



FUO causes and management

Cheng-Yi Wang
2024.02.23



Case discussion FUO and Illness Scripts

FUO (Fever of unknown origin)
Causes and management

Cheng-Yi WANG
March 15, 2024

Case 1,

- The patient, a 42-year-old male, with history of obsolete pulmonary tuberculosis, presented to the hospital on March 23, 2023, complaining of a fever that had persisted for 12 days. He also reported experiencing muscle pain and discomfort in his throat, along with fatigue.

病人發燒已有12天了,

有相當長的時間發燒你想知道一些其他的病史嘛要怎麼樣去詢問.

有肺結核結合的病史你要怎麼去知道現在跟肺結核有關嘛

Obsolete: 過去有肺結核.

- **Fever origin unknown** :要特別詢問發燒的狀況,過去所做的一些檢查還有醫師的看法另外也要知道他有沒有特別用止痛退燒藥或是抗生素這一些會影響到臨床的判斷
- **TB history**:過去有過TB到底狀況怎麼樣,
- 曾經治療完全嗎,最近有沒有癥狀?另外是最近有沒有**胸部X光檢查**醫師的看法還有沒有病變是不是需要治療?至少要詢問**現在有在吃抗結核的藥嗎?**

- 1. The patient's temperature had risen as high as 38.5°C, accompanied by chills and shivering. However,
- 2. he did not report any nasal congestion, runny nose, cough, or sputum production.
- 3. He denied any abdominal pain, vomiting, diarrhea, dysuria, or urinary frequency.
- 4. He had no family history of chronic disease or cancers.
- 5. Previous TB 5 years ago, was already completely treated and healed. No anti TB drugs were taken,

症狀發生後看病的經過

- The patient visited a local healthcare center, where he was diagnosed with an upper respiratory infection and prescribed oral cephalosporin antibiotics and ibuprofen. However, his symptoms did not improve.
- Three days before presenting to the hospital, the patient visited the emergency department, where laboratory tests revealed elevated hs-C-reactive protein (CRP) **levels (198.99mg/L)**, PCT levels (0.434ng/mL), and WBC count (24.55×10^9 /L) with a predominance of neutrophils (90.4%). The patient was diagnosed with an **unspecified infection and prescribed oral cefuroxime axetil**. However, his condition did not improve, and his fever rose to 40°C.

Wide spread rash and itching after antibiotics

- After taking cefuroxime axetil, the patient developed a widespread red rash accompanied by itching but no pain (Fig. 1).

是對藥物過敏嗎？
您的看法以及依據



要多問一下過去有沒有對藥物過敏



再問病史

- Upon comprehensive medical history review, it came to light that approximately 1 month earlier, the patient had recounted a similar scenario. During that time, he had experienced fever-like symptoms and initially attributed them to a common cold. In an attempt to alleviate his discomfort, he resorted to ibuprofen, inadvertently triggering the onset of a rash. Notably, this rash exhibited a comparatively milder manifestation and gradually receded within a few days.
- 有發燒史以及出現皮膚癢狀 (rash)
- ---到底**skin rash**是疾病的一部分還是用藥引起的?-----
-----是醫師要深思熟慮的課題

發燒不退符合FUO的條件

- However, during this current onset of symptoms, the extent and severity of the rash have markedly intensified compared to before, and the high fever persists. Therefore, the patient sought further medical evaluation and treatment at the hospital, and he was admitted to General Medical Wards. The patient had been experiencing fever for 12 days prior to admission. After 12 days of examination and assessment following admission, the cause of the fever still remains unclear, and the high fever persists, which meets the definition of FUO

Laboratory data:

- On admission, laboratory tests revealed elevated
- hs-CRP levels (197.52mg/L),
- PCT levels (0.330ng/mL),
- WBC count (22.68×10^9 /L) with a predominance of neutrophils (90.6%).
- The patient's ESR was 120mm/h, and
- his IL-6 levels were elevated (78.70 pg/mL).
- His ferritin levels were markedly elevated (7585.00ng/mL).
- Liver function tests showed mild elevation of AST (60.00 U/L), GGT (118.00 U/L), ALP (224.00 U/L), and CHE (2598.00 U/L). The patient's A/G ratio was 0.95.
- The patient had positive fecal occult blood test results.
- Peripheral blood smear revealed neutrophilic leukocytosis with left shift and toxic granulation.

Cholinesterase (CHE)-檢驗項目內容:

- Cholinesterase(CHE)在臨床上常用來檢測殺蟲劑中毒、評估肝臟功能以及atypical enzyme variants，CHE在下列情況可能升高：Type IV hyperlipoproteinemia、nephrosis、obesity、psychosis。CHE降低則可能是下列情形：
- Genetic CHE variants、Organophosphorus insecticide poisoning以及肝臟疾病，CHE在肝臟疾病時下降常伴隨低血清白蛋白（Albumin）。

如何解釋這一些結果,下一步呢

- Platelets were scattered and easily visible

Procalcitonin(PCT)-檢驗項目
正常人Cut-off值小於0.09
ng/mL。當濃度小於0.5
ng/mL表示非敗血症、非嚴重敗血症、非敗血性休克。
濃度介於0.5 - 2.0 ng/mL表示
可能性細菌感染、可能性敗血症、----

- The patient had undergone multiple diagnostic tests, including serological tests for infectious diseases, rheumatic diseases, malignancies screening, and high-throughput pathogen DNA testing from bone marrow puncture, but all results were negative

Table 1

Serological tests for differential diagnosis.

Serological test	Items
Infectious diseases	Blood culture, midstream urine culture, influenza A + B antigen, COVID-19 nucleic acid test, human immunodeficiency virus (HIV) antibody, treponema pallidum particle agglutination assay (TPPA), respiratory infection pathogen antibody IgM, respiratory virus nucleic acid test, dengue fever nucleic acid, cytomegalovirus nucleic acid, rubella virus nucleic acid, mycobacterium tuberculosis nucleic acid, brucellosis antigen, toxoplasma gondii nucleic acid, phadiatop test, Widal reaction, Epstein-Barr virus (EBV), G test, GM test, hepatitis A/B/C/D/E, blood malaria parasites, high-throughput pathogen DNA testing from bone marrow puncture
Malignancies	Tumor markers: gastric protease I, gastric protease II, alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen, cytokeratin 19 fragment, gastrin-releasing peptide precursor, total prostate-specific antigen, free prostate-specific antigen, carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase.
Rheumatic diseases	Endotoxin, antistreptolysin O (ASO), rheumatoid factor (RF), cyclic citrullinated peptide (CCP), serum immune electrophoresis
Endocrine diseases	Thyroid function test (TFT)

Imaging studies

- The patient underwent multiple imaging studies, including chest computed tomography scan, abdominal ultrasound, and MRI. The imaging studies revealed **multiple solid nodules in the lungs, suggestive of inflammatory granulomas, and a ground-glass opacity nodule in the right lung.**

Skin dermoscopy

- Skin dermoscopy report show that the rash is mostly distributed along the hair follicles with a yellowish-red background visible around the follicles (Fig. 2)

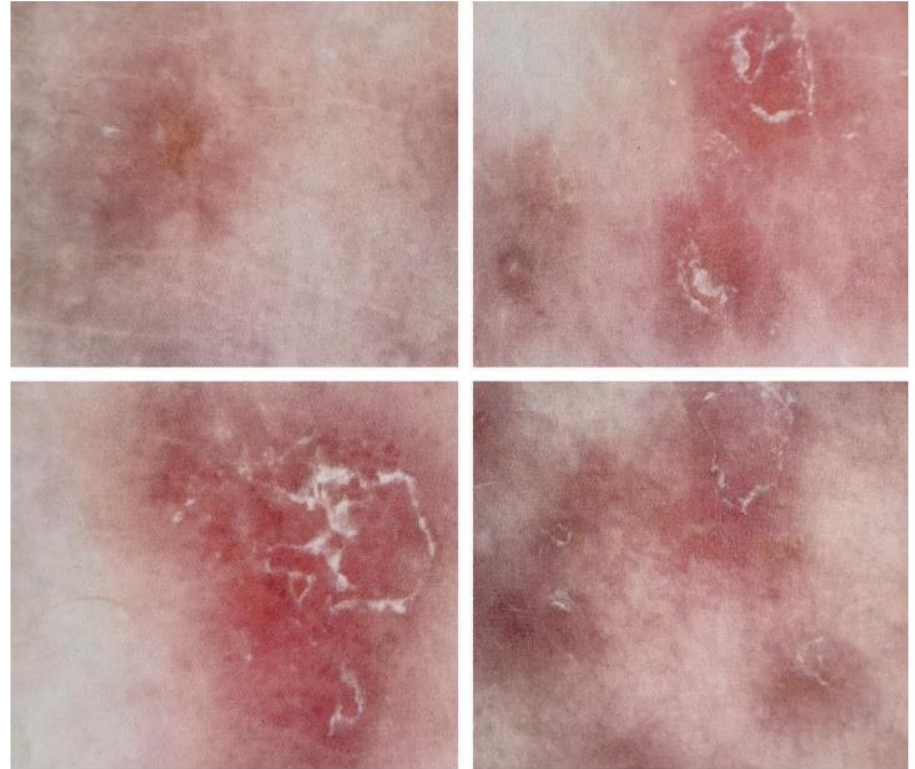
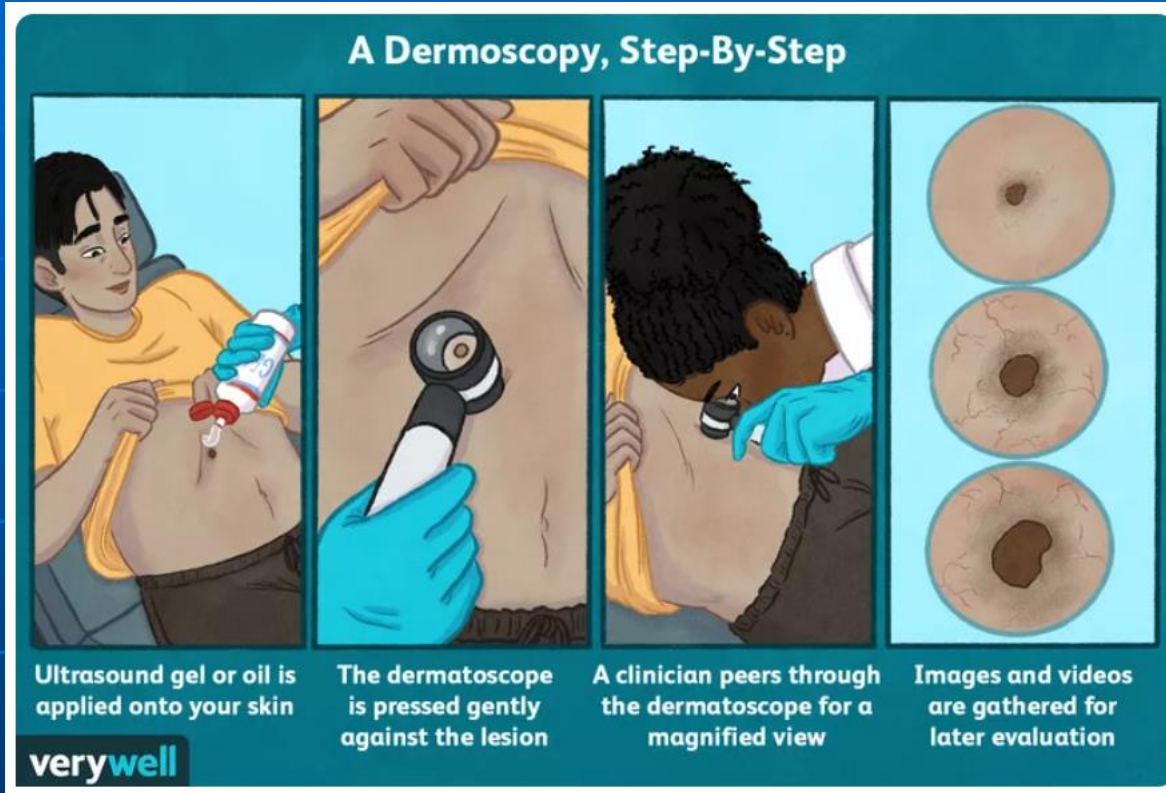


Figure 2. Dermoscopic images of a typical lesion from the rash on the back.

Dermoscopy or dermatoscopy refers to the examination of the skin using skin surface microscopy, and is also called 'epiluminoscopy' and 'epiluminescent microscopy'. Derm(at)oscopy is mainly used to evaluate pigmented skin lesions. In experienced hands it can make it easier to diagnose melanoma.

- The image suggests a consideration of pityriasis rubra pilaris. Pathological biopsy report suggested pityriasis rubra pilaris (Fig. 4), which have mild hyperplasia of the squamous epithelium with good cell differentiation, accompanied by hyperkeratosis and incomplete keratinization.

Dermoscopy



Angela Palmer
Updated on May 20,
2022

<https://www.verywellhealth.com/dermoscopy-4802259>

Accessed on 2024.01.12

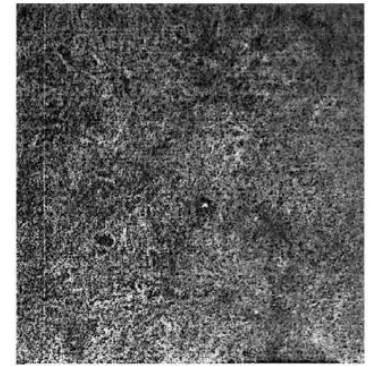


Researchgate
Accessed on 2024.01.12

- There are dense, dot-like, brown pigment deposits with surrounding dot-like or linear blood vessels, and the edges show scales. The back exhibits excessive keratosis, focal incomplete keratinization, thickening of the spinous layer, no apparent spongiosis, blurred basal layer structure, dilated dermal papillary blood vessels, scattered inflammatory cells around the vessels, and the remaining dermal structures appear unclear (Fig. 3).



Excessive keratinization,
Focal keratosis imperfecta



Spinal layer thickening



Fuzzy structure of the basement layer



Dermal papillary vascular dilation with
scattered inflammatory cells around the ducts

Figure 3. Dermoscopic image of the rash on the back.

第一例答案:AOSD

- Having exhausted various antibiotics covering organisms like mycoplasma, chlamydia, Gram-positive cocci, and Gram-negative bacilli, the fever's origin was called into question. With infection becoming less likely, given the persistently elevated white blood cell count, skin rash, increased ferritin, joint pain, and **elevated liver enzyme markers (ARP elevation), which correlated with the symptoms of adult-onset Still disease (AOSD)**, the possibility of an autoimmune condition was considered. The absence of rash was the only discrepancy.

Adult onset Still disease, (AOSD)

診斷依據

- **Adult onset Still disease**, also known as systemic onset juvenile idiopathic arthritis, is a rare systemic inflammatory disorder characterized by
 - 1. inflammatory polyarthritis,
 - 2. daily fever, 常有spiking fever.
 - 3. a transient salmon-pink maculopapular rash.
 - 4. A serum ferritin level of more than 1000 ng/ml is common in this condition.

Adult onset Still disease

成人史迪爾氏症候群

成人史迪爾氏症候群 (Adult Onset Still's Disease) 亞東醫院風濕免疫科
<https://depart.femh.org.tw/rheumatology/> accessed on 2024.01.13.

