

## Παρατεινόμενος πυρετός αδιευκρίνιστης αιτιολογίας σε ηλικιωμένους

### Εισαγωγή

Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κλινικός γιατρός είναι ο πυρετός. Τις περισσότερες φορές ο κατάλληλος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος θα αποκαλύψει την αιτία του πυρετού και θα επιτρέψει τη χορήγηση της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής. Δεν είναι σπάνιες όμως οι περιπτώσεις, όπου η αιτία του πυρετού παραμένει αδιευκρίνιστη μετά από μια σειρά βασικών εργαστηριακών εξετάσεων και ο πυρετός δεν υποχωρεί παρά την εμπειρική χορήγηση διαφόρων αντιβιοτικών. Ο παρατεινόμενος πυρετός αδιευκρίνιστης αιτιολογίας προκαλεί έντονη ανησυχία και μερικές φορές απογοήτευση στον άρρωστο και το συγγενικό του περιβάλλον. Έχει καθιερωθεί να ορίζεται ως πυρετός άγνωστης ή ακαθόριστης ή αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (ΠΑΑ) μια νόσος, που διαρκεί πάνω από τρεις εβδομάδες, χαρακτηρίζεται από θερμοκρασία 38,3ο C ή παραπάνω σε επανειλημμένες μετρήσεις και παραμένει αδιάγνωστη μετά από μια εβδομάδα νοσοκομειακού ελέγχου (1,2). Σήμερα όμως ο ορισμός αυτός θα μπορούσε να αναθεωρηθεί περιλαμβάνοντας μια εμπύρετη νόσο, η ακριβής διάγνωση της οποίας διαφεύγει, παρά τον εκτενή έλεγχο, το μεγαλύτερο τμήμα του οποίου ή και ολόκληρος μπορεί να γίνει σε εξωνοσοκομειακή βάση (3,4).

Ο γιατρός που αντιμετωπίζει ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΑΑ οφείλει να δράσει γρήγορα και με πολλή προσοχή. Ο παρατεινόμενος πυρετός και η νόσος που τον προκαλεί καταπονούν σε μεγαλύτερο βαθμό έναν ηλικιωμένο ασθενή σε σχέση με κάποιον νεότερης ηλικίας, ενώ η συνύπαρξη άλλων σοβαρών παθήσεων (π.χ. χρόνιων καρδιακών και πνευμονικών νόσων) επιβαρύνουν τη συνολική κατάσταση του ηλικιωμένου ασθενούς. Όσο περισσότερο καθυστερεί η ορθή διάγνωση και η έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, τόσο πιο πολύ επιβαρυνεται η κατάσταση του ασθενούς και κινδυνεύει η ζωή του από την απορρύθμιση ζωτικών λειτουργιών (5,6).

Για τους ανωτέρω λόγους, η διερεύνηση ΠΑΑ σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με πολλή προσοχή και μεθοδικότητα και όσο το δυνατόν πιο γρήγορα.

### Κύριες διαγνωστικές κατηγορίες ΠΑΑ

Ο ΠΑΑ συνήθως μπορεί να αποδοθεί σε μια από τις εξής τρεις κατηγορίες νόσων: λοίμωξη, νόσο του συνδετικού ιστού ή νεοπλασία. Σπανιότερα, διάφορα άλλα νοσήματα μπορεί να εκδηλωθούν με ΠΑΑ. Οι κύριες κατηγορίες νόσων, που εκδηλώνονται με ΠΑΑ σε ηλικιωμένους δεν φαίνεται να διαφέρουν από τις αντίστοιχες κατηγορίες σε άτομα όλων των ηλικιών

Δ. Παπαϊωαννίδης, Χρ. Γιώτης

Τομέας Παθολογίας Γενικού Νομαρχ. Νοσοκομείου Άρτας

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία με το περιοδικό:

Δ. Παπαϊωαννίδης

Τ.Θ. 92, 47100 ΑΡΤΑ

Τηλ. 26810 - 22222 (νοσοκ.), 72387 (οικ.),  
693320608 (κινητό)

(6,7) (Πίνακας 1). Οι λοιμώξεις παραμένουν η πιο συχνή αιτία ΠΑΑ σε όλες τις ηλικίες, όπου είναι δυνατή η ανεύρεση της αιτίας (1,4,7-12). Τα νοσήματα του κολλαγόνου, που αποτελούν το αίτιο ΠΑΑ σε 15% των περιπτώσεων, όταν εξετάζονται ασθενείς όλων των ηλικιών, ευθύνονται πιο συχνά για ΠΑΑ σε ηλικιωμένα άτομα αποτελώντας το ? όλων των περιπτώσεων (Πίνακας 1). Στις περισσότερες δημοσιευθείσες σειρές (Πίνακας 1) τα νεοπλάσματα αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή αιτία ΠΑΑ μετά τις λοιμώξεις. Διάφορα άλλα αίτια ΠΑΑ είναι λιγότερα συχνά σε ηλικιωμένους σε σχέση με μικρότερης ηλικίας άτομα. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (αίτιο ΠΑΑ της ανωτέρω κατηγορίας) εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία ενώ δεν παρατηρούνται συχνά σε προχωρημένη ηλικία περιπτώσεις προκλητού (με ευθύνη του ασθενούς) πυρετού (13,15).

### A. Λοιμώξεις

Τρεις τύποι λοίμωξης (τα εδοκοιλιακά αποστήματα και οι λοιμώξεις ήπατος - χοληφόρων, η φυματίωση και η ενδοκαρδίτιδα) ευθύνονται για το 93% των περιπτώσεων ΠΑΑ που σχετίζονται με λοίμωξη στους ηλικιωμένους (7).

