pacientul) si observatia continua sunt foarte importante; de repetat istoricul dupa examenul fizic, daca nu exista chei diagnostice. [SORT C](#)
- In primul rand trebuie excluse febra factiala (autoprodusa, simulata) si cea datorata medicamentelor. [SORT C](#)
- Cele mai frecvente cauze de FON sunt infectiile (mai ales tuberculoza extrapulmonara), urmate de neoplazii si boli multisistemice. [SORT B^{2,19}](#)
- La pacientii in varsta, luati in considerare arterita temporală si boala Still a adultului. [SORT B¹⁸](#)

Introducere

FON este febra a carei cauza nu este gasita dupa evaluarea initiala (criteriu temporal: o saptamana, care tinde sa fie inlocuit de criteriu calitativ – dupa o baterie standard de teste diagnostice). Vezi criteriile de diagnostic pentru diagnosticul formal. Aceasta descriere nu se refera la pacientii imunodeprimati.

Febra cu durata de peste 3 saptamani, la care nu exista notiunea de dificultate diagnostica (pacientul nu a fost inca investigat), se numeste febra prelungita (*fièvre au long cours*).

Prevalenta

- Intr-un spital din Japonia, 153 de pacienti din 5245 au avut FON (29%). [17](#)
- 86 de consulturi de boli infectioase din 6250 efectuate la 3 spitale din Rhode Island din 1984 pana in 1990 au fost FON (13.6%). [16](#)

Cauze

- Intr-un studiu prospectiv recent care a folosit un protocol diagnostic structurat, 49% dintre pacienti au primit un diagnostic din urmatoarele categorii: infectii (16%), neoplazii (7%); boli inflamatorii neinfecioase (22%), si alte cauze diverse (4%). La 51% dintre pacienti nu a fost gasita nici o cauza. [2](#)
- Cauzele FON difera in functie de locatia (ingrijire primara/secundara/tertiara) si zona geografica in care a fost efectuat studiul (Tabelul 1)

Region matters: Causes of FUO in adults

Year	2003	2003	2003	2003
Author	Vanderschueren et al.	Zamir et al	Baicus et al	Öztürk
Country	Belgium	Israël	Romania	Turkey
Number	223	101	164	145
Causes (%)				
Infections	14	54	45	64
Tumours	10	7	25	5
NIID'S	20	2	18	16
Miscellaneous	10	2	4	1
Undiagnosed	44	32	7	12

[S. Vanderschueren. DIAGNOSTIC APPROACH TO FEVER OF UNKNOWN ORIGIN](#)

Diagnostic

Criterii de diagnostic

- FON este definita ca boala febrila care dureaza cel putin 3 saptamani, cu febra de cel putin 38.3°C (101°F) de mai multe ori si careia nu i s-a gasit o cauza dupa 3 prezentari la medic, sau 3 zile de spitalizare, sau 1 saptamana de investigatii ambulatorii "inteligente si invazive" – dupa cum se vede, acest al 3-lea criteriu este ambiguu.

Istoricul si examenul fizic

- Trebuie luat un istoric detaliat de cel putin doua ori (inainte si dupa examenul fizic) – deoarece s-a vazut ca anamneza are un randament mai bun pentru diagnostic, decat efectarea orbeasca a multiple teste diagnostice. O anamneza buna poate releva chei diagnostice potentiale asupra cauzei febrei (Tabelul 2).

Istoric

Durata febrei > 6 luni

Ia medicamente

Istoric familial

Pica

Daca este pozitiv, luati in considerare:

Boli granulomatoase, neoplazii, facticiala

Febra medicamentoasa

Febra mediteraneeana

Toxoplasmoza

Transfuzie recenta	Malarie
Contact cu papagali	psittacoza
Calatorie in strainatate	Amoebiaza, malarie
Camping in arii endemice	Babesioza, histoplasmoza, malarie, boala Lyme
Vanatori	Tularemie
Antecedente de cancer	Cancer metastatic
Promiscuitate, droguri, practici sexuale	HIV
Antecedente inflamatorii abdominale	Abces abdominal
Contact cu animale	Brucezoza
Consum de lactate nepasteurizate, carne nepreparata termic	Brucezoza
Expunere la tuberculoza	Tuberculoza
Cefalee	Cryptococcus neoformans
Cefalele cu obstructie sau secretie purulenta nazala	Sinuzita
Probleme cu urinatul	Prostatita
Chirurgie recenta	Abces
Dinte dureros sau mobil, episoade febril intermitent dupa mese	Abces dentar, paradontoza

- Tabelul 3 identifica elementele de examen clinic care pot ajuta la diagnostic.