- 1. 在臺灣並不罕見, 一種原因不明的發炎性免疫疾病, 以發燒、皮疹及關節疼痛為主要表現
- 2. 盛行率約百萬分之二, 男女比例相近, 好發年齡為雙峰分佈, 常在15- 25歲以及36-46歲.
- 3. 臨床表現: 常常以間歇性高燒 (大於三十九度) 超過一週, 關節痠痛超過兩週, 喉嚨痛, 皮疹, 淋巴節或肝脾腫大表現, 對一般的消炎藥反應不佳, 對抗生素沒有反應。
- 4. 治療: 如果不治療, 高燒、皮疹、關節痛會持續, 且可能有其他併發症發生。部分的病友可以只用消炎止痛藥(非類固醇類止痛藥)來控制, 但是百分之四十的病友可能需要類固醇合併其他免疫調節劑治療。療程常常需要一年左右。在治療的過程中, 減藥宜緩慢, 絕不可忽然停藥, 以免復發。使用類固醇期間, 注意避免感染, 避免生食, 且不應使用其他偏方, 以免影響病情。

AOSD in Taiwan

以急性肝功能異常作為初始表現之成人型史笛兒氏症：
個案報告暨文獻回顧

蔡孟格^{1,2} 朱家志² 張立建^{1,3,4}

國軍台中總醫院 ¹內科部 ³腎臟內科
國防醫學院三軍總醫院 ²內科部風濕免疫科 ⁴內科部腎臟科

摘 要

成人型史笛兒氏症為不明原因發燒的鑑別診斷之一，典型表現以高燒、皮疹、關節痛為主；然而此病可以肝功能異常最為初始變化。史笛兒氏症因缺乏適當的實驗室數值在臨床上診斷不易，雖肝功能為此病診斷的次要標準之一，但不易將此症狀與成人型史笛兒氏症相連結。本篇提出一位肝功能異常患者，初始疑似脂肪肝隨後確診成人型史笛兒氏症的案例。藉由此案例進一步了解成人型史笛兒氏症之臨床表現與常見肝功能異常診斷之異同。

1.以急性肝功能異常作為初始表現之成人型史笛兒氏症.

內科學誌 (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 402-407)

2. 黃錦煒(Jin-Wei Hwang)；江重宏(Chung-Huang Chiang)；沈福全(Fu-Chen Shen)；謝地(Ti Hsieh) Adult Onset Still's Disease - Case Report

《中華民國耳鼻喉科醫學雜誌》 37卷3期 (2002/03) Pp. 222-225

3. Der-Yuan Chen¹, Joung-Liang Lan, Tsu-Yi Hsieh, Yi-Hsing Chen **Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. JFMA** 2004 Nov;103(11):844-52. **(82 cases)**

4. 陳得源:成人發作型史笛兒氏症之免疫致病機轉與免疫遺傳基因的研究。
陽明大學臨床醫學研究所博士論文, 2004

YAMAGUCHI'S CRITERIA¹

Five or more criteria are required. Two or more criteria must be major.

Major Criteria	Minor Criteria	Exclusion Criteria
Fever $>39^{\circ}\text{C}$ lasting 7 days or longer	Sore throat	Infections
Arthralgias or arthritis for 14 days or longer	Hepatomegaly or splenomegaly	Malignancies
Typical rash	Lymphadenopathy	Other rheumatic disease
WBC count $>10,000/\mu\text{L}$ with $>80\%$ neutrophils	Abnormal aminotransferases	
	Negative rheumatoid factor and anti-nuclear antibody	



Dominyka Kaušaitė¹
 Adult-onset Still's disease:
 pathogenesis, symptoms,
 diagnostics and treatment
 Journal of Medical Sciences.
 Mar 30, 2021 - Volume 9 (2),
 116-128

Adult-onset Still's disease (AoSD) is a rare but clinically well-known, polygenic, systemic autoinflammatory disease. Typically this disease occurs by four main symptoms: spiking fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$, arthralgia or arthritis, skin rash, and leukocytosis ($\geq 10^9/\text{L}$). It is one of the most common causes of hospital admissions for fever of unknown origin. Hyperferritinemia sometimes is referred a pathognomonic sign of AoSD, but it is also characteristic of other auto-inflammatory diseases.

Case 2,

- A 56-year-old male patient presented to the urgent care clinic to evaluate recurrent fevers with a one-year duration. The patient is previously healthy and has not undergone any recent health maintenance, including age-appropriate cancer screening. The patient was seen and examined and then referred to the internal medicine clinic. The medical history documented the fever using an oral thermometer (greater than 100.4 F and frequently as high as 107 F). Initially, the fevers occurred once a month; however, the frequency increased to once weekly just before seeking care. Associated symptoms included night sweats and fatigue (only with the fever).

- 一名 56 歲男性患者到緊急門診就診，以評估持續 1 年的復發性發熱。
- 患者以前很健康，最近沒有接受過任何健康方面的處置，包括適合年齡的癌症篩查。使用口腔溫度計：大於 100.4 華氏度，最高高達 107 華氏度。

- 這樣的病史你需要問些什麼相關的事項，來查明發燒的原因？

- 1.一整年來發燒的詳細情形,以及就醫經過
- 2.設法詢問發燒可能的原因,--這項會比較複雜.



■ 發燒的詳細情形:

最初，發燒每月發生一次;然而，在尋求治療之前，頻率增加到每週一次。相關癥狀包括盜汗和疲勞（僅伴有發燒）。

患者否認其他相關癥狀，如體重減輕、腹痛、排便習慣改變、呼吸急促、咳嗽、胸痛、皮疹、泌尿系統癥狀、關節痛、肌痛、口腔潰瘍、生殖器潰瘍和局灶性無力/麻木。

在兩次發熱之間，病人保持無癥狀，功能狀態或日常生活活動不受限制。

詢問發燒的可能原因

- 1. TOCC:最近沒有旅行。病人擁有雞，但否認與其他動物有過接觸。他否認食用或飲用未經巴氏消毒的奶製品。
- 2. 病人不吸煙，只有少量飲酒（社交場合）
- 3. 與女性伴侶一夫一妻制，
- 4. 從未使用過任何非法藥物，包括注射/共用針頭史。
- 5. 醫師對發燒的原因沒有特別指示，只有在發燒時開一些退燒藥給我。
- 6. 在發燒之前，沒有做過牙科手術或其他外科手術。

ROS

- 在過去的15年裡，對系統的回顧：有雷諾現象(Raynaud's phenomenon)具有重要意義，僅限於他的雙手，並且總是冷淡的，特別是最近兩三年。他否認相關的吞咽困難、關節痛或皮疹。

Physical examination

- 身體檢查：，患者無發熱，
- 面容良好，
- 生命徵象(vital signs)正常。
- 右側第二肋間間隙有輕微的收縮期雜音。
- 其他檢查結果正常
- （頭部、眼睛、耳鼻喉、肺、心血管、腹部、皮膚、
- 淋巴結、神經和肌肉骨骼）

Laboratory findings

Lab	Result	Reference
Potassium	3.9	3.6-5.2 mmol/L
Sodium	134	135-145 mmol/L
Chloride	101	98-107 mmol/L
Bicarbonate	28	22-29 mmol/L
BUN	5	8-24 mg/dL
Creatinine	0.79	0.74-1.35 mg/dL
Calcium, total	8.8	8.6 -10.0 mg/dL
Albumin	3.8	3.5-5.0 g/dL
Protein, total	7.5	6.3 -7.9 g/dL
AST	56	8-48 U/L
Alkaline phosphatase	65	40-129 U/L
ALT	60	7 -55 U/L
Bilirubin, total	0.6	<=1.2 mg/dL
Hemoglobin	13.5	13.2-16.6 g/dL
Hematocrit	39.9	38.3-48.6%
Leukocytes	10.2	3.4-9.6 x10(9)/L
Neutrophils	7.81	1.56-6.45 x10(9)/L
Lymphocytes	0.95	0.95-3.07 x10(9)/L
Monocytes	1.38	0.26-0.81 x10(9)/L
Eosinophils	0.02	0.03-0.48 x10(9)/L

TSH, sensitive	2.6	0.3-4.2 mIU/L
Rheumatoid factor	16	<15 IU/mL
Antinuclear Ab, HEP-2 substrate	Positive ANA titer: 1:320 ANA pattern: speckled	<1:80 (Negative)
HIV Ag/Ab screen	Negative	
HCV Ab screen	Negative	
Q fever Ab, IgG and IgM, serum	Negative	
CRP	167.3	<=8.0 mg/L
Lactate dehydrogenase	161	122-222 U/L
DNA double-stranded Ab, IgG	2	<=4 (Negative) IU/mL
Cyclic citrullinated peptide Ab	<15.6	<20.0 (Negative) U
Anti-centromere Ab	<1:40	<1:40
Anti-RNA polymerase III	<20	<20 units

Anti-Scl-70 Ab	<20	<20 units
Anti-U1 RNP Ab	<20	<20 units
Anti-U3 RNP (fibrillar)	Negative	
Anti-Th/To Ab (scleroderma profile)	Negative	
Smooth muscle Ab, IgG, S	<0.2	<1.0 (Negative) U
QuantIFERON-Tb Gold Plus, blood	Negative	

Platelet :268 K

請說出有哪一些異常？什麼意義

- LFT:輕微異常
- Antinuclear Ab, HEp-2 substrate Positive ANA titer: 1:320 ANA pattern: speckled
- CRP 167.3/L)
- QuantiFERON-Tb Gold Plus, blood Negative

Subsequent workup

Complement C4
ESR

After reviewing
the workup, there
was no obvious
answer to the
patient's fever

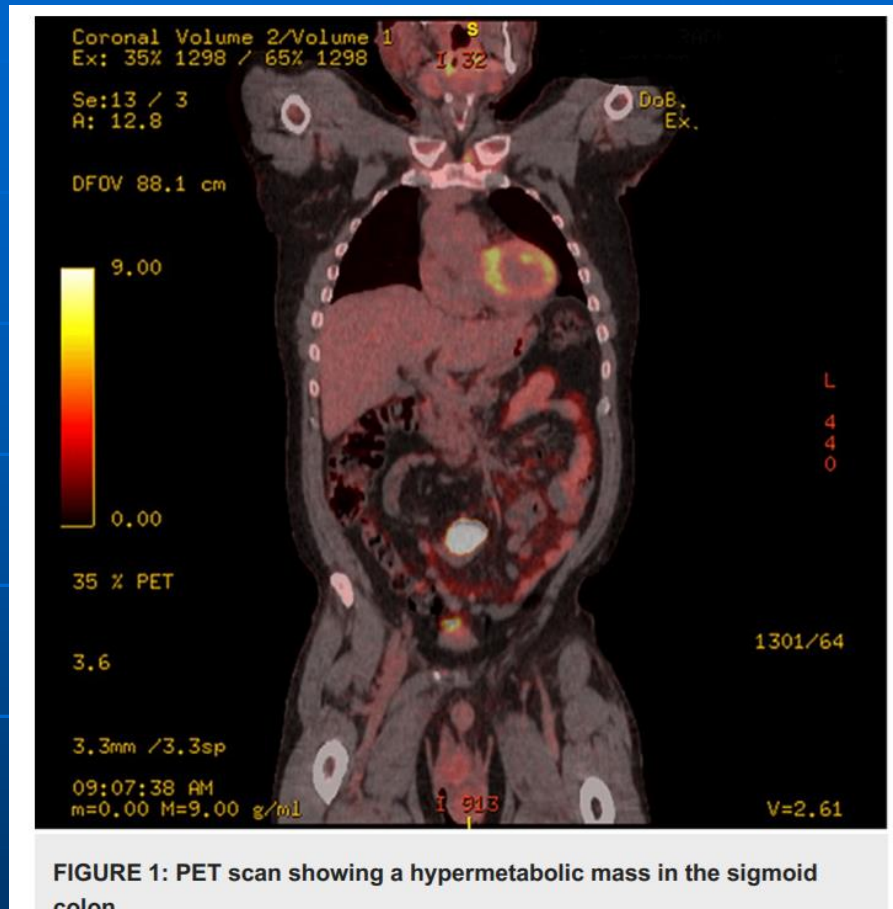
Myeloperoxidase Ab	<0.2	<0.4 (Negative) U
Proteinase 3 Ab (PR3)	0.3	<0.4 (Negative) U
Beta 2 GP1 Ab IgA	<9.4	<15.0 (Negative) U/mL
Beta 2 GP1 Ab IgG	<9.4	<15.0 (Negative) U/mL
Complement C3	135	75-175 mg/dL L
Complement C4	57	14-40 mg/dL
Cryoglobulin	Negative	Negative %ppt
RNA polymerase III Ab, IgG	15.4	<20.0 (Negative) U
Scl 70 Ab, IgG	<0.2	<1.0 (Negative) U
SS-A/Ro Ab, IgG	<0.2	<1.0 (Negative) U
SS-B/La Ab, IgG	<0.2	<1.0 (Negative) U
IgD	<2	<=10 mg/dL
Complement, total	67	30-75 U/mL
Sedimentation rate	47	0-22 mm/1 h
Ferritin	202	31-409 mcg/L
Creatine kinase	59	39-308 U/L
RNP Ab, IgG	<0.2	<1.0 (Negative) U
Karius test	Negative	
Thrombin time (bovine)	20.0	15.8-24.9 sec
DRVVT mix ratio, DRVVT confirm ratio	1.2 1.05	<1.20 ratio

Staclot delta

5

<=8 sec

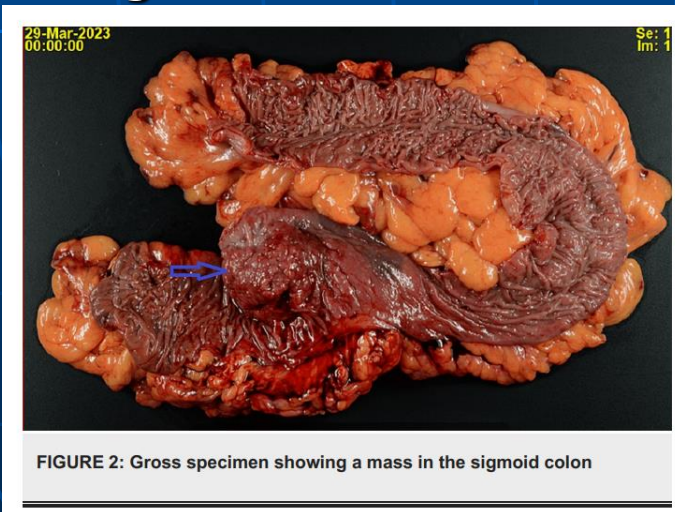
Medical images-1



Carcinoembryonic Ag (CEA) level was normal (0.9 ng/mL). The patient then underwent a colonoscopy showing a partially obstructing tumor in the sigmoid colon corresponding to the highly hypermetabolic region on the PET scan. The biopsy was consistent with fragments of tubular adenoma with high-grade dysplasia. Computed tomography (CT) abdomen/pelvis with IV contrast showed a soft tissue sigmoid colon mass at the level of the pelvic brim, with several surrounding involved lymph nodes; otherwise, no abdomen/pelvic evidence of metastatic disease

Surgery

- A colorectal surgeon evaluated the patient, and given the near-obstructing nature of the mass, the patient underwent a robotic sigmoid colectomy with primary anastomosis. Mismatch-repair protein immunohistochemistry showed normal MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 expressions. The final pathology showed focal invasive differentiated adenocarcinoma in a tubulovillous adenoma with high-grade dysplasia and **intramucosal carcinoma**. Colonic wall with extensive fibrosis and lymphoid tissue with features of organizing abscess is shown in Figure 2).