Ενδοκοιλιακό απόστημα. Σε ηλικιωμένα άτομα, το ενδοκοιλιακό απόστημα που εμφανίζεται με ΠΑΑ δεν σχετίζεται τόσο συχνά με προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση ή κάποια χρόνια νόσο του εντέρου (7). Οι συχνότερες καταστάσεις που οδηγούν στο σχηματισμό ενδοκοιλιακού αποστήματος στους ηλικιωμένους είναι η σκωληκοειδίτιδα με διάτρηση της σκωληκοειδούς απόφυσης, η διάτρηση πεπτικού έλκους, η εκκολπωματίτιδα, νοσήματα των χοληφόρων, η οξεία αποφρακτική ουροπάθεια και η οξεία πυελονεφρίτιδα (3,5). Σε ηλικιωμένους με οξεία σκωληκοειδίτιδα παρατηρείται μια τάση διάτρησης της σκωληκοειδούς και σχηματισμού αποστήματος στα αρχικά στάδια της φλεγμονής, συχνά με ελάχιστα από τα κλασικά σημεία και συμπτώματα, που υποδηλώνουν την παρουσία της συγκεκριμένης νόσου (16-18).

Συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν για μήνες πριν τεθεί η διάγνωση ενδοκοιλιακού αποστήματος. Τα προεξάρχοντα συμπτώματα μπορεί να μην είναι ειδικά: πυρετός, που μπορεί να είναι περιοδικός ή χαμηλός, ανορεξία, απώλεια βάρους και καταβολή δυνάμεων (6). Κοιλιακό άλγος μπορεί να λείπει, ενώ όταν υπάρχει μπορεί να είναι διάχυτο και να αποδίδεται σε δυσπεψία.

Ηπατικά αποστήματα εμφανίζονται πιο συχνά σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς. Περίπου 15% των περιπτώσεων παρατηρείται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών (19, 20). Συχνά δεν διαπιστώνεται συγκεκριμένη αιτία για το σχηματισμό του ηπατικού αποστήματος, ενώ σε άλλες περιπτώσεις ενοχοποιούνται ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (π.χ. οξεία σκωληκοειδίτιδα) (19-22). Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα που να υποδηλώνουν ηπατική νόσο (19-21).

Διαγνωστικές δυσκολίες σε ηλικιωμένους με επίμονο πυρετό μπορεί να δημιουργήσουν λοιμώξεις των χοληφόρων, όπως η χολοκυστίτιδα και η χολαγγειίτιδα. Λοιμώξεις των χοληφόρων σε ηλικιωμένους μπορεί να ακολουθήσουν υποξεία ή και χρόνια πορεία, χωρίς έκδηλα συμπτώματα, με μόνη εκδήλωση ΠΑΑ (6,7). Κοιλιακή σύσπαση και ευαισθησία στο δεξιό υποχόνδριο μπορεί να απουσιάζουν σε ηλικιωμένους ασθενείς με οξεία χολαγγειίτιδα ή εμπύημα της χοληδόχου κύστης (23,24). Αφθονο πυώδες υλικό μπορεί να υπάρχει εντός της φλεγμαινύουσας χοληδόχου κύστης με μόνη εκδήλωση επιμόνοντα ή περιοδικό πυρετό (1). Με τη βοήθεια των νεώτερων απεικονιστικών μεθόδων (υπέρηχοι, CT scan), η διάγνωση των ενδοκοιλιακών αποστημάτων γίνεται πιο εύκολα. Έτσι, λόγω των τεχνολογικών εξελίξεων, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα αποτελούν σήμερα μια λιγότερο συχνή αιτία ΠΑΑ.

Φυματίωση. Η φυματίωση (TB) αποτελεί μια σχετικώς συχνή αιτία ΠΑΑ. Στην ανασκόπηση των Esposito και Gleckman (7), TB πλευρίτιδα διαπιστώθηκε σε 22% των ηλικιωμένων ασθενών με ΠΑΑ. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν κίνδυνο αναζωπύρωσης της TB. Ηλικιωμένοι που διαμένουν σε γηροκομεία μπορεί να εκτεθούν σε ασθενείς με αδιάγνωστη TB (25). Η διάσπαρτη λοίμωξη (κεχροειδής μορφή) είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου σε ηλικιωμένους (26-28). Οι εκδηλώσεις της νόσου είναι μη ειδικές και περιλαμβάνουν πυρετό (συχνά παρατεταμένο), ανορεξία, απώλεια βάρους και καταβολή δυνάμεων. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι εντελώς φυσιολογική στα αρχικά στάδια της νόσου (1,7). Μπορεί να υπάρχει καταστολή του μυελού των οστών, δημιουργώντας υποψία αιματολογικής νόσου (26).

Η δερμοαντίδραση Mantoux (δοκιμασία φυματίνης) δεν αποτελεί αξιόπιστη διαγνωστική εξέταση σε ηλικιωμένους ασθενείς (7,25). Αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση της TB. Η οστεομυελική βιοψία ή/και η βιοψία ήπατος και η καλλιέργεια του ληφθέντος υλικού αποτελούν την καλύτερη μέθοδο για τη διάγνωση διάσπαρτης νόσου (5). Δείγματα ούρων πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο για χρώσεις και καλλιέργειες για οξεάντοχα. Σε ασθενείς με κεφαλαλγία και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, πρέπει να εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση για ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Σε ειδικά κέντρα χρησιμοποιείται η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για τη διάγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας.

Ενδοκαρδίτιδα. Σε κάθε ασθενή με ΠΑΑ, η παρουσία καρδιακών φυσημάτων πρέπει να δημιουργεί την υποψία ενδοκαρδίτιδας (ΕΚΔ). Η ΕΚΔ, όπως και η TB, αποτελεί συχνή αιτία ΠΑΑ σε ηλικιωμένους ασθενείς. Προηγηθείσα θεραπεία με αντιβιοτικά σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να ευθύνεται για το αρνητικό αποτέλεσμα των καλλιέργειών για το αρνητικό αποτέλεσμα των καλλιέργειών αίματος. Κλασικά αντικειμενικά ευρήματα, όπως η σπληνομεγαλία και οι αραχνοειδείς αιμορραγίες, μπορεί να λείπουν. Συχνά όμως παρατηρείται

ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) είναι αυξημένη (5). Πολλοί από τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΕΚΔ (ποσοστό 30-50%) δεν εμφανίζουν βαλβιδική πάθηση (29-31). Στους υπόλοιπους, πιο συχνά διαπιστώνεται ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας ή του ινώδους δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας (31,32). Συχνά ηλικιωμένοι ασθενείς προσέρχονται με εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), που αποδίδονται σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (30) ή με μη ειδικά ήπια και κόπωση (29). Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα σε ηλικιωμένους με ΕΚΔ είναι σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι (30,31).

