

# Fever of Unknown Origin (FUO)



# הגדרות:

- **Hypertermia**: חום פתולוגי -  $38^{\circ}\text{C} >$  בבדיקה רקטאלית.
- **Significant hypertermia**: כאשר החום  $39^{\circ}\text{C} >$
- **Hyperpyrexia**: חום –  $40.5^{\circ}\text{C} >$  בד"כ קשור בזיהומים של CNS.



# תזכורת קצרה – חום בילדים

- Sepsis Work up – Neonatal Fever מלא, שכיחות SBI גבוהה (10-15%)  
אנטיביוטיקה "אוטומטית".
- Infantile Fever – חלוקה ל Low risk ו High risk, התחלת אנטיביוטיקה לפי רמות סיכון.
- Children – FWLS 30%, ב- 1.5% occult bacteremia – טיפול אמפירי.

# FUO - הגדרה

- FUO – חום אמיתי מעל 3 שבועות, או לאחר שבוע בירור מלא בבית חולים, כאשר לא נמצא מקור לזיהום (FWLS), ובדיקות במעבדה הראשוניות הינן שליליות.

Abscesses: abdominal, brain, dental, hepatic, pelvic, perinephric, rectal, subphrenic, psoas

## Infections

### Bacteria

Caused by specific organism

Actinomycosis

*Bartonella henselae* (cat-scratch disease)

Brucellosis

*Campylobacter*

*Francisella tularensis* (Tularemia)

*Listeria monocytogenes* (Listeriosis)

Meningococemia (chronic)

*Mycoplasma pneumoniae*

Rat-bite fever (*Streptobacillus moniliformis*; streptobacillary form of rat-bite fever)

*Salmonella*

Tuberculosis

Yersiniosis

Localized infections

### Cholangitis

Infective endocarditis

Mastoiditis

Osteomyelitis

Pneumonia

Pyelonephritis

Sinusitis

Spirochetes

*Borrelia burgdorferi* (Lyme disease)

Relapsing fever (*Borrelia recurrentis*)

Leptospirosis

Rat-bite fever (*Spirillum minus*; spirillary form of rat-bite fever)

Syphilis

Fungal diseases

Blastomycosis (extrapulmonary)

Coccidioidomycosis (disseminated)

Histoplasmosis (disseminated)

*Chlamydia*

Lymphogranuloma venereum

Psittacosis

*Rickettsia*

*Ehrlichia canis*

Q fever

Rocky Mountain spotted fever

Tick-borne typhus

Viruses

Cytomegalovirus

Hepatitis viruses

HIV

Infectious mononucleosis (Epstein-Barr virus)

Parasitic diseases

Amebiasis

Babesiosis

Giardiasis

Malaria

Toxoplasmosis

Trichinosis

Trypanosomiasis	Granulomatous hepatitis	Thyrotoxicosis
Visceral larva migrans ( <i>Toxocara</i> )	Sarcoidosis	Recurrent or relapsing fever
Rheumatologic diseases	Familial-hereditary diseases	See Table 174-1
Behçet disease	Anhidrotic ectodermal dysplasia	Undiagnosed fever
Juvenile dermatomyositis	Fabry disease	Persistent
Juvenile rheumatoid arthritis	Familial dysautonomia	Recurrent
Rheumatic fever	Familial Mediterranean fever	Resolved
Systemic lupus erythematosus	Hypertriglyceridemia	
Hypersensitivity diseases	Ichthyosis	
Drug fever	Sickle cell crisis	
Hypersensitivity pneumonitis	Miscellaneous	
Pancreatitis	Chronic active hepatitis	
Serum sickness	Diabetes insipidus (non-nephrogenic and nephrogenic)	
Weber-Christian disease	Factitious fever	
Neoplasms	Hemophagocytic syndromes	
Atrial myxoma	Hypothalamic-central fever	
Cholesterol granuloma	Infantile cortical hyperostosis	
Hodgkin disease	Inflammatory bowel disease	
Inflammatory pseudotumor	Kawasaki disease	
Leukemia	Kikuchi-Fujimoto disease	
Lymphoma	Pancreatitis	
Neuroblastoma	Periodic fevers	
Wilms tumor	Poisoning	
Granulomatous diseases	Pulmonary embolism	
Crohn disease	Thrombophlebitis	