All margins and multiple (52) lymph nodes were negative for the tumor. According to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system, the cancer was T1N0M0

- In a large prospective study of 477 episodes of fever in cancer patients, Toussaint et al. found that infection was the most common cause of fever (67%), specifically respiratory tract infections followed by bacteremia, urinary tract infections, and soft tissue infections.
- Non-infectious fever can be caused by the neoplasm (tumor or neoplastic fever), following surgical or other invasive procedures, drugs, and FUO. In contrast to infectious fever, patients with neoplastic fever **do not have chills and rigors** as often on presentation . The clinical presentation of drug-induced fever is subtle and patients usually look well. Clinical clues include relative bradycardia, rash, elevated eosinophil counts, and transaminitis.

Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, Aoun M: Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). Support Care Cancer. 2006, 14:763-9. 10.1007/s00520-005-0898-0

- In a study by Aderka et al., 30% of 92 patients diagnosed with colon cancer had preoperative fever . Fever can be secondary to intraabdominal, retroperitoneal, and abdominal wall abscesses secondary to localized perforation or Streptococcus bovis bacteremia and Clostridium septicum sepsis./

- Aderka D, Hausmann M, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J: Unexplained episodes of fever: an early manifestation of colorectal carcinoma. Isr J Med Sci. 1985, 21:421-4.
- Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, et al.: Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess . Int J Colorectal Dis. 2007, 22:15-9. 10.1007/s00384-006-0097-6 13.
- Panwalker AP: Unusual infections associated with colorectal cancer. Rev Infect Dis. 1988, 10:347-64. 10.1093/clinids/10.2.347

PET in FUO

- There has been increasing use of PET-CT in diagnosing FUO. A meta-analysis, based on 1,927 cases, conducted by Kan et al. on the diagnostic potential of PET-CT for the diagnosis of FUO, showed a sensitivity of 84% (95% confidence interval (CI) 0.79-0.89), specificity of 63% (95% CI 0.49-0.75), a positive likelihood ratio of 2.3 (95% CI 1.5-3.4), and a negative likelihood of 0.25 (95% CI 0.16-0.38) Bharucha et al. showed that the diagnostic yield of PET-CT for malignancy was 95.5% . The PET-CT showed a hypermetabolic soft tissue mass in the sigmoid colon.

復發性發熱的原因

“人類只有三個大敵人：發燒、饑荒和戰爭；其中，迄今為止最嚴重、最可怕的是發燒”（威廉·奧斯勒，1896）。

- 發熱仍然是最常見的臨床表現之一。全面的病史採集、體格檢查和病情檢查對於確診至關重要。此案例報告反映了FUO隨時間的變化情況。傳染性疾病因呈下降趨勢。執業臨床醫生應高度懷疑，以排除復發性發熱的潛在惡性腫瘤，即使將其作為孤立的首發癥狀。

發燒原因不明時除了考慮感染之外潛在性的惡性腫瘤也是一個重要的原因

Neoplastic fever 是因為有abscess.

備註:Case 2,案例取材自2023年的報告

- Mohamad El Labban,¹ Ibtisam Rauf,² Mikael Mir,³ Zhaohui Jin,⁴ and Syed Anjum Khan⁵
- Fever As the Exclusive Presenting Symptom in a Case of Colon Cancer
- Case Reports Cureus. 2023 Sep 28;15(9):e46120.

Case 3,

- A 46-year-old male who presented with approximately two to three weeks of high-grade fever, fatigue, dry cough, and mild throat pain without a sore throat or difficulty swallowing. Although his cough improved symptomatically with over-the-counter cough syrup, he had daily fevers despite antipyretics. Additionally, he had received a course of oral levofloxacin through his primary care physician, for a presumptive upper respiratory tract infection. Otherwise, he was not on any medications upon presentation.
- 46 歲男性的病例，他出現大約 2-3 周的癥狀:高熱、疲勞、乾咳和輕度喉嚨痛，但無喉嚨痛或吞咽困難。雖然服用自行購買止咳糖漿后咳嗽癥狀有所改善，但儘管服用了退熱藥，他每天都會發燒。此外，他還通過基層保健醫生接受了一療程的口服左氧氟沙星(Levofloxacin)治療，用於推定的上呼吸道感染。否則，他在就診時沒有服用任何其他藥物。他持續發熱，因口服抗生素失敗而來我院就診。

1,發燒病史的兩三周 +呼吸道癥狀+其使用抗生素吃退燒藥,這是常會遇到的案例請問要如何進一步評估跟檢查.

- 他否認有任何胃腸道、泌尿生殖道、肌肉骨骼或皮膚癥狀。
生命體徵:體溫 102.8°F 和脈搏每分鐘 121 次
- 呼吸頻率和血壓在正常範圍內，表明血流動力學穩定。除頸前部觸診有輕度壓痛外，體格檢查和常規實驗室檢查無明顯異常。

好好詢問過去病史:有無甲狀腺疾病, 有無長達一周的高燒, 有無糖尿病----
病人敘述都沒有這一些問題.
發燒是最近兩三周的事.
有家庭醫師,過去很少看病.
記憶中也沒有一些檢驗數據

- 肝功能檢查的結果

ALT	122	114	U/L	7-40
AST的	82	58	U/L	15-40
阿爾克磷	120	113	U/L	45-117

-
-
-
-
-
-
-

	2022.04.08	2022.04.10
ALT	122	114
AST	82	58
Alkaline phosphatase:	120	113

-

實驗室（日期：2022 年 4 月 8 日）	結果
尿培養	陰性
血培養 x2	陰性
流感/呼吸道合胞病毒聚合酶鏈反應	陰性
通過PCR檢測呼吸道病原體檢測	陰性
肝炎面板hepatitis profile	非反應性

自身免疫性疾病進行的各種測試

2022.04.08 2022.04.12 2022.04.13

紅細胞沉降率 (ESR)	62	NA	129	0-22 毫米/小時
CRP (/l)	89.30	NA 不適用	54.10	8-10毫克/升
ANA	NA	(-)	NA	(-)
RF Qnt : 類風濕因數定量	NA	>14	NA	< 15 IU/

甲狀腺功能檢查

■ 甲狀腺功能檢查



2022.04.12

2022.04.13

2022.04.14

3 months later

促甲狀腺
激素
(TSH)

NA

<0.01

0.02

2.8

0.5-5.0 毫
IU/升

T4 free

2.93

3.05

NA

8.3

5.0-12.0
微克/分升

T3 free

NA

8.3

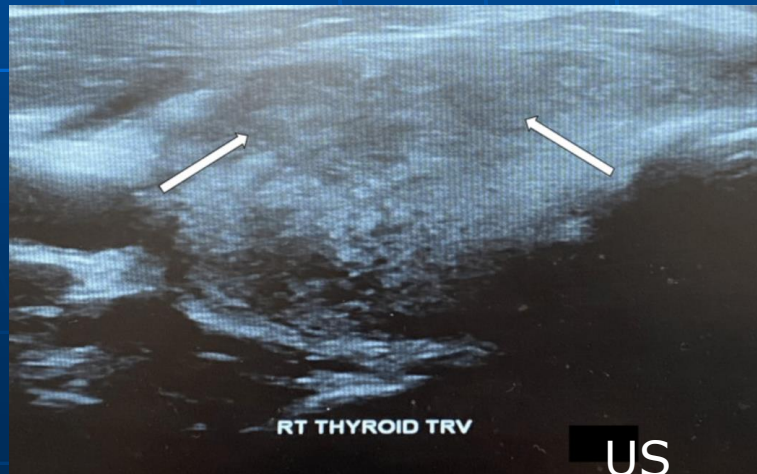
8.0

3.1

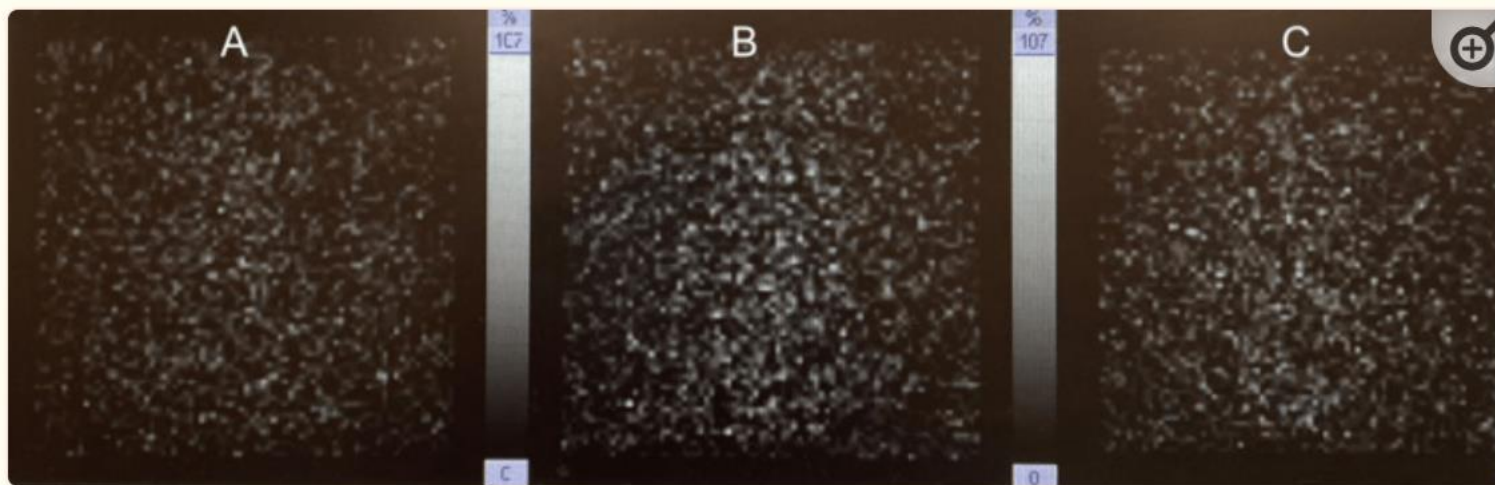
2.3-4.2皮
克/毫升

Thyroid Imaging studies

Date	Type of study	Impression	Reference range
April 13, 2022	CT soft tissues neck without contrast	Heterogeneous prominent thyroid gland, suggestive of subacute thyroiditis	N/A
April 14, 2022	US thyroid	Large solid heterogeneous bilateral thyroid nodules	N/A
April 19, 2022	RAIU thyroid scan	Markedly diminished, thyroid uptake values at 4 h and 24 h (range: 4 h uptake: 0.8%; 24 h uptake: 0.2%)	3-16% at 4 h; 8-25% at 24 h



Radioactive iodine uptake,



Radioactive Iodine uptake scan used to diagnose thyroid problems.

The images show (A) radioactive iodine uptake at 0 h, (B) radioactive iodine uptake at 4 h, and (C) radioactive iodine uptake at 24 h.

4 小時和 24 小時甲狀腺攝取值明顯降低
4 小時攝取：0.8%； 24 小時攝取：0.2%
Normal range：4 小時 3-16%； 24 小時時為 8-25%
晚期亞急性甲狀腺炎。

- 他開始口服潑尼松，由內分泌學家緩慢減量。患者在開始治療后不久就出現了發熱和心動過速，在三個月的隨訪中，他報告說，隨著甲狀腺激素水準的正常化，他的總體癥狀有了顯著改善。

第三例的答案:亞急性甲狀腺炎

- 亞急性甲狀腺炎是一種炎症性疾病，可表現為多種臨床表現。在大多數患者中，頸部疼痛、明顯的甲狀腺壓痛和甲狀腺腫等臨床表現足以診斷。雖然它通常與甲狀腺功能亢進症或甲狀腺功能減退症的癥狀有關，但從根本上說，它是一種臨床診斷。當臨床表現不明顯或不尋常時，臨床診斷這種疾病具有挑戰性。它也可以表現為孤立性持續發熱，類似於 **FUO**。甲狀腺功能亢進症是一過性的，持續 2 至 8 周，隨後可能出現一段時間的短暫性甲狀腺功能減退症，通常無癥狀、顯性或亞臨床甲狀腺功能減退症。在鑒別診斷 **FUO** 時考慮亞急性甲狀腺炎的重要性，特別是當存在相關癥狀時，例如心動過速、疲勞和甲狀腺壓痛。及時識別和適當處理亞急性甲狀腺炎可以緩解癥狀，並避免不必要的診斷性檢查和治療。

Conclusion

- 在FUO鑑別診斷中應考慮亞急性甲狀腺炎，特別是當伴有可觸及的甚至輕微的壓痛的甲狀腺和伴有全身癥狀的不明原因的心動過速時。綜合評估、相關醫生的合作、及時和適當的實驗室工作以及與先前實驗室的比較（如果有），尤其是甲狀腺功能檢查和影像學檢查，對於確定診斷至關重要。甲狀腺炎的早期識別和治療可以帶來良好的結果，並避免不必要的檢查。有必要進一步研究，以增強我們對亞急性甲狀腺炎、上呼吸道病毒性疾病和 FUO 之間關係的理解，這反過來將有助於改進診斷方法和管理策略。

XX

- Clinical presentations at admission.
 - Hypertrophic bright red plaques were seen in the neck-chest-back area, which had partially merged together.
- Table 1 DNA testing from bone marrow puncture
- Serological tests for differential diagnosis. Serological test Items Infectious diseases Blood culture, midstream urine culture, influenza A + B antigen, COVID-19 nucleic acid test, human immunodeficiency virus (HIV) antibody, treponema pallidum particle agglutination assay (TPPA), respiratory infection pathogen antibody IgM, respiratory virus nucleic acid test, dengue fever nucleic acid, cytomegalovirus nucleic acid, rubella virus nucleic acid, mycobacterium tuberculosis nucleic acid, brucellosis antigen, toxoplasma gondii nucleic acid, phadiatop test, Widal reaction, Epstein-Barr virus (EBV), G test, GM test, hepatitis A/B/C/D/E, blood malaria parasites, high-throughput pathogen nancies Tumor markers: gastric protease I, gastric protease II, alphafetoprotein (AFP), carbohydrate antigen, cytokeratin 19 fragment, gastrin-releasing peptide precursor, total prostate-specific antigen, free prostate-specific antigen, carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase. Rheumatic diseases Endotoxin, antistreptolysin O (ASO), rheumatoid factor (RF), cyclic citrullinated peptide (CCP), serum immune electrophoresis Endocrine diseases Thyroid function test (TFT)
 - Chen et al. • Medicine (2023) 102:50 www.md-journal.com

X

- also had hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and a liver mass, which was likely a vascular tumor. These imaging studies provided valuable information in ruling out potential diagnoses, such as malignancy or infectious disease.

xxPhysical findings:

- His initial vital signs showed a blood pressure of 138/63 mm Hg, heart rate of 108 beats/minute, a temperature of 36.9 °C, a respiratory rate of 21 breaths/minute, and oxygen saturation of 98% on room air. A shock status or a hypotensive event was not documented throughout the transference. On physical examination, he had no tenderness over the major muscle group and no lymphadenopathy, and his liver and spleen were not palpable. No remarkable asterixis was observed.來診時並無休克的現象,也沒有發燒.