Σε όλους τους ηλικιωμένους ασθενείς με υποψία ΕΚΔ πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον τρεις αιμοκαλλιέργειες, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία φυσημάτων. Σε ασθενείς που είχαν λάβει αντιβιοτικά, πρέπει οι αιμοκαλλιέργειες να επαναληφθούν μετά από ολιγοήμερη διακοπή των αντιβιοτικών. Οι καλλιέργειες αίματος πρέπει να διατηρούνται στο εργαστήριο τουλάχιστον για δυο εβδομάδες (5).

Ιογενείς λοιμώξεις. Λοιμώξεις που οφείλονται στον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) ή τον ιό Epstein-Barr (EB) χαρακτηρίζονται από μη ειδικά συμπτώματα γριππώδους συνδρομής, που περιλαμβάνουν πυρετό, ανορεξία και μυαλγία. Φαρυγγίτιδα και διόγκωση λεμφαδένων μπορεί να απουσιάζουν σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς (33).

Ιστορικό πρόσφατης μετάγγισης αίματος πρέπει να ενισχύει την πιθανότητα λοίμωξης με CMV. Επικράτηση των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και η παρουσία άτυπων λεμφοκυττάρων αποτελούν άλλο ένα ενισχυτικό στοιχείο της διάγνωσης. Τα ανωτέρω ευρήματα μπορεί να λείπουν κατά τις πρώτες εβδομάδες της νόσου, για το λόγο αυτό απαιτείται συχνή επανάληψη της εξέτασης αίματος (33). Καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση λοίμωξης με CMV ή ιό EB έχουν οι ειδικές ορολογικές εξετάσεις.

Άλλες λοιμώξεις. Λιγότερο συχνά ευθύνονται για ΠΑΑ σε ηλικιωμένα άτομα λοιμώξεις όπως η βρουκέλλωση, σαλμονελλώσεις, η νόσος Lyme, η ελονοσία και "κρυφά" οδοντοφατνιακά αποστήματα (5). Ο ιός της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) μπορεί να προσβάλλει άτομα περασμένης ηλικίας. Για τον ανωτέρω λόγο σε ηλικιωμένα άτομα με ΠΑΑ μπορεί να χρειασθεί έλεγχος για τον αποκλεισμό λοίμωξης οφειλόμενης σε *Pneumocystis carinii*, φυματίωση, κρυπτόκοκκο και άλλους μύκητες και σε *Mycobacterium avium-intracellulare*.

## B. Νεοπλάσματα

Τα νεοπλάσματα που εκδηλώνονται πιο συχνά με ΠΑΑ σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι λεμφώματα (Hodgkin και μη Hodgkin) (7). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το νεόπλασμα περιορίζεται στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες ή στο σπλήνα (7).

Τα κοιλιακά συμπτώματα είναι ήπια ή λείπουν. Μπορεί να διαπιστωθεί ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία ή και τα δυο. Συνήθως οι ασθενείς εμφανίζουν, πλην του πυρετού, ανορεξία, απώλεια βάρους, αναιμία και αυξημένη ΤΚΕ (5). Διαγνωστική βοήθεια προσφέρουν η οστεομυελική βιοψία, η βιοψία ήπατος και η βιοψία περιφερικού λεμφαδένος, αν υπάρχει ψηλαφητός. Μπορεί όμως να χρειασθεί λαπαροτομή (34,35). Η υπολογιστική τομογραφία (CT scan) σήμερα μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και στη διενέργεια κατευθυνόμενης βιοψίας.

Παρατεινόμενος πυρετός σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να οφείλεται και σε συμπαγείς όγκους. Στα νεοπλάσματα αυτά περιλαμβάνονται το υπερνέφρωμα, το ηπάτωμα, το χολαγγειοκαρκίνωμα και το καρκίνωμα στομάχου, παγκρέατος και παχέος εντέρου (1,7,36). Σπανίως η λευχαιμία εκδηλώνεται σε ηλικιωμένους με ΠΑΑ (35).

## Γ. Αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού

Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) ή κροταφική αρτηρίτιδα είναι η πιο συχνή αιτία ΠΑΑ σε ηλικιωμένους από τα νοσήματα της ανωτέρω κατηγορίας. Στην ανασκόπηση των Esposito και Gleckman ευθυνόταν για 16% των περιπτώσεων ΠΑΑ του συνόλου των ηλικιωμένων ασθενών, αλλά για 64% μεταξύ των ασθενών με νόσο του συνδετικού ιστού (7). Τα κλασικά συμπτώματα κεφαλαλγίας, διαταραχών της όρασης και των κεντρομελικών μυαλγιών μπορεί να λείπουν στα αρχικά στάδια της νόσου και η μόνη εκδήλωση της νόσου να είναι ο πυρετός (6). Ο παρατεινόμενος πυρετός αποτελεί συχνή αρχική εκδήλωση της ΓΚΑ και εμφανίζεται σε 15-21% των ασθενών με τη νόσο (37-39). Στους ασθενείς που μελετήθηκαν από τους Calamia και Hunder (39), η μέση διάρκεια του πυρετού πριν τεθεί η διάγνωση της ΓΚΑ ήταν τρεις μήνες. Ο πυρετός μπορεί να είναι περιοδικός ή χαμηλός και επίμονος και να συνοδεύεται από ρίγη και ιδρώτες (6). Η ΤΚΕ σε ασθενείς με ΓΚΑ είναι πάρα πολύ αυξημένη (6,40). Τονίζεται όμως ότι σπανίως η ΤΚΕ μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων (41). Μπορεί να υπάρχει ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (αναιμία χρόνιας νόσου). Κλινικώς έκδηλα σημεία της προσβολής της κροταφικής αρτηρίας, η ψηλάφηση όζων στο τοίχωμα της αρτηρίας και η απουσία σφύξεων υπάρχουν σε 35-51% των ασθενών με ΓΚΑ (40). Σε υποψία ΓΚΑ, πρέπει να εκτελείται βιοψία της κροταφικής αρτηρίας. Πολλές φορές ίσως χρειασθεί η άμεση χορήγηση στεροειδών, πριν τη λήψη του αποτελέσματος των ιστολογικών εξετάσεων, προκειμένου να προληφθεί η απόφραξη της οφθαλμικής αρτηρίας και η αιφνίδια μόνιμη τύφλωση. Η απάντηση στα κορτικοστεροειδή είναι άμεση και θεαματική και πολλοί θεωρούν το στοιχείο αυτό ως διαγνωστικό κριτήριο της νόσου.