# FUO - גורמים

- 1. לרוב מחלות זיהומיות – לרוב זיהומים שכיחים עם הסתמנות לא רגילה.
  - 2. מחלות רקמת חיבור – הכי שכיח JIA.
  - 3. גידולים – נדיר עם חום כהופעה יחידה.
  - 4. אחרים – וסקוליטיס, חום מלאכותי, מינכהאוזן.
  - 5. ללא אבחנה – 20%, יבריאו בעצמם.
- מה ההבדל אצל מבוגרים?

# גורמים שכיחים ל FOU על רקע זיהומי

- CMV ■
- מלריה ■
- טוקסופלסמה ■
- פחות שכיחים:
  - טולרמיה ■
  - ברוצלה ■
  - לפטוספירוזיס ■
  - Rat bite fever ■
- סלמונלה ■
- TB ■
- ריקציה ■
- סיפיליס ■
- Lyme ■
- Bartonella ■
- Infectios mono. ■
- הפטיטיס ויראלי ■
- Coiccidiodimycosis ■
- histoplasmosis ■



# גורמים שכיחים ל FUO על רקע מחלת חיבור

JIA ■

SLE ■

IBD ■

Kawasaki ■

RF ■

# גורמים שכיחים ל FUO על רקע נאופלסטי

1. לימפומה
2. נירובלסטומה
3. סרקומה
4. אטריאל מיקסומה

# FUO - אנמנזה

- גיל החולה: ילדים  $> 6$  שנים – יותר מכוון לזיהום URI או genito – urinary, זיהום מקומי (אבצס, אוסטאומיאליטיס), JIA, או לויקמיה. אצל Adolescents מתווספים TB, IBD, אוטואימוני, ולימפומה.
- חשיפה לבעלי חיים: לפטוספירוזיס מכלבים (גם אם מחוסנים יכולים להעביר leptospire), עקיצת קרציה, נסיעה לאזורים בהם ריכוז פרזיטים גבוה.
- PICA – זיהומי toxocara ו-toxoplasma.
- רקע רפואי - תרופות, טיפול מקומי, OTC



# FUO - אנמנזה

■ רקע אתני/גנטי –

□ Familial dysautonomia – יותר אצל יהודים

□ Nephrogenic DI – יותר אצל סקוטים

□ FMF – רקע מזרח תיכוני

□ הורשה AD - hyperimmunoglobulin D , FMF

□ הורשה AR - Tumor necrosis factor receptor

, associated periodic syndrome (TRAPS)

Muckle-Wells syndrome

# FUO – בדיקה פיזיקלית 1

## ■ כללי:

□ הזעה – העדר הזעה בנוכחות חום מתמשך עשוי להעיד על התייבשות (ע"ר שלשול, הקאות, DI) או לחילופין, anhidrotic ectodermal dysplasia, familial dysautonomia.

□ בדיקת הצפרניים – גם ע"י אופטלמוסקופ (בדיקת הציור הקפילרי) לאבנורמאליות קפילרית במיטת הציפורן: Juvenile DM, סקלרודרמה סיסטמית.

# FUO – בדיקה פיזיקלית 2

## ■ בדיקת הראש:

- בדיקת עיניים – מספר רב של מחלות מתבטאות בעיניים. יש DD מסוים לכל ביטוי עיני ספציפי – מומלץ לשלוח לבדיקה מקצועית.
- העדר דמעות, העדר רפלקס קרנית, לשון חלקה ללא פפילות - Familial disautonomy.
- רגישות בניקוש מעל הסינוסים ומעל השיניים - סינוסיטיס.
- לשון מחופה – רמז לחסר חיסוני (קנדידיאזיס).
- אודם בלוע, עם/ללא תפליטים – CMV, infectious mononucleosis, סלמונלה, טולרמיה, קואסאקי, לפטוספירוזיס

# FUO – בדיקה פיזיקלית 3

- שלפוחיות עוריות – זיהום פנאומוקוקלי, סטרפטוקוקלי, ריקציה, מלריה, מנינגיטיס מנינגוקוקלי (אבל לא מנינגוקוקסמיה!)
- רגישות מעל העצמות – אוסטאומיליטיס או הסננה למח העצם.
- רגישות מעל שריר הטרפזיוס – אבצס תת סרעפתי.
- רגישות שרירים כללית – DM, polyarteritis, קואסאקי, זיהום במיקופלסמה/ארבווירוס, טריכינוזיס.
- רגישות/לימאדנופתיה פרי-רקטאלית- אבצס אגני, iliac adenitis, pelvic osteomyelitis.