Case 4,

- A female of age 41 came for assessment as she had had a fever (100 to 103 degrees Celsius) for nearly six weeks. Before admission, she had undergone a one-week course of antibiotics without displaying any clinical improvement. The medical history indicated occasional nocturnal hyperhidrosis (night sweats) and loss of weight. For 10 years, she has been experiencing these symptoms, during which she sought advice from various local medical hospitals. While the symptoms would improve temporarily following treatment, they would recur after a few months, prompting her to present with the same complaints once again.

是41歲女性發燒有6個星期曾經使用抗生素一個星期卻毫無效果。
這樣的病史你要怎樣去得到答案,找出發燒的原因

第4例之病史取材自2023年的案例報告

- Suchita Bahurupe ^{1 et al}
- **Liver Tuberculosis Presenting As Fever of Unknown Origin: A Case Report and Imaging Spectrum With a Review of Literature**
- Case Reports Cureus. 2023 Oct 28;15(10):e47889.
- 參考文獻:

Case 4

是41歲女性發燒有6個星期曾經使用抗生素一個星期卻毫無效果。
這樣的病史你要怎樣去得到答案,找出發燒的原因

發燒的概況：什麼樣的時間，發燒時有沒有發冷發熱，發燒到幾度，有沒有用退燒藥，有沒有就醫醫師怎麼說照過X光抽血檢查血液培養都做過嗎？
家中其他的人有同樣的狀況嗎？

有沒有夜間盜汗有沒有體重減輕，
旅遊史？
有沒有接觸到動物，或被蚊蟲叮咬

A: 病史表明偶有夜間多汗症（盜汗）和體重減輕。（最近3個月減輕體重8公斤）10年來，她一直出現盜汗的癥狀，在此期間，她向當地多家醫院尋求建議。雖然癥狀在治療後會暫時改善，但幾個月後會復發，出現同樣的主訴。另外她注意到沒有呼吸道癥狀，痰不多也沒有呼吸困難的現象，過去也沒有特別出現腳部水腫

Physical findings

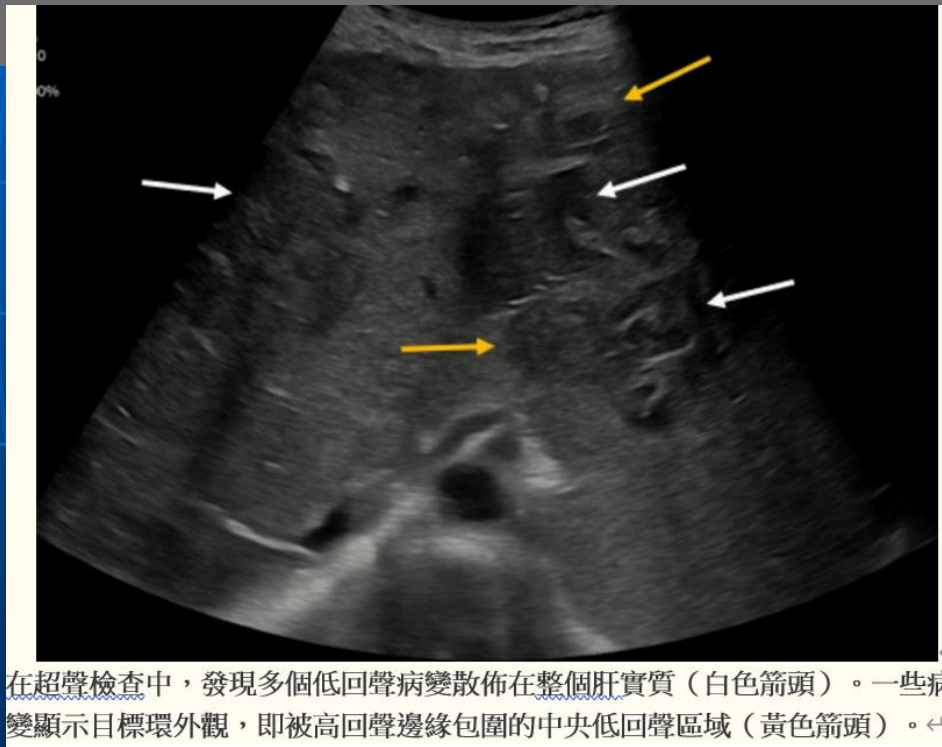
- 體格檢查顯示他身材苗條。(BMI, 19.)
- 肝腫大和脾腫大明顯，
- 但未發現腹水、關節痛或皮膚表現

Laboratory findings

- 實驗室檢查顯示一般血液檢查, 一般生化學檢查都正常, 但, 鹼性磷酸鹽值升高和淋巴細胞計數略有增加。
- 對瘧疾、傷寒和登革熱等其他病原體的檢測也顯示陰性結果。

影像檢查-1, US

- 1. 超聲檢查發現存在許多輪廓分明的低回聲、實心狀圓形區域，大小為 1 至 2 釐米。這些區域瀰漫性分佈在整個肝實質



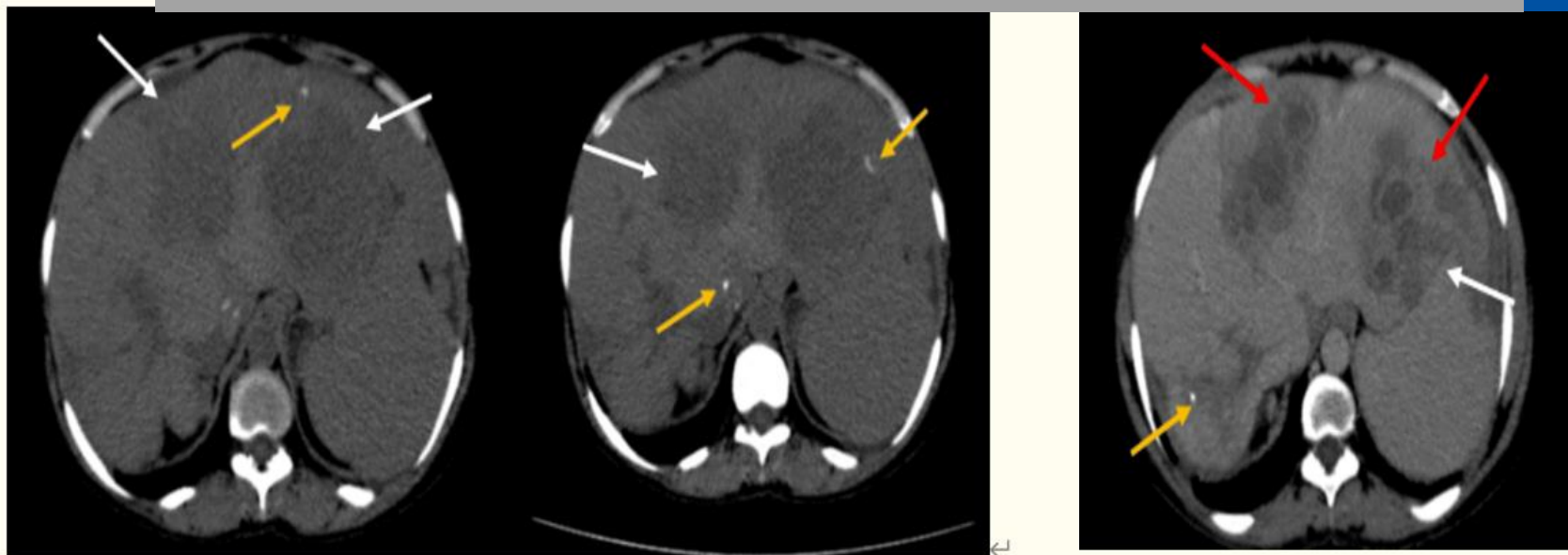
On ultrasound, multiple hypoechoic lesions are noted scattered throughout the liver parenchyma (white arrows). Some lesions show a target ring appearance that is a central hypoechoic area surrounded by hyperechoic rims (yellow arrows).

影像檢查-2, Abdominal CT

腹部 CT 平片成像顯示肝腫大，肝臟內有多個平均大小為 $1.7 \times 1 \text{ cm}$ 的離散圓形病灶，其特徵是低密度衰減。

靜脈注射造影劑后，低衰減病灶在其周邊表現出明顯的造影劑增強。一些病變顯示鈣化

On contrast-enhanced CT, hypodense lesions are noted. Some give rim enhancement (target appearance) (red arrows), while others are not enhanced (white arrows). A few calcific foci are noted (yellow arrow).



在 CT 掃描中，發現多個低密度病變散佈在整個肝實質（白色箭頭）。注意到一些鈣化病灶（黃色箭頭）。↵

這樣的CT變化是甚麼意思,是肝癌嘛?

- Based on the findings we observed in the CT scans, our initial assessment suggested the infectious processes leading to the formation of granulomatous lesions; alternatively, the presence of spread-out metastatic growths that might have originated from a concealed primary tumor could also be attributed. To rule out a differential diagnosis, the patient underwent a liver biopsy.初步評估:導致肉芽腫性病變形成的感染過程;或者，也可能歸因於可能起源於隱蔽原發腫瘤的擴散轉移性生長。為排除鑒別診斷，患者行肝活檢。

- 結核病是全球範圍內導致死亡和疾病的重要因素，特別是在熱帶地區。在累及肝臟的結核病病例中，它通常與廣泛的感染有關，導致瀰漫性受累模式，其中肝組織顯示許多微小結節，類似於小米種子。相比之下，在臨床實踐中，僅發生在肝臟的結核病很少見，現有醫學文獻中僅記錄了少數孤立病例和簡要病例。

Hepatic tuberculosis: a multimodality imaging review. Kakkar C, Polnaya AM, Koteswara P, Smiti S, Rajagopal KV, Arora A. *Insights Imaging*. 2015;6:647–658.

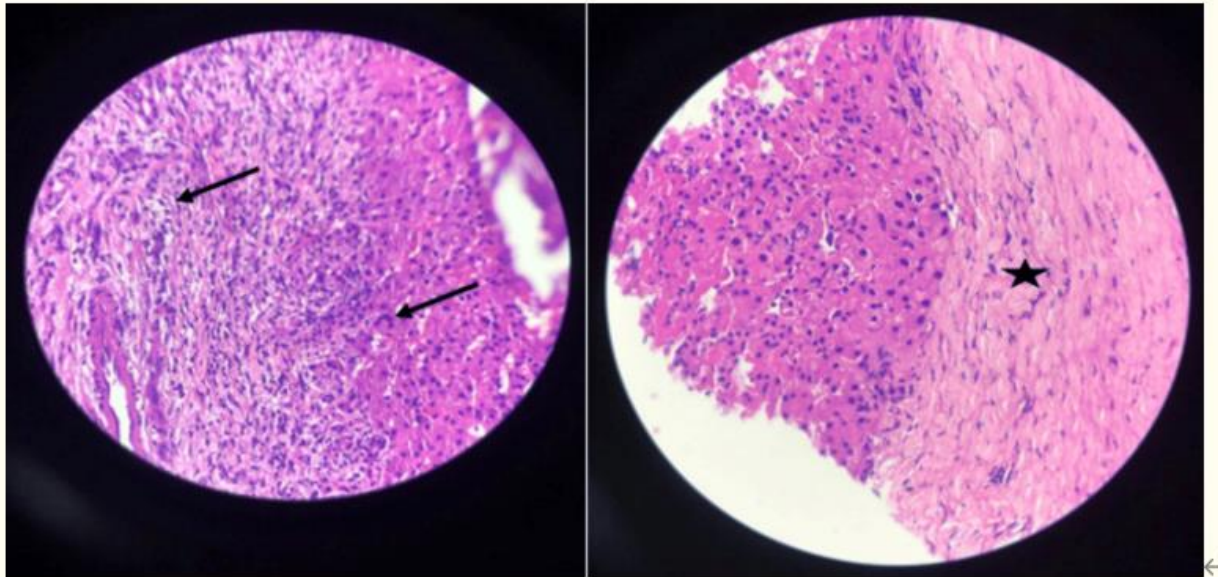
- 肝結核有多種影像學表現，常與腫瘤病變混淆。
- 影像學表現包括粟粒性結核、大結節性結核、血清肝結核和結核性膽管炎
- 併發脾臟、淋巴結或肺部受累是診斷的有用指標。
- 沿膽管的粟粒性鈣化是結核性膽管炎的特徵。
- 通常需要組織學/微生物學確認來確認診斷。

肝結核有多種影像學表現，常與腫瘤病變混淆

第四例的答案: TB in the liver

- Hepatic TB is categorized as follows:
- a) primary acute pulmonary TB with hepatic involvement;
- b) miliary TB;
- c) primary TB of the liver;
- d) tuberculoma (abscess);
- e) chronic pulmonary TB with hepatic involvement; and
- f) tuberculous cholangitis .

Biopsy 結果



Core biopsy histopathological examination of the hepatic lesion reveals giant cell granuloma (black arrows) and extensive caseous necrosis (black asterisks).