Άλλη μια νόσος του συνδετικού ιστού, που μπορεί να εκδηλωθεί σε ηλικιωμένους με ΠΑΑ είναι η οζώδης πολυαρτηρίτιδα (7,35). Στην ανασκόπηση των Esposito και Gleckman (7), 6 από τους 28 ηλικιωμένους

ασθενείς με ΠΑΑ που οφειλόταν σε νόσο του κολλαγόνου έπασχαν από οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Ο πολυσυστηματικός χαρακτήρας των εκδηλώσεων της νόσου και η παρουσία στον ορό πολλών ασθενειών ειδικών αυτοαντισωμάτων, που στρέφονται κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA), υποδηλώνουν τη διάγνωση συστηματικής αγγειίτιδας. Τα ANCA ανευρίσκονται πιο συχνά σε ασθενείς με τη μικροσκοπική μορφή της νόσου (μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, που προσβάλλει αγγεία μικρού μεγέθους σε αντίθεση με την κλασική οζώδη πολυαρτηρίτιδα, που αφορά αγγεία μέσου μεγέθους) (42). Η βιοψία πάσχοντος οργάνου (π.χ. νεφρών, δέρματος, μυός) και η αρτηριογραφία (παρουσία ανευρυσμάτων ή αποφράξεων αρτηριακών κλάδων) σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και την παρουσία ANCA σφραγίζει τη διάγνωση της πολυαρτηρίτιδας.

Άλλη νόσος του συνδετικού ιστού με πολυσυστηματικό χαρακτήρα, που μπορεί να εμφανισθεί σε ηλικιωμένους με ΠΑΑ είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (43). Η νόσος αυτή δεν είναι τόσο συχνή σε ηλικιωμένους και προσβάλλει συνήθως νεαρές γυναίκες. Η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων στον ορό σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα κατευθύνει τη σκέψη προς τη διάγνωση του λύκου.

Σπανίως μπορεί να ευθύνονται για ΠΑΑ σε ηλικιωμένους η ρευματοειδής αρθρίτιδα (περιλαμβανομένης και της νόσου του Still των ενηλίκων) και ο ρευματικός πυρετός, παθήσεις που προσβάλλουν πιο συχνά άτομα νεαρής ηλικίας (1,7,8,44).

#### Δ. Άλλα αίτια

Η πνευμονική εμβολή, αποτελεί μια σημαντική αιτία ΠΑΑ, που μπορεί να θεραπευτεί (1,7,35,45) και δεν εκδηλώνεται πάντοτε με κλασικά συμπτώματα, όπως αιφνίδια δύσπνοια, θωρακικό άλγος, λιποθυμία κλπ. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πνευμονική εμβολή (π.χ. παρατεταμένη κατάκλιση, μετεγχειρητική περίοδος, κατάγματα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), που εμφανίζουν παρατεινόμενο πυρετό, πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο με σπινθηρογράφημα αερισμού -αιμάτωσης πνευμόνων και υπέρηχους Doppler ή Triplex φλεβών κάτω άκρων. Υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονικών εμβολών μπορεί να εκδηλωθούν σε ηλικιωμένους ασθενείς με πυρετό και με συμπτώματα, που λανθασμένα αποδίδονται σε υποκείμενη χρόνια καρδιακή ή πνευμονική νόσο (6).

Ο πυρετός από φάρμακα αποτελεί διαγνωστική πρόκληση μια και δεν υπάρχουν ειδικά παθολογικά ευρήματα. Ο πυρετός δεν εμφανίζει χαρακτηριστικά πρότυπα και η παρουσία δερματικών εξανθημάτων, σχετικής βραδυκαρδίας και ηωσινοφιλίας δεν είναι σταθερή (46). Στα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση πυρετού σε ηλικιωμένα άτομα, περιλαμβάνονται διάφορα αντιβιοτικά, η μεθυλντόπα, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η φαινυτοΐνη, η σιμετιδίνη

κ.α. (46). Η διάγνωση του φαρμακογενούς πυρετού ενισχύεται από την υποχώρηση του πυρετού με τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Σε ασθενείς που προσέρχονται με ΠΑΑ πρέπει να διακόπτονται (έστω προσωρινώς) όλα τα φάρμακα, που δεν είναι εντελώς απαραίτητα για την υγεία του ασθενούς.

Παρατεινόμενος πυρετός σε ηλικιωμένους μπορεί να αποτελεί εκδήλωση αλκοολικής ηπατίτιδας (45). Η διαπίστωση ηπατομεγαλίας (και μερικές φορές ικτέρου) στην αντικειμενική εξέταση σε συνδυασμό με αυξημένες συγκεντρώσεις ηπατικών ενζύμων στον ορό (ιδίως της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ή AST και της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης ή γGT) αποτελεί ένδειξη αλκοολικής ηπατίτιδας. Παρατεινόμενος πυρετός μπορεί να εμφανισθεί και σε παρουσία αιματωμάτων, θρομβοφλεβίτιδας ή διαφυγής αίματος από ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής (47).

Περιπτώσεις προκλητού πυρετού ή προσποίησης του ασθενούς ότι έχει πυρετό, συναντά ο γιατρός σε άτομα νεαρής ηλικίας (14), έχουν αναφερθεί όμως σπανίως και σε ηλικιωμένους (7,48).

Σε 5% περίπου των ηλικιωμένων ασθενών με ΠΑΑ, η αιτία παραμένει άγνωστη, παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο (7). Η πρόγνωση στην ανωτέρω περίπτωση είναι καλή και ο πυρετός υποχωρεί αυτόματα χωρίς να σημειωθεί επιδείνωση της υγείας των ασθενών (7).