Examen fizic

Limfadenopatie
 Tiroida marita
 Paradontoza sau dinti mobili
 Artera temporală ingrosata la un pacient in varsta
 Sufla cardiac care se modifica cu pozitia
 Hiperpigmentare generalizata
 Rash de culoarea somonului, care dispare rapid
 Petesii sau purpura
 Rash seboreic
 Rash perineal
 Leziuni la fonsul de ochi
 Conjunctivita bulbara
 Durere localizata de-a lungul oaselor lungi

Daca este pozitiv, luati in considerare:

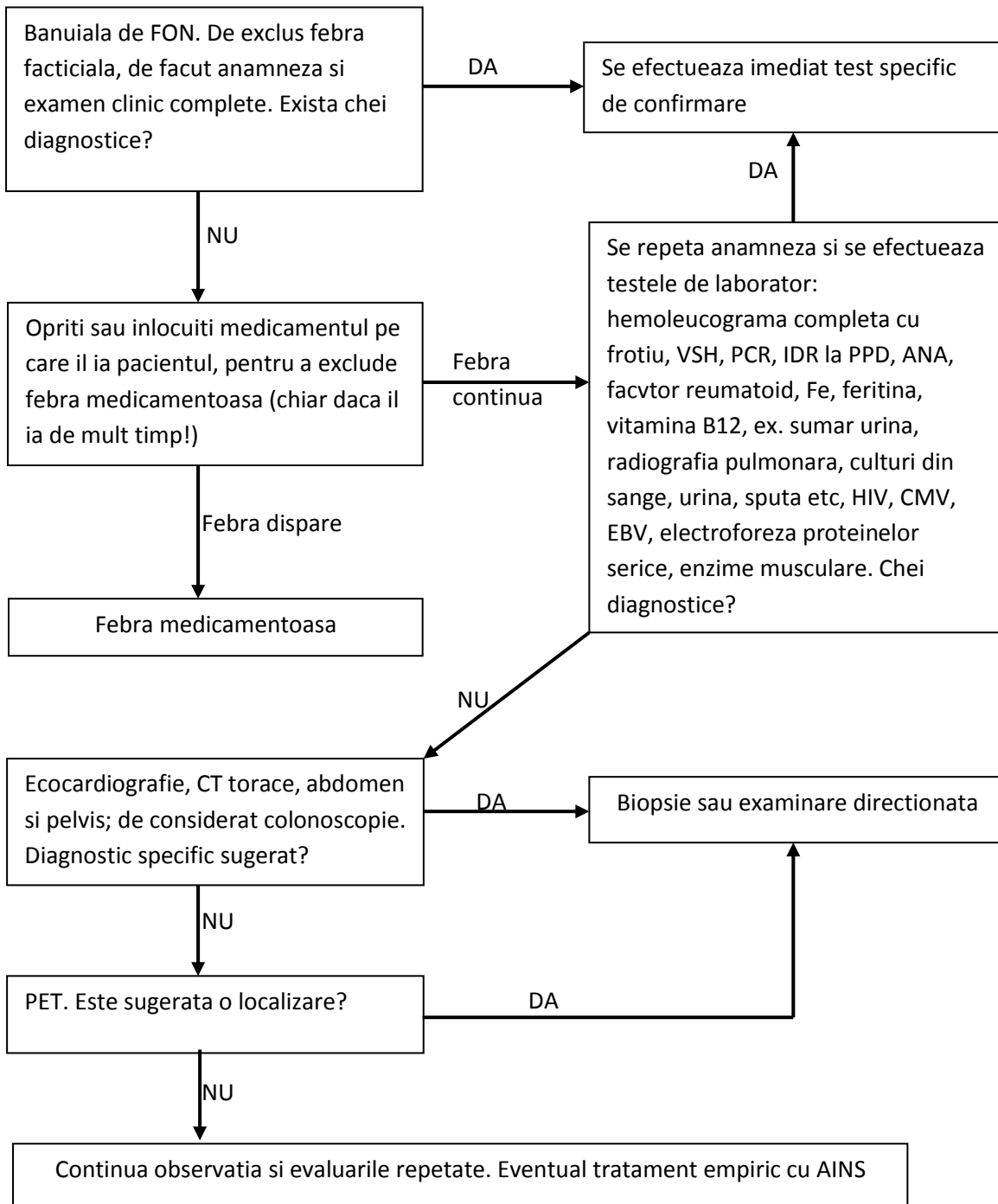
Numeroase cancere si infectii
 Tiroidita
 Abces dentar
 Arterita temporală
 Mixom atrial
 Boala Whipple
 Boala Still a adultului
 Vasculita sistemica
 Histiocitoza X
 Boala Kawasaki
 Toxoplasmoza, citomegalovirus, tuberculoza miliara
 Leptospiroza, boala Kawasaki
 Osteomielita