第五例

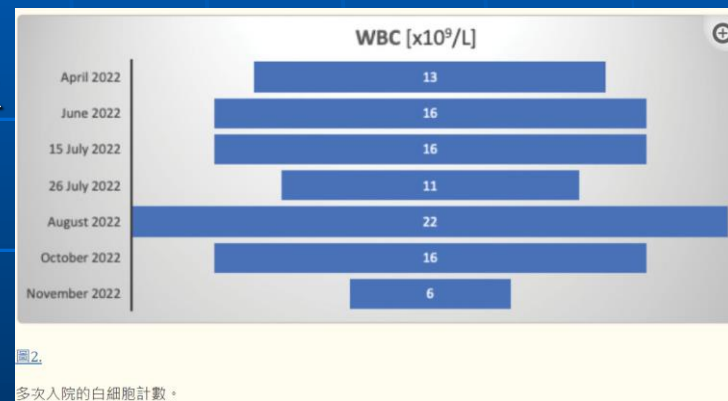
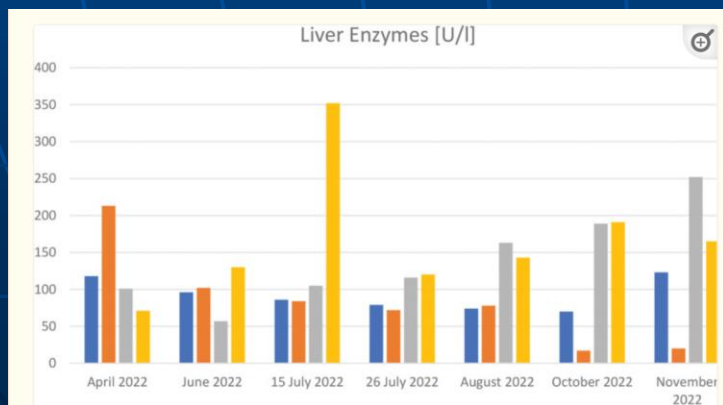
- 一名 28 歲的男性患者被診斷出患有慢性乙型肝炎，因長期發炎而在我們的評估和醫療機構就診，他坐在輪椅上尋求肝病的醫學治療。他訪問的目的是獲得進一步的診斷澄清，並確定最適當的治療方案。
- 患者描述了從 2022 年 3 月開始有進行性下肢無力，持續 7 個月，伴有肌肉和關節疼痛、食慾減退、同時高燒（達到 40°C）和自行消退的斑丘疹性胸疹。病人沒有其他疾病史或既往疾病史，入院時否認有任何家族疾病。病人既不飲酒也不吸煙。

在病史上你還想知道哪一些事情？

肝功能與威型肝炎病毒的檢查結果，甚至於是否已有肝硬化

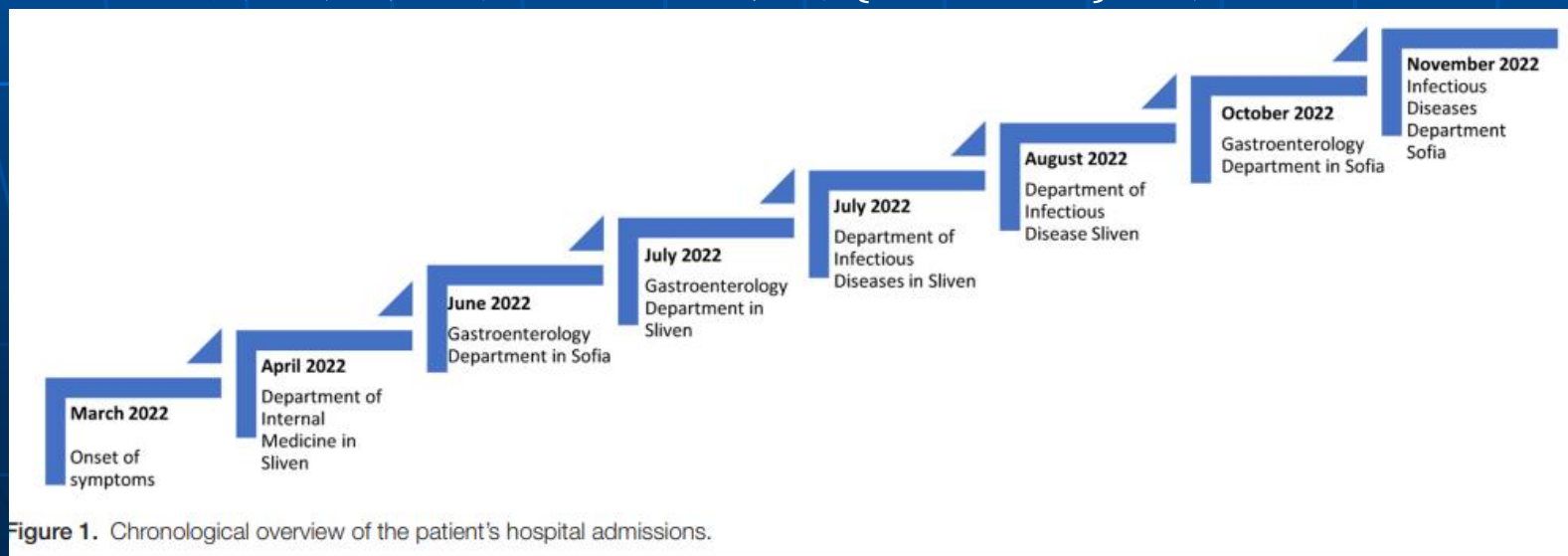
- 2022年4月在斯利文因發燒和虛弱。觀察到肝酶升高，患者被轉診至胃腸病科。
- 2022年6月因肝酶水準升高而被轉診到索菲亞的胃腸病科。HBV-DNA檢測不到，抗丁型肝炎病毒（HDV）抗體陽性。還觀察到白細胞增多和貧血
- 2022年間白血球的檢查結果多在1萬以上

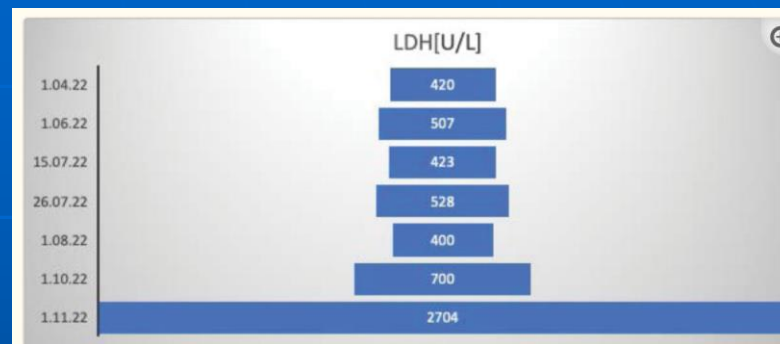
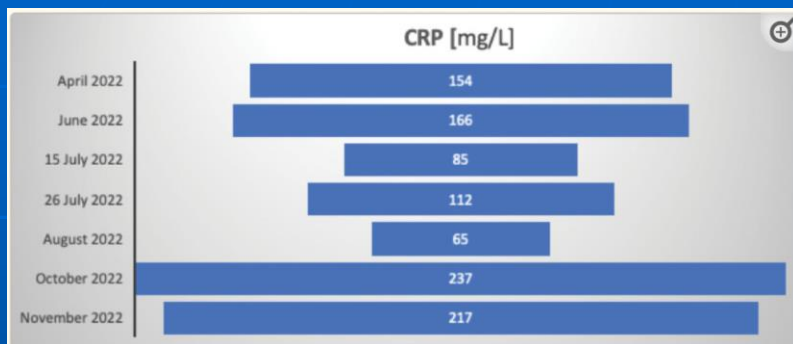
- 2022年間肝指數的變化如表所示，



對以上的檢查結果您做了什麼樣的判斷？

- 2022 年 7 月——斯利文胃腸病科，出現白細胞增多和發熱，並接受了額外的抗生素治療。影像學檢查顯示肝硬化、肝脾腫大和腹水
- 10 月至 11 月在索菲亞：患者病毒載量為 4172 IU/mL，抗 HDV 陽性，HDV RNA 檢測不到。影像學檢查顯示肝硬化、肝脾腫大、腹水、胸腔積液、門靜脈高壓症和 1 級食管靜脈曲張，食管胃十二指腸鏡檢查可見門靜脈胃病。開始用替諾福韋(Tenofovir)治療。





CRP 以及LDH的變化怎麼樣解釋？

在住院期間，觀察到膽汁淤積酶水準（ γ -谷氨醯轉移酶和鹼性磷酸酶）的意外增加。
下一步做什麼檢查呢？

- 腹部超聲檢查，發現新形成的小肝肉芽腫。
- Ziehl-Neelsen 痰液檢測分 3 天進行，還進行了 TB-Spot 檢測。
- 雖然結核病斑點檢測結果尚未公佈，但第一次 Ziehl-Neelsen 檢測結果呈陽性，表明存在結核分枝桿菌。因此，開始了由阿奇黴素、利福平和乙胺丁醇組成的治療方案。然而，在 7 天沒有明顯改善且 TB-Spot 檢測結果呈陰性以及第二次和第三次 Ziehl-Neelsen 檢測后，治療停止了。

- 2023年7月（**原文錯誤應該是2022·07**）在斯利文首次入院。尿培養、痰液分析、*錐形立克次體*、萊姆 IgM 和 IgG 水平檢測結果為陰性。還給予美羅培南和多西環素治療。
- 2022年8月，病人再次入住傳染病科。對患者進行了各種感染檢測，包括 HIV（抗 HIV）、*貝氏柯克斯體*（IgM 和 IgG）、布魯氏菌病（*布魯氏菌屬* IgM 和 IgG）、利什曼病（*嬰兒利什曼原蟲* IgM 和 IgG）和伯氏疏螺旋體（抗伯氏疏螺旋體 IgM 和 IgG）。所有檢測結果均為陰性。開具皮質類固醇、美羅培南和左氧氟沙星（meropenem, and levofloxacin）。經過10天的療程後，患者在5個月內首次出現無發熱（No fever），但幾天後癥狀復發。

- 在斯利文中，懷疑抗核抗體篩查和類風濕因數檢測，並可能存在類風濕性關節炎。
- 2022年10月在索菲亞，病人被診斷為**成人發病的斯蒂爾病**。開始用甲潑尼龍治療，但後來被認為無效。
- 抗 Mi-2 α 、抗 Mi-2 β 、抗 TIF1 γ 、抗 MDA5、抗 NXP2、抗 SAE1、抗 Ku、抗 PM-Scl100、抗 PM-Scl75、抗 Jo1、抗 SRP、抗 PL-7、抗 PL-12、抗 EJ、抗 OJ、抗 Ro 52、C3、C4 和抗 ds DNA，均在參考範圍內。儘管存在關節癥狀，但風濕性疾病最終被排除在診斷之外。

Multiple consultations

■ 血液學—3次

- 2022 年 4 月——患者的貧血可能歸因於慢性炎症和脾功能亢進。
- 2022 年 11 月——血液病理學證據不足，貧血綜合征可能與患者的肝臟疾病和可能的潛在未確診地中海貧血有關。行骨髓環鑽活檢。

■ 心臟病學

- 超聲心動圖檢查：瓣膜或植被無器質性改變的證據;確認存在心包積液

■ 寄生蟲學諮詢

- 它是在肺炎支原體陽性結果後進行的。進行了聚合酶鏈反應測試，確定這是一次交叉反應

索非亞的傳染病重新評估

- 經過6個月的疾病評估后，對潛在的傳染病進行了全面的重新評估。停用皮質類固醇和抗生素。進一步檢測肺炎支原體IgM、肺炎衣原體IgM、貝氏柯克斯體IgG、旋毛蟲IgG、利什曼原蟲IgG和弓蛔蟲IgG，結果為陰性。停藥后第7天，Follow up CT掃描，發現腋窩淋巴結腫大、心包和胸腔積液、肝脾腫大、腹部淋巴腫大。
- 環鑽活檢的結果在手術后14天獲得。免疫形態學結果不允許進行獨立的診斷評估，應在更廣泛的臨床實驗室背景下進行解釋。鑒別診斷 - 慢性骨髓增生性或骨髓增生異常過程的炎症過程/表現的反應性改變。
- 隨後，進行正電子發射斷層掃描-計算機斷層掃描（PET-CT）掃描，然後進行腋窩淋巴結活檢。在最初出現癥狀十個月後，得出最終診斷：PTCL-TFH淋巴瘤。確診后，患者被引導至血液科門診，開始接受CHOEP（環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷和潑尼松）治療方案。
- **PTCL-TFH淋巴瘤**：peripheral T-cell lymphoma-T follicular helper type (PTCL-TFH) lymphoma.

關鍵的檢查 CT->PET->LNB

Second CT scan

Axillary lymphadenopathy, pericardial and pleural effusions, hepatosplenomegaly, and abdominal lymphadenomegaly



PET CT

Generalized lymphadenopathy, bilateral pleural effusions, and small pericardial effusions.



Axillary lymph node biopsy

Peripheral T-cell lymphoma with the TFH phenotype

患者已成功完成 4 輪 CHOEP，耐受性良好，經治療後 PET-CT 掃描驗證反應佳

FOU的原因

成功診斷屬率(91.7%)

- 周等人^[2]據報導，在1641例FUO患者中，有1504例被成功診斷。其中48.69%（799例）為傳染病，其中**肺結核最為常見，占病例的19.50%（320例）**。結締組織病佔病例的19.26%（316例），其中**成人發病的斯蒂爾病**是最常見的亞型，佔89例（5.42%）。腫瘤性疾病占病例的16.94%（278例），其中**淋巴瘤（143例，8.71%）是最常見的癌症類型**。其他疾病佔6.76%（111例），病因不明佔8.35%（137例）。

Guanyu Zhou¹, Ying Zhou¹, Cejun Zhong¹, Hui Ye¹, Zhenzhen Liu¹, Yanbin Liu¹, Guangmin Tang¹, Junyan Qu¹, Xiaoju Lv¹ ⁽¹⁾Center of Infectious Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.

Retrospective analysis of 1,641 cases of classic fever of unknown origin. Ann Trans Med. 2020 Jun;8(11):690.)L1199. L1200

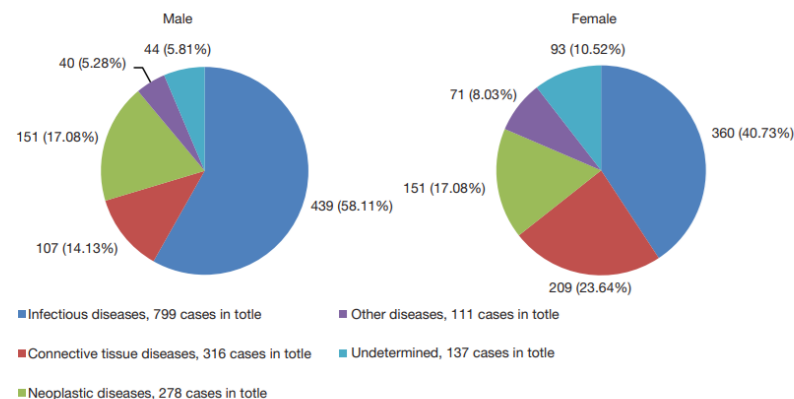


Figure 1 The relationship between the distribution of etiology and gender in patients with fever of unknown origin.

第五例參考的文獻

- Petar I Trifonov¹, Vesselin K Koltchakov¹, Raynichka P Mihaylova-Garnizova², Aleksandar Y Yordanov³, Liliya Sokolova³, Rosen K Nikolov¹, Zahariy A Krastev¹
 - ¹Clinic of Gastroenterology, UMHAT St. Ivan Rilski, Sofia, Bulgaria.
- **Unraveling the mystery of fever of unknown origin: a remarkable journey towards the diagnosis of peripheral T-cell lymphoma-T follicular helper type: A rare case report**
 - Case Reports Medicine (Baltimore). 2024 Jan 19;103(3):e36974. (L1197, L1198)

第六例 Bechet's disease

- 一名36歲男性被轉診至我們處接受FUO評估。患者有復發性疼痛性口腔潰瘍病史，過去1年內發作4次，每次持續約2個月。在過去的6個月裡，他主訴每天發高燒，伴有寒戰和寒戰，據記載約為39.4-40°C。除發熱外，過去6個月還報告了腹部、前臂和大腿反覆出現的紅斑性丘疹膿皰性皮炎以及陰囊和陰莖乾的復發性生殖器潰瘍。在過去的一個月里，他有右下胸痛，咳嗽時加重，與呼吸急促有關，這種急促在一個月內已經發展到甚至在日常活動中出現呼吸急促的程度。過去3天病人有連續咯血病史。他也有體重明顯減輕、盜汗和食慾不振的病史

病史相當複雜.