#### Διαγνωστική τακτική (βλέπε αλγόριθμο)

Ασθενείς με ΠΑΑ, που είναι εμφανώς καταβεβλημένοι και εμφανίζουν ανορεξία, απώλεια βάρους, έντονη μυϊκή αδυναμία, άλγος, αναιμία ή βρίσκονται σε τοξική κατάσταση, πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο. Εισαγωγή συνιστάται και σε ασθενείς με συνυπάρχουσες σοβαρές παθήσεις.

Η εξέταση του ασθενούς αρχίζει με τη λεπτομερή και προσεκτική λήψη του ιστορικού. Ο ασθενής ενθαρρύνεται να επικεντρώσει την προσοχή του και να εντοπίσει συμπτώματα ή ενοχλήματα, ακόμα και αν αυτά είναι ήπια. Κεφαλαλγία μη ειδικού τύπου μπορεί να αποτελεί ένδειξη κροταφικής αρτηρίτιδας, ενώ η παρουσία κοιλιακών ενοχλημάτων μπορεί να υποδηλώνει οζώδη πολυαρτηρίτιδα, ενδοκοιλιακό απόστημα ή νεόπλασμα του πεπτικού. Ιστορικό πρόσφατου ταξιδιού σε τροπικές χώρες ή χώρες του τρίτου κόσμου και η έκθεση σε ζώα κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη προς την αμοιβάδωση, τον κοιλιακό τύφο και άλλες σαλμονελλώσεις, τη νόσο Lyme, την ελονοσία ή την βρουκέλλωση. Πρόσφατες μεταγγίσεις αίματος μπορεί να σχετίζονται με λοίμωξη από CMV, ιούς ηπατίτιδας ή HIV. Έκθεση στο περιβάλλον πάσχοντος από φυματίωση, θετική δερμοαντίδραση φυματίνης, επίμονος βήχας, αιμόφυρτα πτύελα και νυκτερινοί ιδρώτες μπορεί να υποδηλώνουν φυματίωση. Μακροχρόνια καθήλωση στο κρεβάτι ή πρόσφατη χειρουργική επέμβαση μπορεί να σχετίζονται με πνευμονικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, ενώ η εμφάνιση οσφυαλγίας μπορεί να οφείλεται σε υποξεία μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα,

οστεομυελίτιδα, μελιταίο πυρετό, μύελωμα ή διαφυγή αίματος από διαχωριστικό ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής. Ιστορικό τοποθέτησης μοσχευμάτων και εμφυτεύσεων πρέπει να δημιουργεί υποψία μόλυνσης των προσθετικών υλικών. Η λοίμωξη αυτή εκδηλώνεται συνήθως με ΠΑΑ και απώλεια βάρους.

Η αντικειμενική εξέταση της κεφαλής και του τραχήλου πρέπει να επικεντρώνεται στην αποκάλυψη ευαισθησίας των κροταφικών αρτηριών, οδοντοφατνιακής νόσου και διάγνωσης λεμφαδένων. Η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια αυξάνει την πιθανότητα φυματίωσης, λοιμώδους μονοπυρήνωσης, λεμφώματος, λευχαιμίας, συφιλίδος και υπερθυροειδισμού. Η ακρόαση της καρδιάς μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία φυσημάτων, που ίσως αποτελούν ένδειξη ενδοκαρδίτιδας ή κολπικού μυξώματος. Η σπληνομεγαλία μπορεί να αποτελεί κλινική εκδήλωση υποξείας μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας, ελονοσίας, λείσμανίασης, μελιταίου πυρετού, φυματίωσης, ιογενών λοιμώξεων (CMV, ιός EB, HIV), συστηματικού ερυθριματώδους λύκου, λεμφώματος, οξείας μονοκυτταρικής λευχαιμίας ή αλκοολικής ηπατοπάθειας. Η ηπατομεγαλία υποδηλώνει αλκοολική ηπατίτιδα, ηπάτωμα, μεταστατικό καρκίνωμα, λέμφωμα ή κοκκιωματώδη ηπατίτιδα. Οίδημα και άλγος των κάτω άκρων υποδηλώνει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος με τύπο λευκών αιμοσφαιρίων, ΤΚΕ, ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις, γενική ανάλυση και καλλιέργεια ούρων, καλλιέργειες αίματος πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και αντιπυρηνικά αντισώματα, ANCA και ρευματοειδή παράγοντα. Πρέπει να αποθηκεύονται δείγματα ορών για ορολογικό έλεγχο σε υποψία λοιμώδους μονοπυρήνωσης, CMV, ρικετοσίωσης, βρουκέλλωσης ή τριχίνωσης. Ο έλεγχος για ANCA επιβάλλεται σε νόσο με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις ή ευρήματα σπειραματονεφρίτιδας και η παρουσία τους θα κατευθύνει τη σκέψη προς μια συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα (π.χ. μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, κοκκιωματώση Wegener). Η ακτινογραφία θώρακος και η δερμοαντίδραση φυματίνης θεωρούνται απαραίτητες εξετάσεις. Αν ο ασθενής έχει ταξιδέψει προσφάτως σε χώρα, όπου ενδημεί η ελονοσία, ενδείκνυται η εξέταση παχείας σταγόνας αίματος.