Selectarea testelor diagnostice

- Hemoleucograma completa si frotiul periferic: intr-un studiu retrospectiv de la Mayo Clinic, 8 frotiuri din 8 ale pacientilor cu mielom multiplu aveau eritrocite dispuse in rulouri. ¹⁵
- VSH: VSH crescuta a contribuit la diagnosticul a 104 pacienti cu FON din 117 (90%).¹ IDR la PPD a pus diagnosticul la 2 pacienti, care s-a dovedit ca aveau tuberculoza activa. ¹
- Anticorpii antinucleari (ANA): intr-un studiu prospectiv multicentric ce a inclus 73 de pacienti cu FON, prezenta ANA a ajutat la diagnosticul de lupus (LES) la toti cei 4 pacienti diagnosticati cu boala, dar au fost fals pozitivi la 8 pacienti. ²
- Utilitatea analizelor biochimice consta in faptul ca orienteaza medicul catre localizarea posibila a bolii, insa duce rareori la diagnostic. Aceste teste sunt: albumine, proteine, creatinina, transaminazele, fosfatazele alcaline, LDH; sideremia, feritina; vitamina B12. In studiul lui de Kleijn study, 50% dintre pacientii cu FON aveau modificari hepatice nespecifice, dar numai 4% au avut boli hepatice specifice ca si cauza a FON.¹
- Examenul sumar de urina a relevat proteinurie la 36 de pacienti din 117 (33%) in acelasi studiu.
- Culturile din sange, urina, sputa si alte fluide contribuie la diagnosticul a 5% dintre pacienti. ¹
- Testele pozitive pentru HIV, citomegalovirus (CMV), sifilis (VDRL), si virusul Epstein-Barr (EBV) pot releva o infectie potentiala la pacientii ambulatori simptomatici. La aceasta populatie, pacientii cu fabra au avut o prevalenta a infectiei cu HIV de 0,66%. ¹⁴
- O electroforeza anormala a proteinelor serice a contribuit la diagnostic la 92 de pacienti din 117 de pacienti la care a fost stabilit un diagnostic (dintr-un total de 167 de pacienti). ¹
- CT abdominal a stabilit diagnosticul de abces splenic la 28 de pacienti din 37 cu FON. ^{12,13}
- Colonoscopia si examenul radiologic al intestinului subtire au ajutat la stabilirea diagnosticului la 19 pacienti cu tuberculoza intestinala ce s-au prezentat ca FON in Egipt. ¹¹
- Biopsiile sunt potential utile: cea hepatica a ajutat la diagnostic in 9% din cazuri, iar cea medulara in 18%.¹
- Punctia lombara a ajutat la 2 din 11 pacienti cu FON (18%). ¹
- Cereti o radiografie pulmonara daca exista semne/simptome clinice de boala respiratorie, sau daca FON este insotita de leucocitoza. ¹⁰
- Intr-o serie de 70 de pacienti cu FON, PET a avut o sensibilitate de 88% si o specificitate de 77% in ceea ce priveste diagnosticul final. Un test Pet pozitiv a fost definit ca o fixare anormala care a orientat catre organul sau tesutul la care a fost gasita cauza febrei. ⁸ PET a contribuit la stabilirea diagnosticului final la 36% din 124 de pacienti consecutivi carora li s-a efectuat. ⁷
- Intr-un studiu care a utilizat martori istorici, diagnosticul de vasculita sistemica a crescut de la 6% la 26% dupa ce a fost introdusa rezonanta magnetica (RMN). ⁶

Abordarea pacientului

- Algoritm de abordare a pacientului cu FON:



Bibliografie si resurse aditionale


1. de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:401-14. [PubMed](#)

2. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:26-38. [PubMed](#)
3. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med*. 1986;146:1581-3. [PubMed](#)
4. Colpan A, Onguru P, Erbay A, et al. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med Sci*. 2007;334:92-6. [PubMed](#)
5. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med*. 2003;163:1033-41. [PubMed](#)
6. Wagner AD, Andresen J, Raum E, et al. Standardised work-up programme for fever of unknown origin and contribution of magnetic resonance imaging for the diagnosis of hidden systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:105-10. [PubMed](#)
7. Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:913-8. [PubMed](#)
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:694-703. [PubMed](#)
9. van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care*. 2005;9:R583-90. [PubMed](#)
10. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med*. 1999;33:166-73. [PubMed](#)
11. Farid Z, Kamal M, Karam M, Mousa M, Sultan Y, Antosek LE. Intestinal tuberculosis in patients with fever of unknown origin in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. 1999;74:463-71. [PubMed](#)
12. Perez MJ, Carrillo JL, Montin IM, Castellano AD. Liver abscess due to ileocecal perforation: a case report with literature review. *Emerg Radiol*. 2007;14:241-3. [PubMed](#)
13. Joazlina ZY, Wastie ML, Ariffin N. Computed tomography of focal splenic lesions in patients presenting with fever. *Singapore Med J*. 2006;47:37-41. [PubMed](#)
14. Coco A, Kleinhans E. Prevalence of primary HIV infection in symptomatic ambulatory patients. *Ann Fam Med*. 2005;3:400-4. [PubMed](#)
15. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. *Arch Intern Med*. 2002;162:1305-9. [PubMed](#)
16. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis*. 1992;15:968-73. [PubMed](#)
17. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163:545-51. [PubMed](#)
18. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1187-92. [PubMed](#)
19. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, et al., Fever of Unknown Origin Study Group. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2008;12:71-9. [PubMed](#)

Ghiduri de practica

1. Coley BD, Gunderman R, Blatt ER, et al. for the Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria® fever without source--child. [online publication].

Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2008. 8 p.

Fever without source. (ACR, 2008-01-01)  www.guidelines.gov

2. Treatment Guideline: Fever of unknown origin workup. Arch Intern Med 2003; 163: 545-51.