- 1.口腔潰瘍病史，過去1年內發作4次
- 2.每天發高燒，伴有寒戰和寒戰，據記載約為39.4-40°C有半年之久
- 3.腹部、前臂和大腿反覆出現的紅斑性丘疹膿皰性皮炎以及陰囊和陰莖出現的復發性生殖器潰瘍,也有半年之久.
- 4.最近一個月.右下胸痛，咳嗽時加重，與呼吸急促
- 5.過去3天病人有連續咯血病史。他也有體重明顯減輕、盜汗和食慾不振的病史

請問病史上還想知道哪一些事？

病史相當複雜。

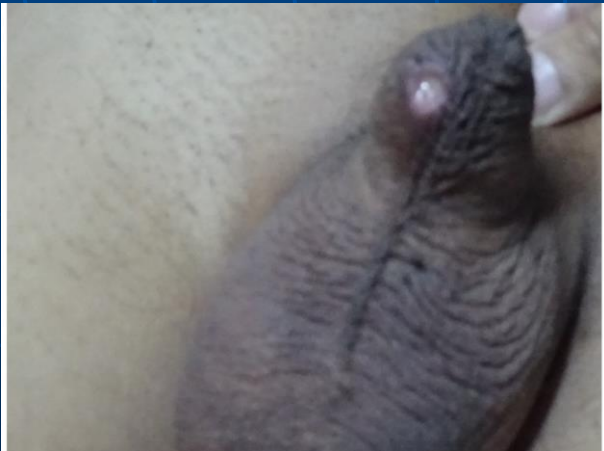
1. 口腔潰瘍病史，過去1年內發作4次
2. 每天發高燒，伴有寒戰和寒戰，據記載約為 39.4-40°C有半年之久
3. 腹部、前臂和大腿反覆出現的紅斑性丘疹膿皰性皮疹以及陰囊和陰莖出現的復發性生殖器潰瘍，也有半年之久。
4. 最近一個月，右下胸痛，咳嗽時加重，與呼吸急促
5. 過去3天病人有連續咯血病史。他也有體重明顯減輕、盜汗和食慾不振的病史

請問病史上還想知道哪一些事？

- **Past history**：既往無關節痛、腹痛、腹瀉或混血便、淋巴結腫大、近期高血壓、少尿、血尿、足部水腫或眶周水腫、感覺改變、頭痛、卒中和血栓形成的病史。
- **FH**：沒有卒中家族史提示高凝狀態。
- **Personal history**：多年來，他一直保持著穩定的一夫一妻制關係。他過去沒有接受過輸血，也從未濫用過靜脈注射藥物。
- 無結核病接觸史。

PE: 注意Genital ulcer

- 檢查時脈率為90/min，右上肢血壓為126/70mmHg，呼吸頻率為22/min。
- 一般體格檢查顯示嚴重**面色蒼白**，舌頰有口腔潰瘍，小，0.5×0.5釐米，底部乾淨。
- 生殖器潰瘍: 在Penis 腹面上有2×2釐米的長度，有紅斑邊緣，並顯示出癒合的跡象，底部有健康的肉芽組織。背部和腹部有色素沉著過度的斑疹，提示皮疹已癒合。
- 其餘的一般體格檢查和全身檢查均無明顯異常。



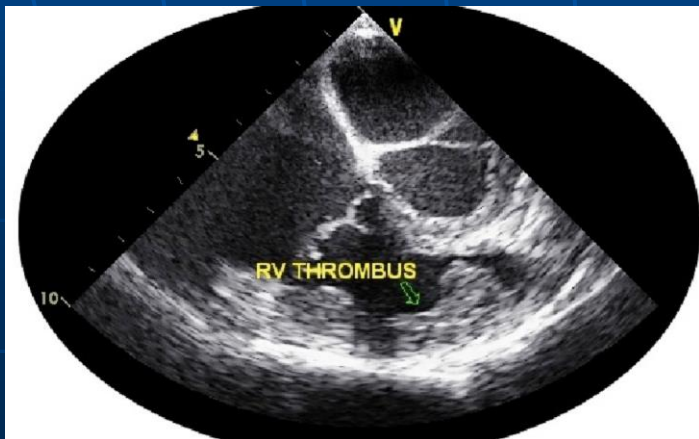
Laboratory findings

- 血液學檢查顯示正常細胞大小性貧血（血紅蛋白 8.7 g/dL）
- 白細胞總數為 $10,200/\text{mm}^3$ （中性粒細胞72%，淋巴細胞28%），血小板計數為 $327000/\text{mm}^3$ 、
- 腎臟正常（血尿素 16 mg/dL、血清肌酐 1 mg/dL）
- 肝功能檢查（膽紅素 0.5 mg/dL、天冬氨酸轉氨酶 37 U/L、丙氨酸轉氨酶 28 U/L、鹼性磷酸酶 155 U/L、
- 血清蛋白 6.7 g/dL 和血清白蛋白 3.6 g/dL）。
- 急性期反應物顯著升高：
 - （Westergren 方法的 ESR 70 mm/hr，
 - C 反應蛋白 9.25 mg/dL，正常 $<0.6 \text{ mg/dL}$ ）。

這樣的檢查結果你認為要想什麼樣的問題？

Echocardiogram (+)

- 胸部和腹部計算機斷層掃描（CT）顯示右側胸膜腔積液輕微，輕度肝脾腫大和遠端迴腸和盲腸增厚。
- HBsAg、抗HCV和HIV-ELISA的血清學檢查結果為陰性。
- 三次血培養未發現任何微生物。
- 二維經胸和經食管超聲心動圖（[圖2](#)）顯示右心室有血栓，基底寬闊，從三尖瓣延伸至肺動脈瓣。
- Mantoux（10 TU）和病理試驗呈陰性。
- CT肺血管造影見咯血，發現多發外周肺動脈血栓。



食管中段經食管超聲心動圖（TOE）圖像（短軸）顯示右心室（RV）血栓（箭頭標記）沿右心室遊離壁，從三尖瓣正下方延伸到肺動脈瓣下方的右心室流出。

- Genital ulcers caused by Behçet's disease are not contagious and cannot be spread through sexual intercourse.



FIGURE 3: Relapse of vaginal ulcer at 28 weeks of gestation.

位於陰道的白塞病生殖器潰瘍可能沒有疼痛，因此難以評估。
Genital Ulcer of Behcet Disease Localized in the Vagina
May Lack Pain, Making It Difficult to Assess
Soichiro Obata, Koji Kobayashi, Misaki Toda, et al
Case Reports in Rheumatolog, 2019.

A 43-year-old woman diagnosed with Behcet disease,
The vaginal ulcer healed at 29 weeks of gestation. No recurrence of the vaginal
ulcer and other symptoms of Behcet disease were seen on subsequent follow-
up examination at 1 month after delivery.

Dx. 依據

- 口以及生殖器潰瘍、皮膚病變和血管表現，因此得分為6分，符合ICBD的BD分類標準），因此被診斷為BD。

The skin in Behçet's disease: Mucocutaneous findings and differential

Diagnosis Seçil Vural, Ayşe Boyvat JEADV Clinical Practice

First published: 14 February 2022



FIGURE 1 Multiple minor aphthous lesions located on the buccal mucosa



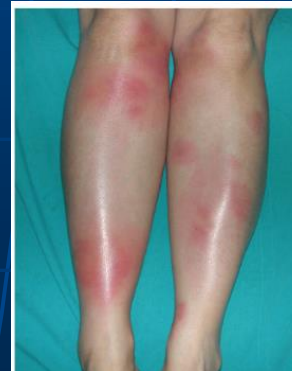
FIGURE 3 Two aphthous genital ulcers on the scrotum



FIGURE 4 Multiple aphthous lesions on the vulva



FIGURE 7 Papulopustular lesions on hands



- <erythema nodosum

Course and treatment

- 確定診斷: 輕度胸腔積液 [4] 和類似於克羅恩病 [5] 的腸增厚在 BD 中得到了很好的描述，因此歸因於原發性疾病。鑒於他在就診前已經過廣泛評估，儘管之前多次就診和入院，但未發現發熱原因，因此他被標記為FUO，隨後被確定為心肺動脈血栓[6]。
- 治療: 他開始服用秋水仙鹼、1 mg/kg 潑尼松龍和阿司匹林，並給予第 1 劑環磷醯胺cyclophosphamide（他計劃每月服用 6 劑環磷醯胺，750 mg/m²）。通過治療，他的所有癥狀在一周內得到改善，出院情況穩定。一個月後，通過電話聯繫他時沒有癥狀，應該接種第二劑環磷醯胺。

FOU due to Bechet disease

- 一項針對 500 名 BS 患者的研究報告稱，22% 的患者報告有發熱病史。研究發現發熱與血管、神經或關節受累密切相關[5]。在我們的患者中，隨後的調查顯示存在心內和肺動脈血栓，這是發燒的原因。

5. Seyahi E., Karaaslan H., Ugurlu S., Yazici H. Fever in Behcet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013;**31**(3, supplement 77):S64–S67. (L1203) (University of Istanbul, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Rheumatology, University of Istanbul, Turkey.)

@ 500 名 Bechet syndrome 包括 94 with familial Mediterranean fever (FMF), 100 with ankylosing spondylitis (AS), and 72 with systemic lupus erythematosus (SLE).
22 % 有發燒.

BD 發生的心內血栓

- BD的心內血栓(Intracardiac thrombosis)形成很少見。2000年對文獻的回顧[7]報導了24例文獻。心內血栓不僅可發生於成人，也可發生於BD患兒。
- 它是一種預後不良的嚴重併發症，常與肺動脈瘤（42%）、肺血栓栓塞（52%）和靜脈血栓形成（56%）相關。
- 在發現心內血栓時，發熱、咯血、呼吸困難和咳嗽是主要癥狀（見於52%、48%、44% 和 20% 的患者）。
- 年輕男性（通常是第三個十年）最常受到影響，右心是最常見的受累部位。由於心內血栓緊密附著在心內膜或心肌上，因此心腔血栓栓塞似乎相對罕見。在一些病例中，肺部異常在給予免疫抑制治療而非抗凝治療后消退[9-11]。因此，**肺血管受累很可能是原位炎症的結果，而不是栓塞的結果**。伴有心內血栓的BD患者通常有明顯的全身癥狀，如發熱，因此很難將其與感染性心內膜炎和心房粘液瘤區分開來。BD中血栓形成的病理機制被認為是內皮細胞缺血或導致血小板聚集的破壞[12]。也有抗血栓組織纖溶酶原啟動劑從血管中釋放減少的報導[13]。

Intracardiac thrombus in BD

- Mogulkoc N., Burgess M. I., Bishop P. W. Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review. *Chest*. 2000;**118**(2):479–487.
- **Abstract**
- **Background:** Intracardiac thrombus formation is a rare but serious complication of Behçet's disease. We aimed to review the clinical and pathologic correlates of cardiac thrombus formation in the context of Behçet's disease.
- **Methods and results:** A comprehensive search of the medical literature was conducted using MEDLINE including bibliographies of all selected articles. Although the disease has a unique geographic distribution, being most common in the population of the ancient Silk Route, cases complicated by intracardiac thrombus have mostly originated from the Mediterranean basin and the Middle East. Young men appear to be most at risk, with the right heart the most frequent site of involvement. The first symptoms and signs of the disease frequently precede systemic organ manifestations. In those cases in which intracardiac thrombus occurs, it is apparent in more than half of cases on first recognition of the disease.
- **Conclusion:** A diagnosis of Behçet's disease should be considered if a patient presents with a mass in the right-sided cardiac chambers, even in the absence of the characteristic clinical features of the condition. This is particularly applicable if the patient is a young man from the Mediterranean basin or the Middle East.
- **24 cases in the literature.**

- 心內血栓的治療尚不清楚。一些患者已經接受了手術治療，並清除了血栓。在文獻發表的少數病例中，接受藥物治療的患者往往比接受手術治療的患者效果更好[14]。大多數患者已接受秋水仙鹼和類固醇治療。有些已經用環磷醯胺治療，並顯示出良好的反應。心血栓患者的抗凝治療是有爭議的，因為這些血栓栓塞的幾率很低，在存在肺動脈瘤的情況下出血的風險很高，這可能危及生命。通常，僅通過免疫抑制聯合或不聯合抗血小板藥物即可發現血栓消退[7]。我們的患者對類固醇、環磷醯胺和阿司匹林治療有反應，未進行抗凝治療。

第七例FOU,也可以試著停藥看看

- 一名 39 歲的女性患者被安置在持續監護病房，完全依賴她的日常生活活動，通常是清醒的、對刺激有反應的、不合作的，並有精神運動性激越期。病史包括經皮內鏡胃造瘻術（PEG）和膀胱導管、兒童期智力低下、癲癇、復發性泌尿系統感染。carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (KPC)

Her regular medications were sertraline 100 mg id, valproic acid 500 mg 3 id, quetiapine 100 mg 2 id, quetiapine 50 mg id, risperidone 2 mg 3 id, lorazepam 5 mg id, lorazepam 2,5 mg 2 id, diazepam 5 mg id, haloperidol oral solution, ipratropium/salbutamol 0.5/0.25 mg id, budesonide 200 mcg 2 id, acetylcysteine 600 mg id, baclofen 10 mg 3 id, lactulose id, ferrous sulfate 329.7 mg id and transdermal fentanyl 12.5 mcg/h. 近期沒有近期劑量變化史、過量用藥證據或新藥的引入史。沒有已知的藥物過敏。

病人因呼吸困難和血氧飽和度下降（環境空氣82%）被送往急診

- 您怎麼思考發病的原因.**History**方面還要知道一些什麼又怎麼處理？

- 有無其他癥狀（如咳嗽、入院時發熱、鼻塞/流涕），
- 另外20天前進行了痰培養，分離出奇異變形桿菌美羅培南敏感。
(*Proteus mirabilis* meropenem-sensible)
- 體格檢查顯示，患者虛脫，無合作，皮膚黏膜蒼白，有PEG和膀胱導管，下肢無凹陷性水腫。她的血壓為88/61 mmHg，肺部聽診伴右底部呼吸聲減少(decreased vesicular murmur at the right base)，心臟聽診無改變。
- 進行了血液分析、尿液篩查和動脈血氣分析，沒有分析變化。
- 胸部 X 線檢查伴雙側肺門輕微增強bilateral hilar enhancement.
- 血培養，無細菌生長

- 病人被送入醫院接受氧療，推測患有奇異變形桿菌引起的呼吸道感染。開始用阿莫西林-克拉維酸(amoxicillin-clavulanic acid)治療。
- 在第2天，患者開始出現發熱高峰（39-40℃），伴有精神運動性激越(psychomotor agitation)和血流動力學不穩定。這需要使用外周降溫和退熱藥來控制發燒。沒有明顯改變。然而，由於與血流動力學不穩定相關的快速惡化，決定改變抗生素治療，開始美羅培南(meropenem)。

- 在第 4 天，儘管服用了退熱藥，但發燒高峰（4-4 小時）持續存在，炎症參數沒有升高。血液分析顯示白細胞 $7.10 \times 10^9/L$ ，分段中性粒細胞 79.3%，血紅蛋白 11.5 g/dL，鈉 136 mmol/L，鉀 4.2 mmol/L，氯化物 101.8 mmol/L，尿素 30 mg/dL，肌酐 0.2 mg/dL，活性 C 蛋白 (CRP) 1.0 mg/dL 和 CK 2,500 U/L。由於患者的腰椎不穩定和骨骼畸形，無法進行腰椎穿刺。當時，患者出現膿性外觀的痰液，並進行了微生物學檢查。開始使用萬古黴素和氟康唑以擴大微生物覆蓋率。

