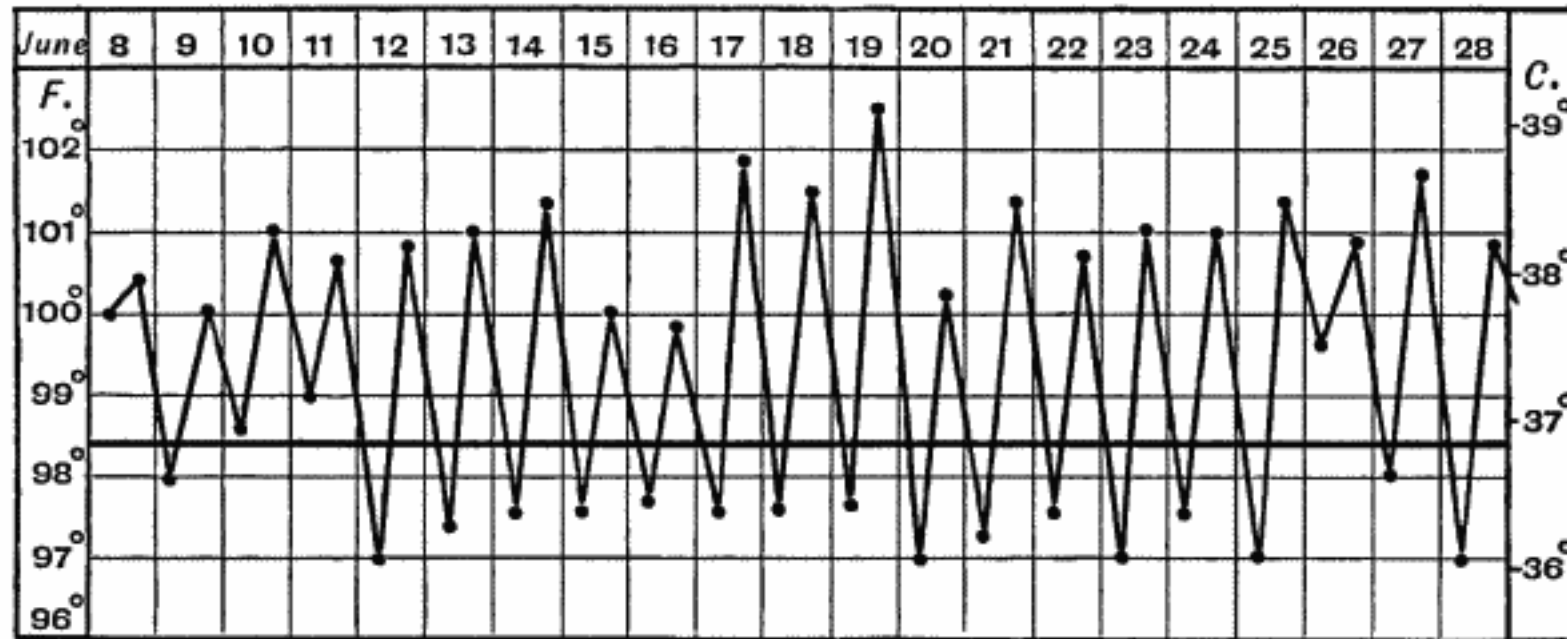


Oklar feber

TÄNKBARA DIAGNOSER OCH UTREDNINGSGÅNG

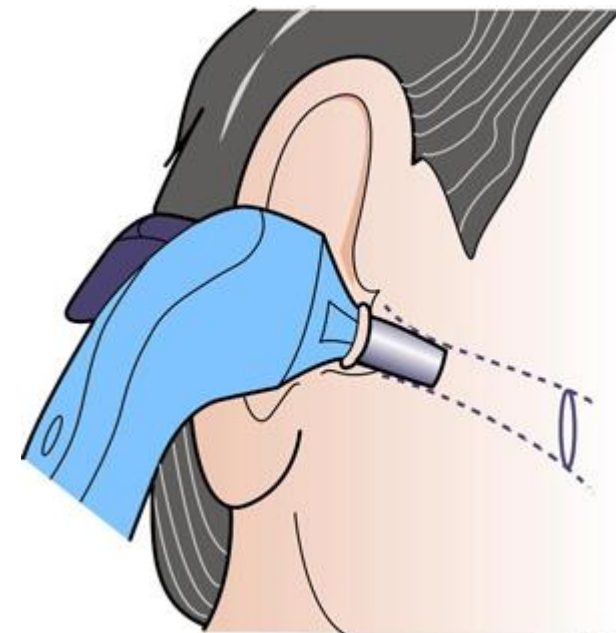


Vad är feber?

- Vanligtvis brukar det räknas som feber om temperaturen är 38.0 °C eller högre
- Temperaturer mellan 37,5 °C till 37,9 °C kallas subfebril

Om olika termometrar

- Mätning i hörselgången
 - Högsta värdet noteras. För lågt om ej sluter tätt el riktas fel. För högt om legat mot kudden?
- Mätning rektalt
 - Små variationer. Felkälla vid chock.
- Mätning oralt
 - Om placeras fel, 1,0°C för lågt. Ingen mat/dryck 15min innan.
 - Rekommenderas inte pga stor mätosäkerhet.
- Mätning i urinblåsa, matstrupe, lungartär
 - Används bl a på intensivvårdsavdelningar
- Mätning i axill el panna rekommenderas inte



Läkemedelsorsakad feber

MÅNGA LÄKEMEDEL KAN GE FEBER. DE VANLIGASTE ÄR:

- Angiotensin II-antagonister
- ACE-hämmare
- Fenytion
- Lamotrigin
- Rifampicin
- Apresolin
- Furadantin
- Långvarig behandling med beta-laktam antibiotika
- Cytostatika
- Interferon
- Neuroleptika

Factitia

- Självförvällad feber ovanligt.
- Unga ensamstående kvinnor med vårdrelaterade arbeten överrepresenterade
- Blododling el odling från abscesser är ibland positiva med växt av märklig blandflora.

Oklar feber

Definition Peterson, Beeson 1961

- Feber högre än 38.3 grader C vid flera tillfällen
- Duration minst 3 veckor
- Osäker diagnos efter *en veckas utredning på sjukhus*

Undergrupper

- Nosokomial feber, neutropen feber, HIV-associerad feber

Basutredning

SKA HA VARIT INKONKLUSIV

- Anamnes
- Status
- Blodstatus m diff.
- Blododlingar -3 par tagna från olika ställen med flera timmar emellan
- Rutinprover (SR, crp, elstatus, leverstatus, thyreoideastatus)
- Prov för hepatit A, B och C om avvikande leverprover
- U-sticka, urinsediment, urinodling
- Lungröntgen