# FUO – בדיקה פיזיקלית 4

■ דם בבדיקה רקטאלית – UC או granulomatous colitis.

■ חומים חוזרים, ו"פיקים" של חום מרמזים על ספטיסמיה: בעיקר על רקע כלייתי, כבד או מרה, IE, מלריה, ברוצלה, rat bite fever, או זיהום מוגלתי מקומי.

■ רפלקסים מוגברים – רמז לטירוטוקסיקוזיס.



# FUO - מעבדה

## ■ ספירת הדם:

□  $PMN > 5,000$ , מעידה כנגד זיהום בקטריאלי סמוי (למעט טיפוס).

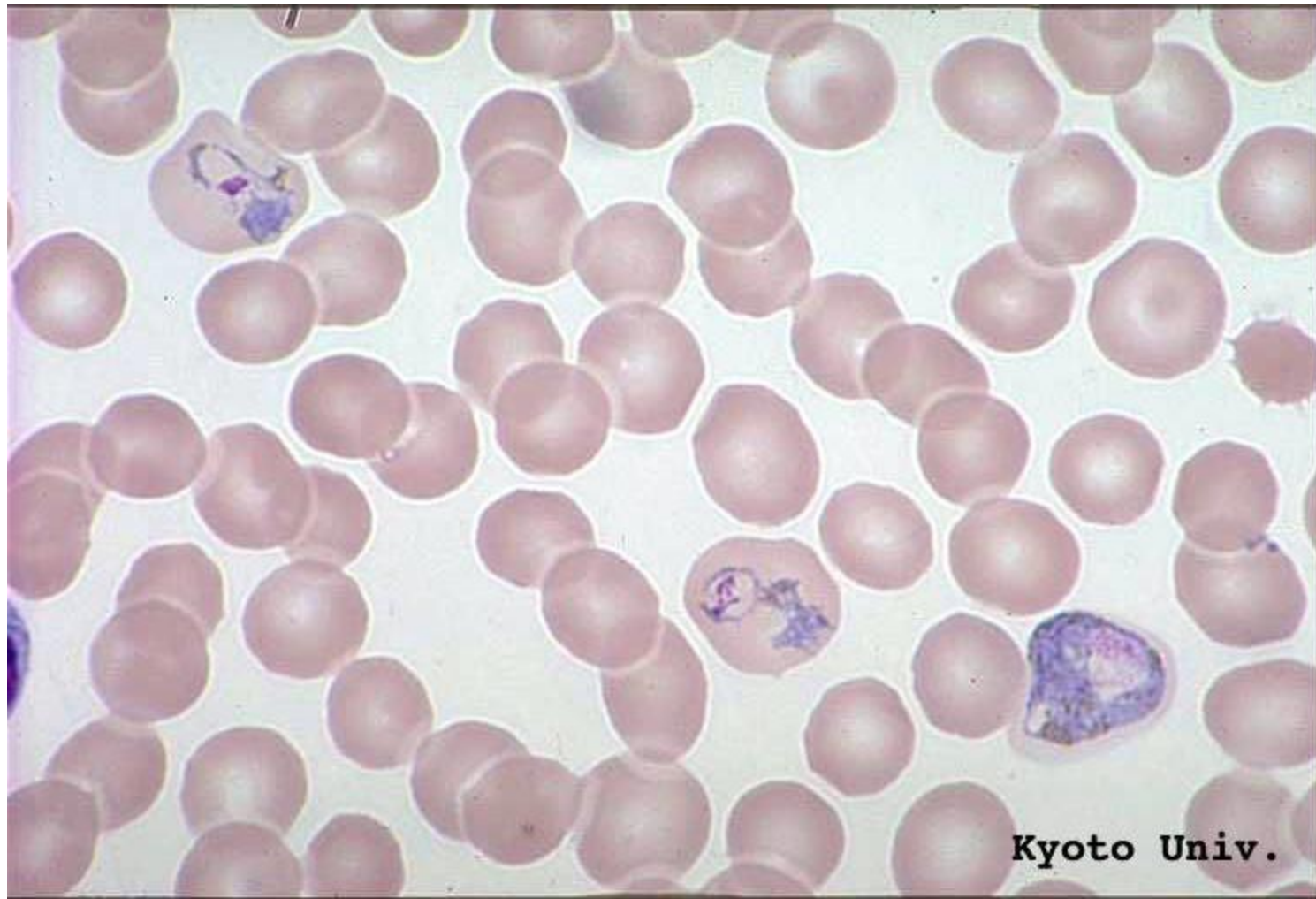
□  $PMN < 10,000$  או  $bands < 500$  ← סיכוי גבוה ל-SBI.