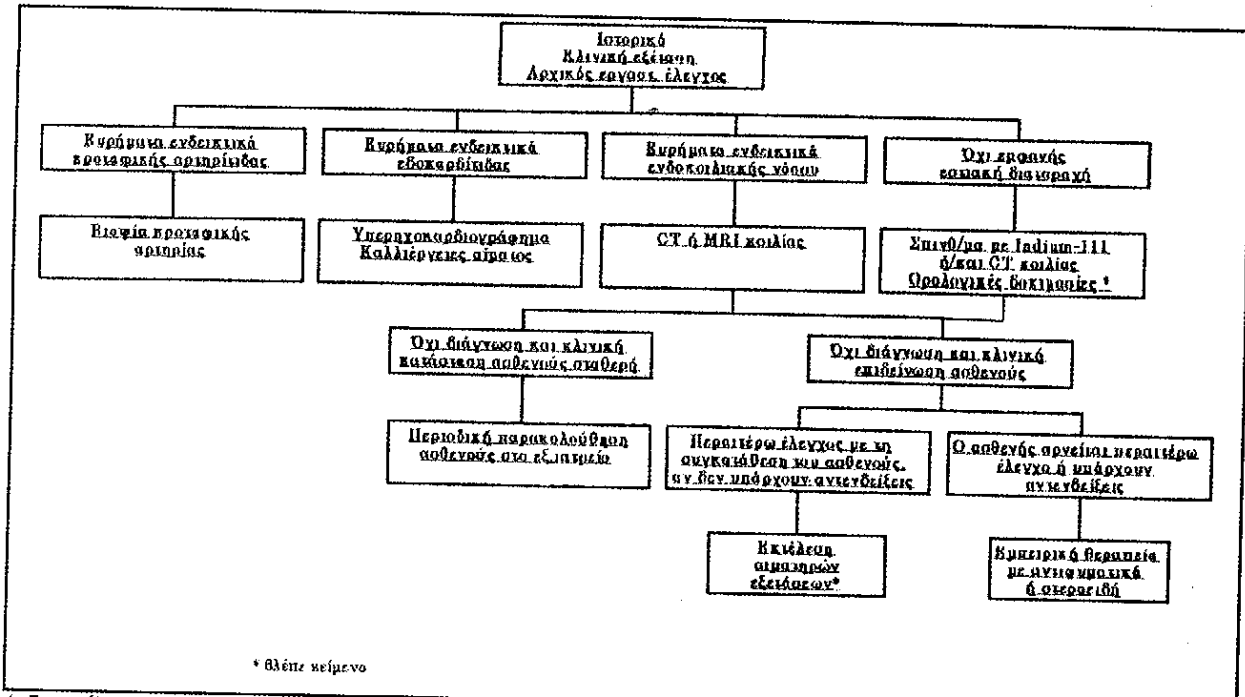
Μετά τη συμπλήρωση της λήψης του ιστορικού, της αντικειμενικής εξέτασης και του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου, θα ακολουθήσει περαιτέρω έλεγχος, αναλόγως με τα μέχρι τώρα ευρήματα. Ασθενείς με ακαθόριστα κοιλιακά άλγη ή κοιλιακή ευαισθησία ή/και με ιστορικό χειρουργικών κοιλιακών επεμβάσεων, εκκολπωματίτιδας, νόσου ήπατος ή χοληφόρων ή αποφρακτικής ουροπάθειας, πρέπει να υποβληθούν σε αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία για την ανακάλυψη ενδοκοιλιακού αποστήματος ή νεοπλάσματος. Έλεγχος για μικροσκοπική παρουσία αίματος στα κόπρανα (π.χ. Hemocult, Mayer κοπράνων) πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με

σιδηροπενική (υπόχρωμη μικροκυτταρική) αναιμία ή/και μεταβολή των συνηθειών του εντέρου. Αυξημένη τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό μπορεί να οφείλεται σε ηπάτωμα, ηπατικές μεταστάσεις, υπερνέφρωμα, λέμφωμα, σαρκοείδωση ή κεχροειδή φυματίωση. Αυξημένες τιμές όμως μπορεί να παρατηρηθούν και σε υγιείς ηλικιωμένους, όπως και σε περιπτώσεις κροταφικής αρτηρίτιδας, οζώδους πολυαρτηρίτιδας ή άλλων συστηματικών αγγειϊτιδών.

Ασθενείς με παρατεινόμενο πυρετό, απώλεια βάρους, καταβολή δυνάμεων και κεφαλαλγία (με/ή χωρίς διαταραχές της όρασης ή διαλείπουσα χωλότητα της κάτω γνάθου) πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία κροταφικής αρτηρίας. Η κροταφική αρτηρίτιδα είναι σχετικώς συχνή νόσος των ηλικιωμένων και με την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία θα προληφθούν δυσάρεστες επιπλοκές. Ασθενείς με καρδιακά φυσημάτα ή ιστορικό βαλβιδοπάθειας πρέπει να υποβληθούν σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανακάλυψη εκβλαστήσεων. Το διαισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία. Η πανοραμική ακτινογραφία οδόντων έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία σε περιπτώσεις οδοντοφατνιακών αποστημάτων και ίσως πρέπει να προτιμηθεί ραδιοϊσοτοπικός σπινθηρογραφικός έλεγχος.

Αν η αιτία του πυρετού παραμένει αδιευκρίνιστη και η κατάσταση του ασθενούς δεν επιβαρύνεται κλινικά, μπορεί να εκτελεσθεί ραδιοϊσοτοπικό σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό Gallium-67 ή Indium-111 (49,50). Με την ανωτέρω μέθοδο μπορεί να αποκαλυφθεί η παρουσία "κρυφών" νεοπλασμάτων ή αποστημάτων. Το σπινθηρογράφημα μπορεί να συμπληρώσει τον έλεγχο με CT, MRI ή υπέρηχους και να ενισχύσει τη διαγνωστική αξία των ευρημάτων. Κολονοσκόπηση ενδείκνυται σε υποψία νεοπλάσματος παχέος εντέρου ή φλεγμονώδους εντερικής νόσου.

Αν ο πυρετός επιμένει και η κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται κλινικά, συνιστάται η διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας ή/και βιοψίας ήπατος. Μερικές φορές η οστεομυελική βιοψία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση λεμφώματος, μεταστατικής νόσου ή κοκκιωματώδους νόσου, όπως είναι η διάσπαρτη φυματίωση (51). Η βιοψία ήπατος μπορεί να θέσει τη διάγνωση ηπατικών μεταστάσεων, αλκοολικής ηπατίτιδας, κεχροειδούς φυματίωσης ή κοκκιωματώδων νόσων (52). Καλλιέργεια μυελού των οστών συνιστάται σε ασθενείς με κλινική υποψία βρουκέλλωσης, αλλά με αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες και ιδίως σε ασθενείς με μόνη κλινική εκδήλωση ΠΑΑ ή με ανεξήγητη αρθρίτιδα ή σπονδυλίτιδα, αδιευκρίνιστες αιματολογικές διαταραχές ή υποτροπιάζουσα ιριδοκυκλίτιδα (53). Οι καλλιέργειες μυελού για βρουκέλλα πρέπει να διατηρούνται τουλάχιστον για 45 μέρες πριν χαρακτηρισθούν ως αρνητικές. Σε ορισμένες περιπτώσεις ίσως χρειασθεί ερευνητική λαπαροτομή, ιδίως όταν δεν είναι εφικτή ή αποτύχει η κατευθυνόμενη με CT βιοψία χωροκατακτητικής βλάβης. Η λαπαροσκόπηση ή η ερευνητική