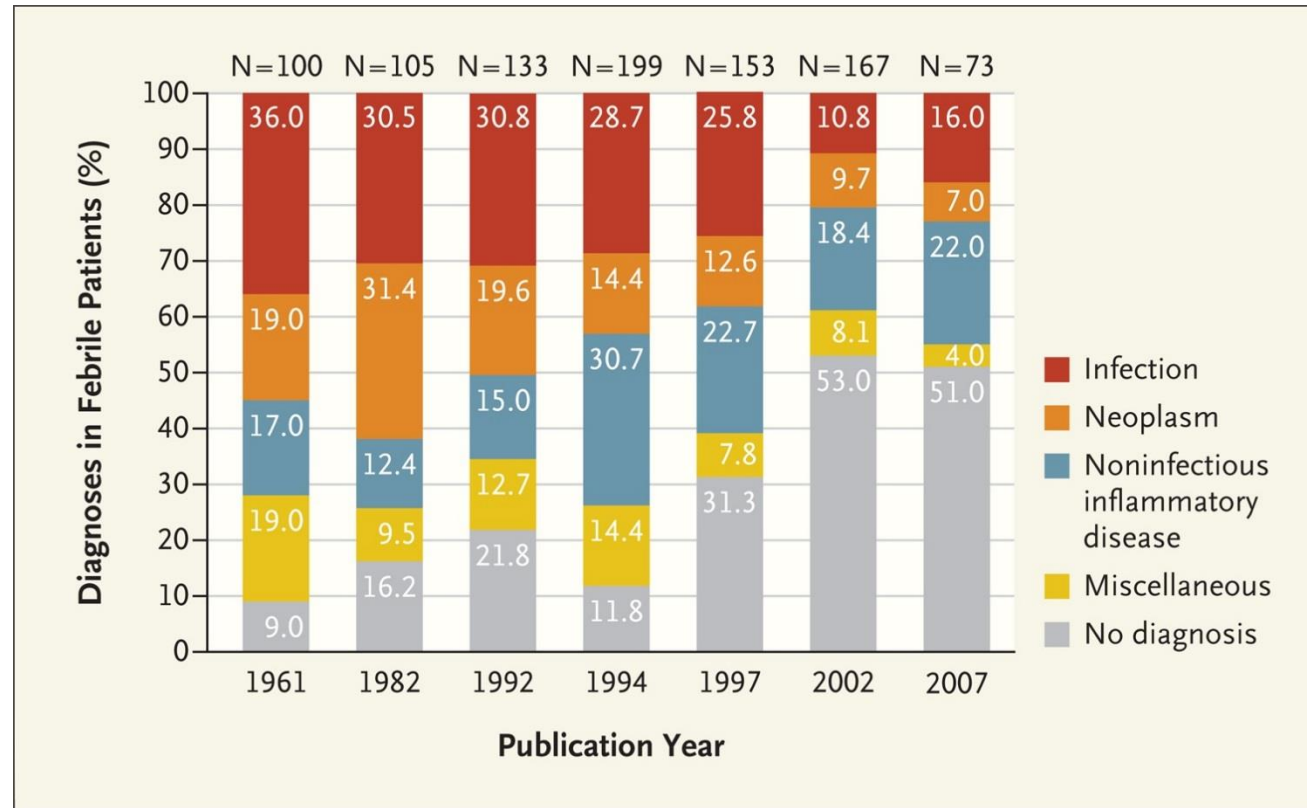
Ytterligare blodprov, röntgen, biopsier utifrån provsvar.

Etiologi

3 SJUKDOMSKATEGORIER SVARAR FÖR MAJORITETEN AV OKLARA FEBRAR

- Infektioner
- Maligniteter
- Icke infektiösa autoinflammatoriska och autoimmuna sjukdomar

- Fördelningen av dessa lite olika historiskt sett



Oklar feber, förändring över tid

- 75% av oklara febrar förblev utan diagnos 1930, detta sjönk till 10% 1950, sedan dess åter ökning
- Liten andel inflammatoriska sjukdomar i tidiga sammanställningar
- Extrapulmonell Tb, tumörer, bukabscesser mindre prevalent nu
- Explorativ laparotomi har ersatts av radiologi och riktade perkutana biopsier
- Infektiös endokardit har minskat som orsak