- NMS被懷疑,所有抗精神病藥物、鎮靜藥物和抗生素治療均被暫停。24 小時後，患者臨床表現良好，伴有持續性發熱，這表明該綜合征是最可能的診斷。隨著患者變不必要附加氧，氧療逐漸停止。
- 精神科團隊在事件發生 2 周后恢復並調整了精神科藥物，僅維持舍曲林 100 mg id、丙戊酸 500 mg 3 id 並停止所有其他精神科藥物（喹硫平 100 mg 2 id、喹硫平 50 mg id、利培酮 2 mg 3 id、蘿拉西泮 5 mg id、蘿拉西泮 2.5 mg 2 id 和透皮芬太尼 12.5 mcg/h），進展良好，無新的臨床惡化。

- 慢性病和多種藥物的患病率不斷上升，凸顯了對藥物處方的日益增長的需求。同樣重要的是為每位患者實施適當的治療管理，家庭醫生在這項任務中發揮著關鍵作用。在任何多藥患者的鑒別診斷中，尤其是那些同時使用傳統和非典型抗精神病藥物治療的患者，必須考慮NMS的存在，
- 患者在完全停藥后的臨床改善支援了NMS的臨時診斷。

- 同時使用多種藥物，稱為「多葯」，加上影響藥代動力學和藥效學的生理改變，導致不良副作用的可能性增加。
- NMS的診斷基本上是臨床的，需要高度懷疑。治療主要是支持性治療。
- 本病例報告強調了及時和準確診斷NMS的重要性，這對於降低嚴重、長期的發病率和潛在死亡率至關重要。

抗精神病藥物惡性症候群

- Neuroleptic malignant syndrome: A Neuro-Psychiatric Emergency.
- 抗精神病藥物惡性症候群（NMS）是一種危及生命的抗精神病藥物治療併發症。它通常被認為是罕見的。觀察表明，與其高估它的頻率，我們更有可能低估它（Pope et al., 1986）。這是一種罕見但可能致命的疾病，其特徵是四種主要癥狀。這些是**精神狀態改變、肌肉僵硬、體溫過高和自主神經功能障礙**。NMS的診斷通常是一個挑戰，因為幾種醫療狀況會產生類似的癥狀。儘管現在不如過去常見，但由於意識的提高，在接受常規或非典型精神安定藥的易感患者中，它仍然是一個風險。
- 減少危險因素、早期發現疑似病例和及時治療可以顯著降低這種危險疾病的發病率和死亡率。精神病學和其他醫學專業之間的合作可能是成功結果的關鍵。抗精神病藥物惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome, NMS)為最嚴重的副作用之一, 若不及時停藥且給予適當的治療，將可能危及生命。

抗精神病藥物惡性症候群

NMS

- 1. Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a life threatening complication of antipsychotic therapy.
- 2. Its frequency, we are more likely to underestimate it (Pope et al., 1986). It is a rare but potentially fatal disorder characterized by four principal symptoms. These are mental status changes, muscle rigidity, hyperthermia, and autonomic dysfunction.
- 3. It remains a risk in susceptible patients receiving conventional or atypical neuroleptics. **Reducing the risk factors, early recognition of suspected cases, and prompt management can significantly reduce morbidity and mortality of this dangerous condition.**

抗精神病藥物惡性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

- 發生率低(0.02-3%) · 但有致死性風險
 - 1960年代死亡率76%掉到近期10-20%
- 與使用抗精神病藥物相關
- 臨床症狀
 - 意識改變
 - 肌肉僵硬
 - 發燒
 - 自主神經失調



- 1960年代死亡率76%掉到近期10-20%
- 與使用抗精神病藥物相關
- 臨床症狀
 - 意識改變
 - 肌肉僵硬
 - 發燒
 - 自主神經失調

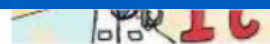
抗精神病藥物

- Aripiprazole
- Clozapine
- Haloperidol
- Olanzapine
- Paliperidone
- Quetiapine
- Risperidone
- Ziprasidone

止吐藥物

- Domperidone
- Metoclopramide
- Prochlorperazine
- Promethazine

通常發生在用藥的前兩周
有可能一個劑量或好幾年後產生
與劑量不一定相關
抗帕金森藥物戒斷



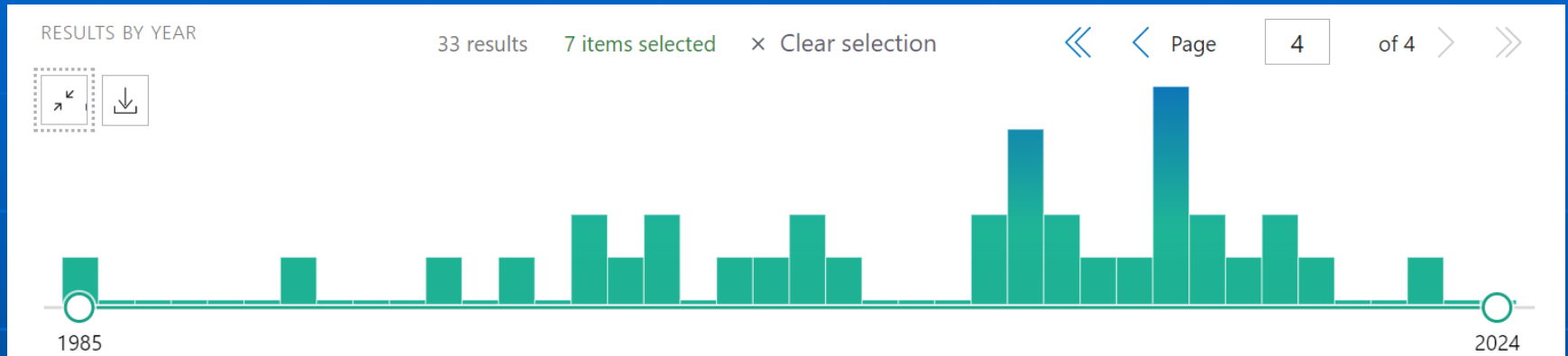
- 原因未明
- 主要認為和在下視丘的dopamine receptor blockade有關
 - 導致高溫和自主神經失調
- 影響nigrostriatal dopamine pathways或直接影響肌肉粒腺體功能
 - 導致肌肉僵硬和顫抖

Management of NMS

- 停用可能藥物
- 支持療法
- CK高，給大量水分和鹼化尿液(sodium bicarbonate): 避免橫紋肌溶解造成之急性腎衰竭
- 退燒: 冰枕等，藥物: acetaminophen/aspirin
- BZD(clonazepam/lorazepam)控制躁動
- 降血壓: clonidine/nitroprusside

Heparin預防DVT

NMS in Taiwan



1985年到2024年臺灣相關的報告多達33篇表示臺灣在這一方面有相當多的經驗 Pub Med. Accessed on 2024.01.31.

或許這與臺灣人愛吃藥, polypharmacy的機率相當的高有關. 2019在臺灣南部的一篇報告就提到有10個案例發生NMS.

L1211. Tzu-Chueh Wang¹, et al **Effect of Pharmacist Intervention on a Population in Taiwan with High Healthcare Utilization and Excessive**

Polypharmacy Intervention	Levodopa	Sulpiride	1	Not Specified	Reduced efficacy in both
	Metoclopramide	Duloxetine	1	Not Specified	Increased risk of extrapyramidal reactions (EPS) and neuroleptic malignant syndrome (NMS)
	Metoclopramide	Imipramine	1	Not Specified	Increased risk of EPS and NMS
	Metoclopramide	Prochlorperazine	2	Not Specified	Increased risk of EPS and NMS
	Metoclopramide	Quetiapine	2	Not Specified	Increased risk of EPS and NMS
	Metoclopramide	Sulpiride	3	Not Specified	Increased risk of EPS and NMS

第七例FOU參考之文獻

- César Ricardo Coimbra de Matos et al When the fever will not stop, stop the pills! A case report, Sao Paulo Med J. 2024; 142(3): e2022401. Published online 2023 Dec 4.
- Raj Velamoor ¹ (Canada) Asian J. Psych 2017 Oct;29:106-109. (L1209)
doi: 10.1016/j.ajp.2017.05.004. Epub 2017 May 4.
**Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric
emergency:
Recognition, prevention, and management**

第八例

- 一名 55 歲男性患者於 2019 年因 FUO 入住 Foligno 醫院（義大利翁布里亞）。患者有主動脈瓣置換術（2009 年）、粘液樣脂肪肉瘤（2011 年）的臨床病史，2016 年診斷為 MGUS (意義未明的單峰丙種球蛋白病 monoclonal gammopathy of undetermined significance 簡稱MGUS))。對升主動脈瓣反流和動脈瘤進行了主動脈瓣置換術。沒有瓣膜功能障礙家族史的報導。
- 間歇性發熱始於 1 個月前，伴有寒戰、盜汗、脾腫大和肌痛。入院時，患者提到了2017年以相同癥狀為特徵的類似FUO發作，醫療團隊尚未發現確定的診斷。患者接受經驗性治療，癥狀消退，然後出院

病人至少有兩次發熱原因不明一次在2017一次在2019請問在這種情形下你至少還要了解病史上哪一些狀況？

History taking 重點

- 1. 工作上有無機會接觸到一些動物
- 2. 是否有免疫力下降的狀況如糖尿病或使用免疫抑制類藥物.
- 3. 病人是做什麼工作.
- 4. 之前(2017)醫師怎麼認定發燒的原因,最好是找到原始病歷資料

2019年，新發作的 FUO，血液和尿培養陰性，醫務人員開始了teicoplanin (600 mg per day)（每天 600 毫克）和 meropenem美羅培南（1 克/提）的新經驗性治療。病人臨床惡化，被轉入佩魯賈醫院（義大利翁布里亞）。

血液培養尿液培養都是陰性結果但是發燒不退所以使用經驗性的療法

Laboratory findings

- 實驗室檢查結果顯示貧血、Neutrophils減少、紅細胞沉降率（ESR）升高、多克隆性高丙種球蛋白血症和血小板減少症。
- C反應蛋白（CRP）和降鈣素原（PCT）中度升高。此外，還測量了自身抗體、類風濕因數（RF）測試以及補體成分 C3 和 C4。
- 抗核自身抗體（ANA）titer 為1：160，RF水準為219.1 UI/ml，C3略有降低（73 mg/dL）。由於文獻中已經描述，在具有細菌或病毒感染的非自身免疫個體中經常檢測到針對 ANA 的高 Abs 滴度（10），因此考慮了感染性原因

Laboratory measurement	Result	Normal range
White blood cells	2.89*	3.60–9.60
Red blood cells	3.99*	4.30–5.80
Hemoglobin	10.0*	13.0–17.0
Hematocrit	30.4*	38.0–52.0
MCV	76.2*	82.0–97.0
MCH	25.1*	27.0–33.0
MCHC	32.9	32.0–36.0
RDW	15.6*	11.6–14.5
Platelets	112*	140–440
MPV	11.1	8.0–13.0
Lymphocytes	29.4	20.5–51.5
Monocyte	7.3	1.0–10.0
Neutrophils	62.7	42.0–75.0

ESR: 64

CRP: 1.4

ANA : 1:160 (+)

Rheumatoid factor test 219.1*

EBV (+)

- 再次進行血液和尿液培養檢測，但結果仍為陰性。
- 通過血清學分析。*嗜肺軍團菌*、*梅毒螺旋體*、*柯薩奇病毒* 甲型和乙型、*細小病毒 B19*、*利什曼原蟲屬*、*弓形蟲*、*HIV* 以及乙型和丙型肝炎檢測呈陰性。
- EB 病毒（EBV）血清學檢查顯示既往感染，
- peripheral blood molecular testing indicated **potential EBV reactivation** as 3,359 DNA copies/mL were detected.

- 懷疑主動脈瓣protheses感染，進行經胸超聲心動圖、經食管超聲和胸部造影劑計算機斷層掃描（CT）和正電子發射斷層掃描-計算機斷層掃描（PET-CT）。經胸超聲心動圖未顯示贅生物 vegetation 或瓣膜功能障礙。
- 經食管心動圖檢測到左心室流出道中存在大量漂浮的 numerous floating prosthetic strands 人工植體碎片。No vegetation。檢測到多餘、增厚、輕度脫垂的二尖瓣瓣，伴有輕度反流。未發現瓣膜贅生物或心包積液的證據。CT顯示升主動脈機械人工植體。

- PET-CT顯示與主動脈周圍炎相符的圖片。脾髓質的強烈攝取(uptake)（圖1A）和升主動脈水準的周圍prostheses攝取（圖1B），與反應性感染性疾病和/或血液病相符。

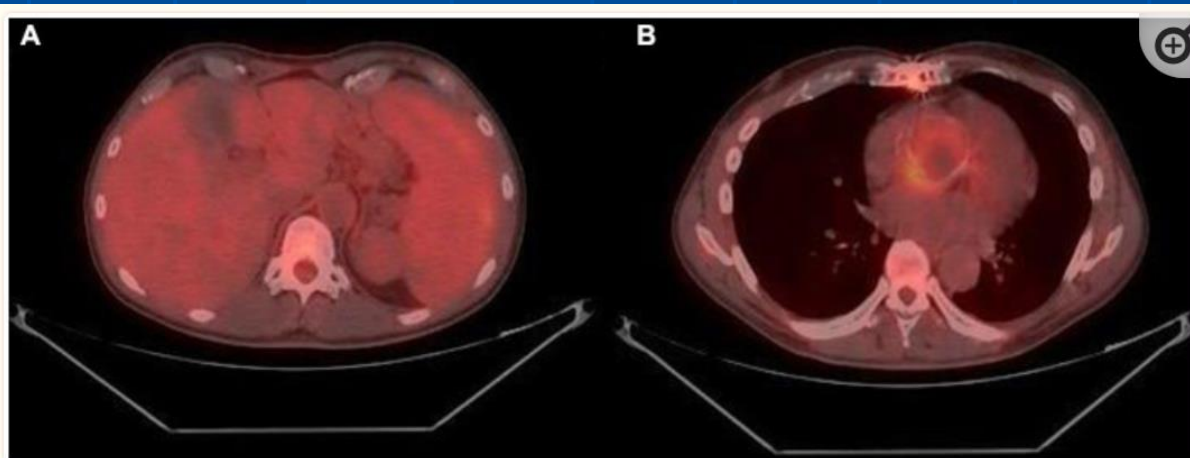


圖1

PET-CT結果：脾髓質（A）和升主動脈（B）。

進行骨髓活檢（BMB）

- BMB的組織學報告證實了與先前診斷MGUS相關的病理表現。此外，BMB強調了上皮樣微肉芽腫的存在，這些小肉芽腫與貝氏衣原體感染中常見的形成相容。自身免疫實驗室結果可以支援這一假設，因為在慢性 Q 熱中經常發現高水準的 RF 和 ANA（11）
- 檢測到免疫球蛋白 G 和 M 的高滴度，均對抗貝氏梭菌的抗 I 期和 II 期（I 期 IgM 3,200、II 期 IgM 800、I 期 IgG 3,200 和 II 期 IgG 3,200）。。

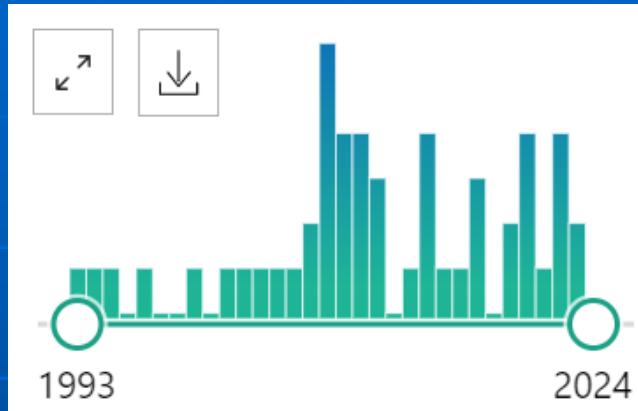
- 根據一項主要放射學標準（PT-CT 中示蹤劑對血管假體的特異性攝取）和三項次要標準（體溫 > 38.5°C、貝氏衣原體 I 期 IgG ≥ 800 和 < 6,400 的血清學檢查以及易感血管疾病）（12），證實了慢性 Q 熱的懷疑。出於這個原因。

Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al.. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev.* (2017) 30:115–90. doi: 10.1128/CMR.00045-16

Q fever

貝氏柯克斯體是一種細胞內革蘭氏陰性菌，引起人畜共患感染，稱為 Q 熱。由於 Q 熱很少是法定報告疾病，因此在大多數國家無法評估人類 Q 熱的發病率。然而，目前的流行病學研究表明，在許多國家，包括法國、英國、義大利、西班牙、德國、以色列、希臘和加拿大（新斯科舍省），以及許多 Q 熱流行但由於疾病監測不力而未被識別的國家，Q 熱應被視為公共衛生問題（1）

Q fever in Taiwan



First case report in Taiwan, 1993
Many reports in the recent 30 cases.
Cases increased in the past.
Sero-positive rate among the risk groups may be up to 26.3 %.