\* βλέπε κείμενο

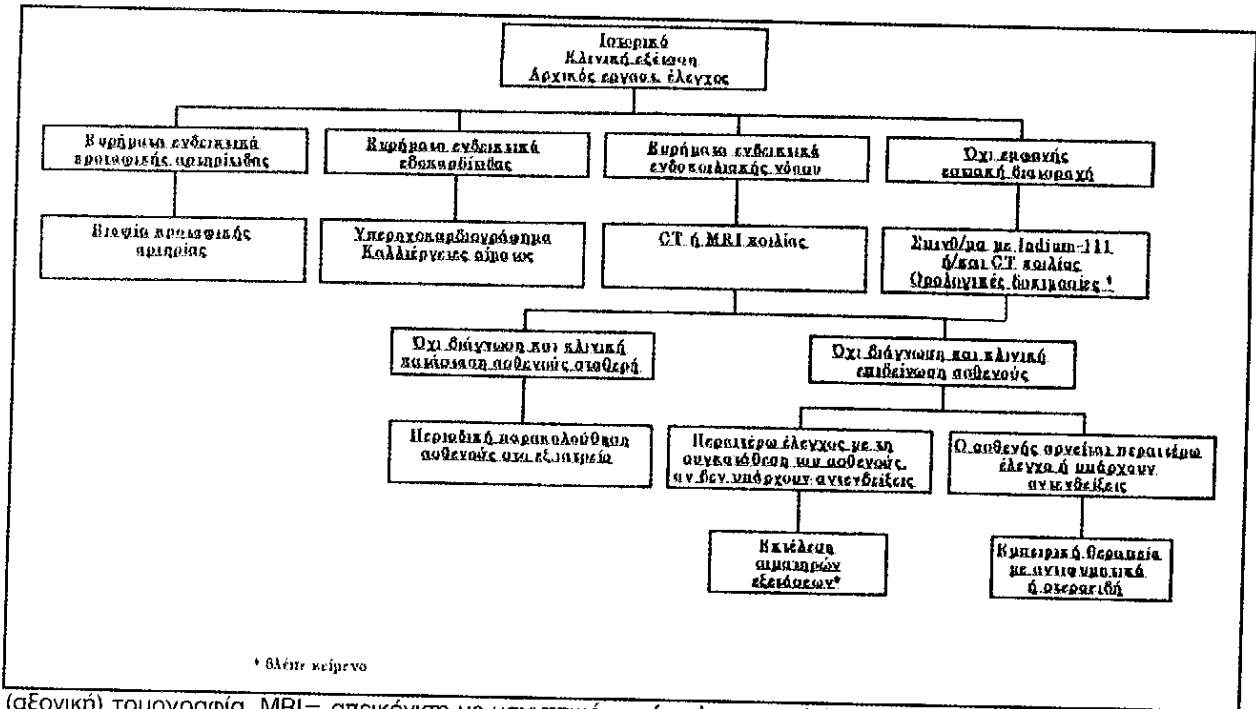
(αξονική) τομογραφία, MRI= απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (μαγνητική τομογραφία).

of unknown origin: a survey on 133 patients. J Med 1984, 15: 185-92.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine 1961, 40: 1-30.
2. Μουντοκαλάκης Θ.Δ. Διαφορική Διάγνωση, Δεύτερη έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα 1985.
3. Murray HW, FOU: Fever of Undetermined origin, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1983.
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med 1992, 152: 51-5.
5. Berland B, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. A sequential approach to diagnosis. Postgrad Med 1992, 92 (5): 197-210.
6. Kauffman CA. The elderly. In: Murray HW (editor), FOU: Fever of Undetermined Origin, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1983: 207-219.
7. Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. J Am Ger Soc 1978, 26: 498-505.
8. Jakoby GA, Swartz MN, Fever of undetermined origin. N Engl J Med 1973, 289: 1407-10.
9. Sheon 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.
10. Geraci JE, Weed LA, Nichols DR, Fever of obscure origin: The value of abdominal exploration in diagnosis. JAMA 1959, 169: 1306-15.
11. Eyckmans L, Wouters R, Vandembroucke J. Unexplained fever: seven year experience. Acta Clin Belg 1973, 28: 232-7.
12. Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM et al. Fever

13. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967, 43: 227-53.
14. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC et al. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. Ann Intern Med 1979, 90: 230-42.
15. Rumans Lw, Vosti KL. Factitious and fraudulent fever. Am J Med 1978, 65: 745-55.
16. Goldenberg IS. Acute appendicitis in the aged. Geriatrics 1955, 10: 324-7.
17. Coran AG, Wheeler HB. Early perforation in appendicitis after age 60. JAMA 1966, 197: 745-8.
18. Peltokallio P, Jauhiainen K. Acute appendicitis in the aged patient: Study of 300 cases after the age of 60. Arch Surg 1970, 100: 140-3.
19. Barbour GL, Juniper K. A clinical comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver in 66 patients. Am J Med 1972, 52: 323-34.
20. Lazarchick J, deSouza e Silva NA, Nichols DR, Washington JA II. Pyogenic liver abscess. Mayo Clin Proc 1973, 48: 349-55.
21. Lee JF, Block GE. The changing clinical pattern of hepatic abscesses. Arch Surg 1972, 104: 465-70.
22. Ochsner A, DeBakey M, Murray S. Pyogenic abscess of the liver. An analysis of 47 cases with review of the literature. Am J Surg 1938, 40: 292-319.
23. Fisher HC, White HM Jr. Biliary tract disease in the aged. Arch Surg 1951, 63: 536-44.
24. Morrow DJ, Thompson J, Wilson SE. Acute cholecystitis in the elderly: A surgical emergency. Arch Surg 1978, 113: 1149-52.
25. Stead WW, Dutt AK. Tuberculosis in the elderly. Semin Respir Infect 1989, 4: 189-97.