Table 2. Final Diagnosis*

Diagnosis	All Patients With Diagnosis (n = 192)	Early Diagnosis (n = 67)	Intermediate Diagnosis (n = 38)	Late Diagnosis (n = 87)
Infections	57 (29.7)	25 (37.3)	12 (31.6)	20 (23.0)
Bacterial	43	18	8	17
Endocarditis	11	9	1	1
Tuberculosis	8	0	0	8
Urinary tract infection†	6	3	1	2
Abdominal abscess	5	2	2	1
Bone and joint infections	4	2	1	1
Other bacterial infections	9	2	3	4
Viral	10	5	3	2
Cytomegalovirus	6	2	3	1
Epstein-Barr virus	3	3	0	0
Human immunodeficiency virus	1	0	0	1
Parasitic‡	4	2	1	1
Neoplasms	29 (15.1)	5 (7.5)	6 (15.8)	18 (20.7)
Hematological	22	2	6	14
Non-Hodgkin lymphoma	9	0	2	7
Hodgkin disease	5	1	1	3
Leukemia	6	0	3	3
Angioimmunoblastic lymphadenopathy	2	1	0	1
Solid	7	3	0	4
Adenocarcinoma	5	2	0	3
Other§	2	1	0	1
Noninfectious inflammatory diseases	68 (35.4)	22 (32.8)	12 (31.6)	34 (39.1)
Connective tissue diseases	35	15	6	14
Adult-onset Still disease	18	5	4	9
Systemic lupus erythematosus	8	5	1	2
Polymyalgia rheumatica	3	3	0	0
Rheumatoid arthritis	2	0	0	2
Sjögren syndrome	2	1	0	1
Other	2	1	1	0
Vasculitis syndromes	19	5	3	11
Giant cell arteritis	11	4	3	4
Wegener disease	2	1	0	1
Polyarteritis nodosa	2	0	0	2
Other¶	4	0	0	4
Granulomatous disorders	14	2	3	9
Sarcoidosis	10	0	2	8
Crohn disease	4	2	1	1
Miscellaneous	38 (19.8)	15 (22.4)	8 (21.1)	15 (17.2)
Subacute thyroiditis	6	3	1	2
Addison disease	2	0	1	1
Dressler syndrome	2	1	0	1
Pulmonary embolism	2	1	0	1
Habitual hyperthermia	11	6	3	2
Drug fever	4	3	0	1
Factitious fever	1	1	0	0
Other#	10	0	3	7

*Data are number or number (percentage) of patients.

†Parenchymatous infections, excluding abscesses.

‡Includes malaria (2 cases), giardiasis, and trypanosomiasis.

§Includes germinoma and hypernephroma.

||Includes Reiter syndrome and polymyositis.

¶Includes Behçet disease, Henoch-Schönlein purpura, Schnitzler syndrome, and nonclassified vasculitis.

#Includes Sweet syndrome, primary sclerosing cholangitis, alcoholic hepatitis, giant liver hemangioma with bleeding, interstitial pneumonia, idiopathic pleuropneumonitis, idiopathic hypereosinophilic syndrome, inflammatory pseudotumor of the lymph nodes, retroperitoneal fibrosis, and linear IgA dermatosis.

- Endocarditis
- Tb
- Abdominal abscess
- CMV and EBV infection
- Lymphoma
- Leukemia
- Adult-onset Stills disease
- SLE
- Giant cell arteritis/PMR
- Sarcoidosis
- Crohn disease
- Subacute thyroiditis
- Habitual hyperthermia
- Drug fever

Äkta oklar feber ovanligt

- En sammanställning från Nederländerna, dec 2003-juli 2005 (950/2800 sängar, universitetssjukhus), identifierade endast 73 patienter, här exkluderade man de med nedsatt immunförsvar, tex AIDS, hypogammaglobulinemi, granulocytopeni, kortisonbehandling
 - Icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar – 22%
 - Infektioner- 16%
 - Maligniteter – 7%
 - Diverse – 4%
 - Ingen diagnos -51%

Undergrupper

- Orsaker till oklar feber varierar mycket beroende på ålder – tex hos barn stor andel självbegränsade odefinierade virusinfektioner
- Hos personer över 65 – 31% Inflammatoriska sjukdomar, 25% infektioner, 12% tumörer
- HIV- Ffa infektioner (79%), maligniteter 8%,
 - Mykobakteriella infektioner ca 50%, 2/3 atypiska
 - Lymfom vanligaste maligniteterna, ffa non- Hodgkin lymfom
- Neutropeni
 - Neutropen feber utan känt fokus beror oftast på bakteremi. Svampinfektioner efter första veckans neutropeni.
 - Febern går oftast ned när neutrofila stiger, om inte – misstänk hepatolienal candida

Diagnostik

ANAMNES OCH LAB

- I den nederländska studien på 73 patienter, hittade författarna i snitt 10,5 diagnostiska ledtrådar per patient via anamnes och status och bara 3 per patient genom laboratorieprover
- Vaskulitprover i avsaknad av symtom (ex artriter, serositer, hudförändringar) få napp (ingen indikation , inget utbyte)