□ משטח דם+גימזה: מלריה, בייביוזיס, טריפנוזומיאזיס, relapsing fever.

■ שקיעת דם  $< 30$  ← סוגסטיבי לתהליך דלקתי, אוטואימוני או נאופלסטי. דרוש המשך בירור.

□ שקיעת דם  $< 100$  ← TB, קואסאקי, מחלה אוטואימונית, נאופלסיה.

# מה המזהם?



# FUO - מעבדה

## ■ תרביות דם ושתן:

□ מספר סדרות של תרביות דם – אוסטאומיאליטיס, IE, אבצסים עמוקים.

□ צמיחה פולימיקרוביאלית בדם – לחשוד בזיהום GI או זיהום עצמי (מינכהאוזן).

## ■ בדיקת PPD.

■ הדמיות חזה, סינוסים, מסטואידיים.

■ הדמיית GI – בשאלה של IBD.

# FUO - מעבדה

- ביופסיית מח עצם – לויקמיה, גרורות, מיקובטריה, פטריה, זיהום פרזיטרי, היסטיוציטוזיס, המאפגוציטוזיס, או מחלת אגירה.
- אספירציה ותרבית מח עצם – תרביות לחיידקים, פטריות ומיקובקטריה.
- סרולוגיה – CMV, טוקסופלסמה, סלמונלה, טולרמיה, ברוצלה, לפטוספירה, ברטונלה, בורליה, ריקציה, JIA.

# FUO - הדמייה

■ מיפוי ע"י איזוטופים:

□ מיפוי גאליום - אבצסים תוך בטניים

□ טכנציום - אוסטאומיאליטיס

□ גרנולוציטים מסומנים באינדיום או IgG מסומן - תהליכים פיוגניים.

■ אקו לב – בשאלת וגטציות במסתמים – IE.

■ US בטן – אבצסים בכבד או טחול, תת סרעפת, אגן.

■ CT או MRI כלל גופי – לאיתור נאופלסיות וקולקציות מוגלתיות. לרוב ישמש לאישוש או מעקב אחר אבחנה, נדיר שיאותר מוקד ללא חשד מקדים.

■ ביופסיית מחט/אנדוסקופית/לפרוסקופית.

# FUO - טיפול

- לא מומלץ לנסות טיפול אמפירי ללא אבחנה, למעט טיפול אנטי שחפתי בילד עם חשד לשחפת מפושטת.
- שימוש אמפירי באנטיביוטיקה יכול למסך זיהומים כגון: IE, מנינגיטיס ואוסטאומיאליטיס.
- אינדיקציות לאשפוז: בירור שאינו אפשרי בקהילה, ניטור צמוד או הקלה זמנית של חרדה של ההורים.
- לאחר בירור מלא: אנטיפירטיקה.

# FUO - פרוגנוזה

- יותר טובה בילדים מאשר במבוגרים.
- תלויה כמובן במחלה אשר ברקע.
- ברבע מהילדים עם חום מתמשך – אין אבחנה גם לאחר בירור מלא.

# .....לסיכום