(αξονική) τομογραφία, MRI= απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (μαγνητική τομογραφία).

of unknown origin: a survey on 133 patients. J Med 1984, 15: 185-92.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961, 40: 1-30.
- Μουντοκαλάκης Θ.Δ. Διαφορική Διάγνωση, Δεύτερη έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα 1985.
- Murray HW, F.U.O.: Fever of Undetermined origin, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1983.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992, 152: 51-5.
- Berland B, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. A sequential approach to diagnosis. *Postgrad Med* 1992, 92 (5): 197-210.
- Kauffman CA. The elderly. In: Murray HW (editor), F.U.O.: Fever of Undetermined Origin, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1983: 207-219.
- Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Ger Soc* 1978, 26: 498-505.
- Jakoby GA, Swartz MN, Fever of undetermined origin. *N Engl J Med* 1973, 289: 1407-10.
- Sheon 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.
- Geraci JE, Weed LA, Nichols DR, Fever of obscure origin: The value of abdominal exploration in diagnosis. *JAMA* 1959, 169: 1306-15.
- Eyckmans L, Wouters R, Vandenbroucke J. Unexplained fever: seven year experience. *Acta Clin Belg* 1973, 28: 232-7.
- Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM et al. Fever
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967, 43: 227-53.
- Aduan RP, Fauci AS, Dale DC et al. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1979, 90: 230-42.
- Rumans Lw, Vosti KL. Factitious and fraudulent fever. *Am J Med* 1978, 65: 745-55.
- Goldenberg IS. Acute appendicitis in the aged. *Geriatrics* 1955, 10: 324-7.
- Coran AG, Wheeler HB. Early perforation in appendicitis after age 60. *JAMA* 1966, 197: 745-8.
- Peltokallio P, Jauhiainen K. Acute appendicitis in the aged patient: Study of 300 cases after the age of 60. *Arch Surg* 1970, 100: 140-3.
- Barbour GL, Juniper K. A clinical comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver in 66 patients. *Am J Med* 1972, 52: 323-34.
- Lazarchick J, deSouza e Silva NA, Nichols DR, Washington JA II. Pyogenic liver abscess. *Mayo Clin Proc* 1973, 48: 349-55.
- Lee JF, Block GE. The changing clinical pattern of hepatic abscesses. *Arch Surg* 1972, 104: 465-70.
- Ochsner A, DeBakey M, Murray S. Pyogenic abscess of the liver. An analysis of 47 cases with review of the literature. *Am J Surg* 1938, 40: 292-319.
- Fisher HC, White HM Jr. Biliary tract disease in the aged. *Arch Surg* 1951, 63: 536-44.
- Morrow DJ, Thompson J, Wilson SE. Acute cholecystitis in the elderly: A surgical emergency. *Arch Surg* 1978, 113: 1149-52.
- Stead WW, Dutt AK. Tuberculosis in the elderly. *Semin Respir Infect* 1989, 4: 189-97.

26. Proodfoot At, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW. Miliary tuberculosis in adults. *BMJ* 1969, 1: 273-6.
27. Jacques J, Sloan JM. The changing pattern of miliary tuberculosis. *Thorax* 1970, 25: 237-40.
28. Munt PW, Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: With a clinical review in 69 American adults. *Medicine* 1971, 51: 139-55.
29. Watanakunakorn C, Tan JS. Diagnostic difficulties of Staphylococcal endocarditis in geriatric patients. *Geriatrics* 1973, 27: 168-72.
30. Applefeld MM, Hornick RB. Infective endocarditis in patients over age 60. *Am Heart J* 1974, 88: 90-4.
31. Thell R, Martin FH, Edwards JE. Bacterial endocarditis in subjects 60 years of age and older. *Circulation* 1975, 51: 174-82.
32. Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis in the calcified mitral annulus fibrosus. *Am J Med Sci* 1973, 266: 219-23.
33. Fiala M, Chatterjee S, Ellis R et al. Fever of undetermined origin : role of cytomegalovirus and Epstein - Barr virus. *West J Med* 1978, 129: 263-6.
34. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982, 61: 269-92.
35. Barrier J, Schneebeil S, Peltier P et al. Les fievres prolongees inexpliques chez les personnes agees. *Concours Med* 1982, 104 : 4679-89.
36. Kelleher JP, Sales JF. Pyrexia of unknown origin and colorectal carcinoma. *BMJ* 1986, 293: 1475-6.
37. Paulley JW, Hughes JP. Giant cell arteritis or arteritis of the aged *BMJ* 1960, 2: 1562-6.
38. Healey LA, Wilske KR. Presentation of occult giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 641-3.
39. Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981, 24: 1414-8.
40. Goodman BW Jr. Temporal arteritis. *Am J Med* 1979, 67: 839-52.
41. Kyle V. Laboratory investigations including liver in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1991, 5: 475-84.
42. Gross WL. Systemic necrotizing vasculitis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997, 11: 191-217.
43. Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *J Rheumatol* 1987, 14 (suppl. 13): 182-7.
44. Pizzo PA, Lovejoy GH, Smith DH. Prolonged fever in children: Review of 100 cases. *Pediatrics* 1975, 55: 468-73.
45. Gleckman R, Crowley M, Esposito A. Fever of unknown origin: a view from the community hospital. *Am J Med Sci* 1977, 274: 21-5.
46. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever : a critical appraisal of conventional concepts : an analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987, 106: 728-33.
47. Muray HW, Mann JJ, Genecin A et al. Fever with dissecting aneurysm of the aorta. *Am J Med* 1976, 61: 140-4.
48. Marcus EI, vanDijk JM. Fever of unknown origin. *J Am Geriatr Soc* 1991, 39: 637-8.
49. McNeil BJ, Sanders R, Alderson PO et al. A prospective study of computed tomography, ultrasound, and gallium imaging in patients with fever. *Radiology* 1981, 139: 647-53.
50. Schmidt KG, Rasmussen JW, Srensen PG et al. Indium -111- granulocyte scintigraphy in the evaluation of patients with fever of undetermined origin. *Scand J Infect Dis* 1987, 19: 339-45.
51. Ellman L. Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. *Am J Med* 1976, 60: 1-7.
52. Masana L, Guardia J, Clotet B. et al. Liver biopsy in fever of unknown origin. *Gastroenterol Clin Biol* 1980, 4: 215-8.
53. Cotuzzo E, Cellillo C. Brucella. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds), *Infectious Diseases*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992: 1513-21.