Anamnes, Status

- En noggrann anamnes ska innehålla
 - Reseanamnes
 - Djurexponering
 - Oskyddat sex
 - Immunosuppression
 - Drog- och läkemedelsanamnes
 - Fokala fynd
 - Hereditet
- Status
 - Noggrann genomgång från topp till tå inkl tänder

Ytterligare utredning

FÖRSLAG

- SR eller crp
- LD
- PPD eller Quantiferon
- HIV-test
- 3 blododlingar om detta inte gjorts tidigare
- RF (anti-CCP)
- CK
- Monospot, CMV/EBV serologi
- ANA/ANCA
- Elfores
- CT thorax-buk
- Ferritin
- Temporalisbiopsi om >55

Diagnostisk vägledning, radiologi

- Lungrtg – 6/73, 8 %
 - Ct-thorax – 9/46, 20%
 - CT-buk – 12/60, 20%
 - PET-CT – 23/70, 33%
- Andra studier har visat 48-67% diagnostisk vägledning. Av alla med diagnos, bidrog PET-CT till 74%. De med negativa PET-CT har bra prognos. Låg träffsäkerhet om låga crp/SR.

Diagnostisk vägledning, biopsi

- Leverbiopsi – miliär TB, granulomatös hepatit, andra granulomatösa tillstånd 1/7 diagnos
- Lymfkörtelbiopsi – maligniteter, ffa lymfom, vissa infektioner (tex cat-scratch disease) 5/11 diagnos
- Benmärgspunktion 2/19.
 - I en annan studie gav benmärgspunktion ofta diagnos: ffa hematologiska maligniteter (lymfom >40% av diagnoser, infektioner < 15%)
 - En patologiskt diff och kraftigt förhöjt ferritin (>1000ng/mL) indikerade hematologisk malignitet
- Pleurabiopsi, perikardbiopsi – extrapulmonell Tb
- Temporalisbiopsi 1/14

Temporalisbiopsi

VIKTIGT HOS ÄLDRE!

- Inflammatoriska sjukdomar utgjorde 31% av oklar feber varav temporalisarterit utgjorde 17%
- 1/3 saknar huvudvärk
- Vissa PMR även positiva i biopsi

TEE vid oklar feber?

- I den nederländska studien gav TTE/TEE ingen vägledning
- I avsaknad av blåsljud, gnidningsljud, bröstsmärtor ringa värde
- 89% av odlingsnegativa endokarditer hade blåsljud

Feberdagbok?

- Graden av feber, feberkurvans utseende, respons på febernedsättande har ej visats ge någon vägledning om orsaken till oklar feber.
- Kan dock visa om sjukdomen verkar eskalera eller avta
- Oftare diagnos vid ihållande feber <180d

Ex juvantibusbehandling?

- Antibiotikabehandling eller kortisonkur ger sällan diagnos.
- Innan ex juvantibus kortison ges, bör man tagit relevanta biopsier samt gjort relevant utredning avseende infektion
- Snabbt sjunkande feber på Naproxen – kan ev indikera feber pga maligniteter (ffa lymfom). Dock ofta ej användbart.

SR, crp?

- Saknar specificitet
 - Bland 263 oklara febrar med SR>100 hade 58% maligniteter (lymfom, myleom, metastaserad colon eller bröstca) ,25% infektioner som tex endokardit eller inflammatoriska sjukdomar
 - Kraftigt förhöjd SR signalerar en allvarlig underliggande orsak till oklar feber
 - Normalt crp och SR tyder på att att signifikant inflammatoriskt svar på febern saknas
 - Prediktorer för slutlig diagnos är bla ihållande feber, feber <180d, förhöjd SR, crp, LD, leukopeni, trombocytos, avvikande CTthx, avvikande PET-CT

Prognos vid oklar feber?

- De flesta vuxna som ej fått diagnos trots extensiv utredning har bra prognos
- De flesta tillfrisknade
- Några behövde kortison eller NSAID- behandlas för att vara feberfria