1. Reports, J Formos Med Assoc. 1993 Oct;92(10):917-9. (L1219)

Acute Q fever: first case report in Taiwan

J H Wang¹, Y H Wang, D L Cheng, Y C Liu, M Y Yen, Y S Chen

2. Zoonoses Public Health. 2010 Dec;57(7-8):e95-101. (L1217)

Identification of risk factors of *Coxiella burnetii* (Q fever) in veterinary-associated populations in southern Taiwan

C-C Chang¹, P-S Lin, M-Y Hou et al

Q fever in Taiwan

- 自96年10月15日生效。茲將「Q熱」列為「傳染病防治法」規定之第四類傳染病。
- Q熱是貝氏考克斯菌（*Coxiella burnetii*）所引起之人畜共通傳染病（zoonosis），可分為急性Q熱及慢性Q熱。動物感染Q熱通常沒有症狀，但可能會造成懷孕的動物流產、死產或不孕；這些動物的胎盤組織、羊水、死胎及子宮排出物等含有大量的病原體，若未妥善處理且隨意掩埋，即可能污染環境而成為人類感染Q熱的重要感染源。
- 獸醫、毛皮業者、農場員工、屠宰場員工、畜牧業者及相關研究人員等，尤其是經常接觸牲畜（山羊、綿羊、牛隻等）的工作者，為Q熱的高危險群。
- 2023一年中共有四例報告 (TCDC統計)

第九例(虛假做作的發燒癥狀)

「Munchausen syndrome」或「Factitious disorder」

結果 2例患者均為青年女性，以發燒為主訴，不斷接受各種檢查，住院期間醫護人員直接或間接發現了患者偽造發燒的證據，從而診斷孟喬森症候群。國內共通報了4例孟喬森症候群，其中1例反覆自殘致病，其餘3例扮演病人角色反覆求醫。複習文獻顯示孟喬森症候群患者女性多於男性，47.3%患者有醫療相關訓練經歷，與臨床表現不相吻合的實驗室檢查結果是最常見的診斷依據，僅20.4%患者願意接受精神治療。

結論 孟喬森症候群的主要特徵是患者描述的症狀與體徵、實驗室及輔助檢查結果不相符，臨床醫師應及早發現患者偽造症狀的證據，避免過度檢查及治療帶來的醫源性損傷。

以發燒為主要表現的孟喬森症候群兩例並文獻回顧 梁錦堅,莫穎倩,李艷華,韋秀寧,李謙華,鄭東

Munchausen syndrome manifested as fever:

- 例1 患者女，16歲，因「發燒3週」於2009年11月7日入本院。患者有支氣管氣喘、甲狀腺亢進病史，長期應用甲潑尼龍8 mg/d、孟魯司特10 mg/d以及甲巯咪唑10 mg/d。患者入院3週前於受涼後出現咳嗽、喘息，伴隨發燒，體溫波動於37.7~39.0℃，在當地醫院擬「急性支氣管炎、支氣管氣喘」先後予抗感染、止咳、平喘以及糖皮質激素治療1週，咳嗽、喘息好轉，但仍反覆發燒，體溫波動於38~39℃，多於午後發熱，無畏寒、寒戰，為進一步診治擬「發熱查因」轉入我科。

主要問題：1. Fever 伴隨咳嗽喘息 for 3 weeks. 最近一周咳嗽、喘息好轉，但仍反覆發燒。體溫波動於38~39℃，多於午後發熱，無畏寒、寒戰，
2. 有支氣管氣喘之病史 years ?
3. 甲狀腺機能亢進病史治療中

這樣的病例你要如何處理呢

- 1.患者起病以來無頭暈、頭痛、噴射樣嘔吐，無腹痛、腹瀉，無頻尿、尿急、尿痛，無遊走性關節腫痛。
- 2.身體檢查：體溫 38.2°C ，脈搏83次/分，呼吸20次/分，血壓120/76 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神智清晰，對答切題，各表淺淋巴結未觸及。頸軟，雙側甲狀腺無腫大，頸靜脈無充盈怒張。雙肺呼吸音粗，未聞及乾、濕囉音。
- 心率83次/分。腹壁可見紫紋，腹軟，未捫及異常包塊，無壓痛、反跳痛，肝、脾肋下未捫及，肝、腎區無叩擊痛，腸鳴音正常。生理反射存在，病理反射及腦膜刺激徵陰性

臨床上不像甲狀腺機能過高

抽血以及結核菌檢查/黴菌檢查等

- 實驗室及輔助檢查：血、尿、糞常規及血液生化全套均正常。從感染、結締組織疾病、內分泌疾病、腫瘤等方面篩檢發燒原因。患者因支氣管氣喘反覆發作而長期應用糖皮質激素，故行血、骨髓及咽拭子**細菌培養**排除細菌感染，
- 行PPD、胸部CT、痰塗片找抗酸桿菌、痰結核菌DNA PCR、痰結核菌培養及腸鏡等檢查排除結核感染，
- 行痰塗片找真菌菌絲、痰真菌培養、血真菌1, 3- β -D葡聚醣檢測、血真菌培養等檢查排除真菌感染，上述檢查結果均未見異常。
- 肥達試驗、外斐試驗、B型病毒性肝炎相關抗原及抗體、肝炎系列、血找瘧原蟲、HIV抗體檢測等均未見異常，
- 心臟彩色多普勒超音波檢查(彩超)未見贅生物，
- ESR、CRP均正常。甲狀腺功能及彩超未見異常。

- 結締組織疾病篩檢：抗核抗體、抗雙股DNA (dsDNA)抗體、抗可萃取性核抗原(ENA)、抗嗜中性球抗體、補體C3、C4等均為正常。
- 骨髓穿刺細胞學檢查顯示正常骨髓象。
- 腫瘤篩檢：腫瘤系列，全身淺層淋巴結、甲狀腺、腹部、泌尿系統、婦科彩超，
- 腸鏡及全腹MRI平掃加增強均未見異常。
- 2次腰椎穿刺檢查腦脊髓液常規、生化、細菌培養等均未提示顱內感染，
- 頭顱MRI未見異常。

- 診治經過：為避免藥物熱幹預熱型，住院期間只給予病人日常應用的平喘、小劑量糖皮質激素、抗甲狀腺藥物。住院期間，患者仍反覆發燒。
- 患者對於反覆抽血、有創檢查均“非常配合”，
- “高熱”時精神佳，監測心率、脈搏隨體溫變化不明顯。
住院第2週某日夜間值班醫師巡視病房時，偶然發現患者將水銀體溫計置於水杯中。
- 隨後醫師均親自陪同患者偵測體溫，且均未見體溫升高，遂診斷為孟喬森症候群。出院時除予患者日常藥物外未增加其他用藥，其於門診追蹤半年，無再發燒。

Review Report cases in China

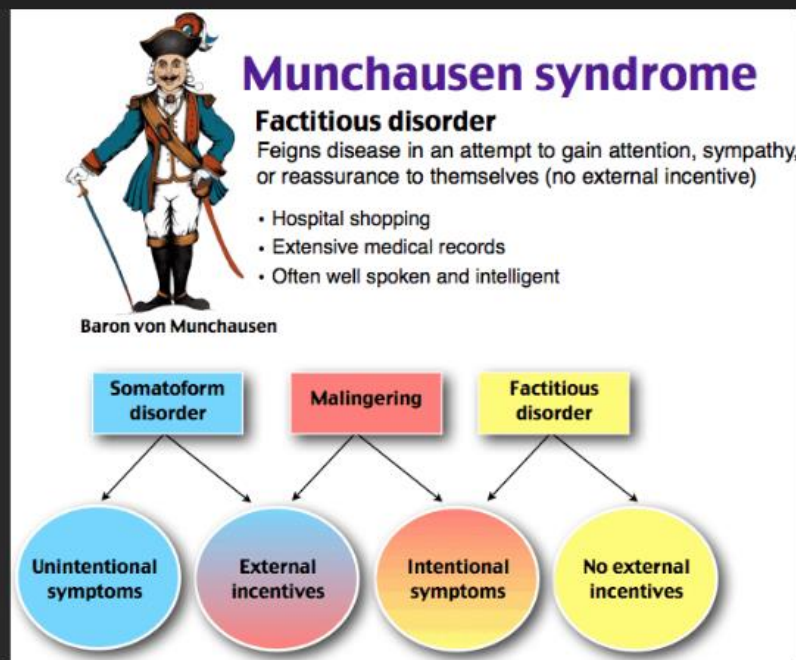
- 檢索中國期刊全文資料庫及萬方資料知識服務平台，1990年華西醫院彭祖貴等^[3]通報了國內首例孟喬森綜合徵，至今國內關於此病的報道共4例，相關臨床表現見表¹[3-6]。在Pubmed檢索孟喬森症候群或做作性障礙相關文獻共2388篇，其中1453篇為個案報道^[7-11]。有研究者發現孟喬森症候群患者女性多於男性，44.1%患者從事醫療相關行業，47.3%的患者有醫療相關培訓經歷，與臨床表現不相吻合的實驗室檢查結果是最常見的診斷依據，僅20.4%患者願意接受精神治療^[8-11]。

彭祖貴, 黃明生, 張遠惠, 張惠開, 胡冰霜. 做作性障礙(Münchhausen綜合徵) 1例[J]. 華西醫訊, 1990, 5 (1): 16-17.

1990年華西醫院彭祖貴等^[3]通報了國內首例孟喬森綜合

Munchausen syndrome

- 孟喬森症候群源自於18世紀德國一名叫孟喬森的男爵，其總以偽裝生病來吸引他人關注，
- Asher首次在1951年《柳葉刀》上以「孟喬森症候群」來命名該症狀，並將其歸納為上腹部不適、出血、神經系統症狀3種類型，
- 隨著相關病例報道的增多，越來越多其它的臨床表現被發現，如服用可樂定造成難以解釋的壓力反射衰竭、自我注射致硬化性脂肪肉芽腫、直腸置入刀片致消化道出血等



此疾病得名於德國的一位男爵——閔希豪森男爵（Freiherr von Münchhausen），此人虛構了許多自己的冒險故事，如在月球上漫步，拽著自己的頭髮讓自己升天等^[1]。

診斷依據

- 在臨床上出現以下情況時，需考慮孟喬森症候群的可能：
 - ① 醫護人員發現患者偽造症狀甚至有自殘的行為；
 - ② 患者描述的症狀與體徵、實驗室檢查結果不相符；
 - ③ 用可能的疾病診斷不能解釋其治療反應不佳；
 - ④ 存在製造病症所需的工具等物證；
 - ⑤ 病情反覆惡化且不符合疾病發展特徵。

大部分孟喬森症候群患者早期輾轉至不同醫療機構、不同專科就診，
部分患者即使確診也無接受治療或失訪，

- 但早期發現可以避免醫源性損害以及醫療資源濫用^[14]。在臨床中及時識別孟喬森症候群是一項極具挑戰性的工作，接診的專科醫師應協同精神科醫師以最安全和最適當的方式管理患者，包括避免不必要的檢查及治療，防止患者作進一步的自我傷害以及避免與病人發生衝突^[15]。

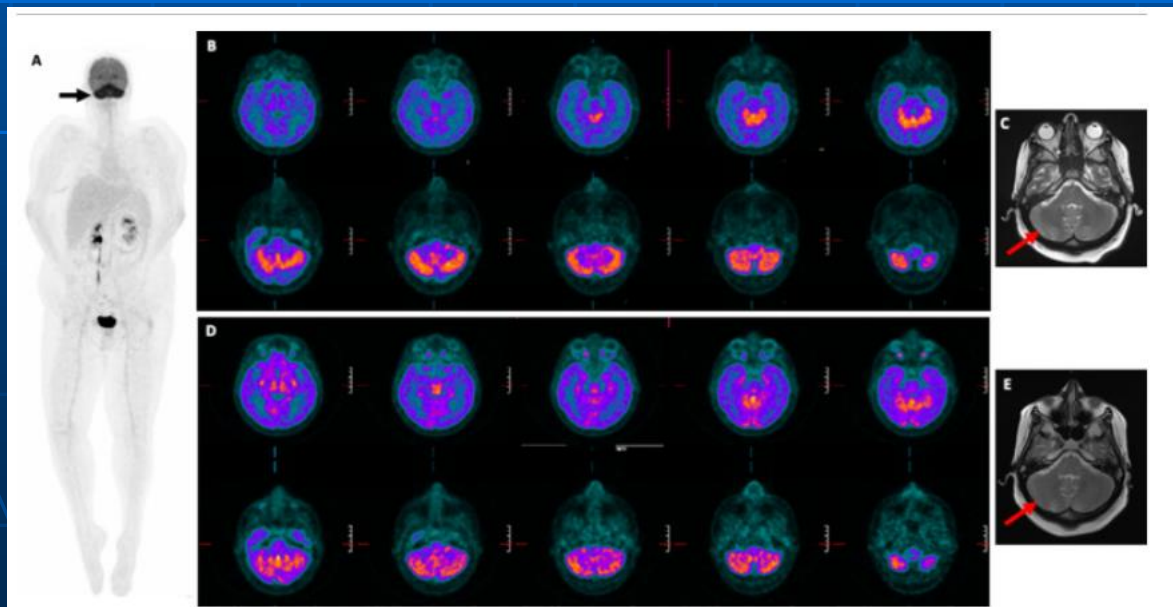
Eastwood S, Bisson JI. Management of factitious disorders: a systematic review[J]. Psychother Psychosom, 2008, 77 (4): 209-218.

許又新. Munchausen症候群[J]中華精神科雜誌, 1999, 32 (3): 55-56.

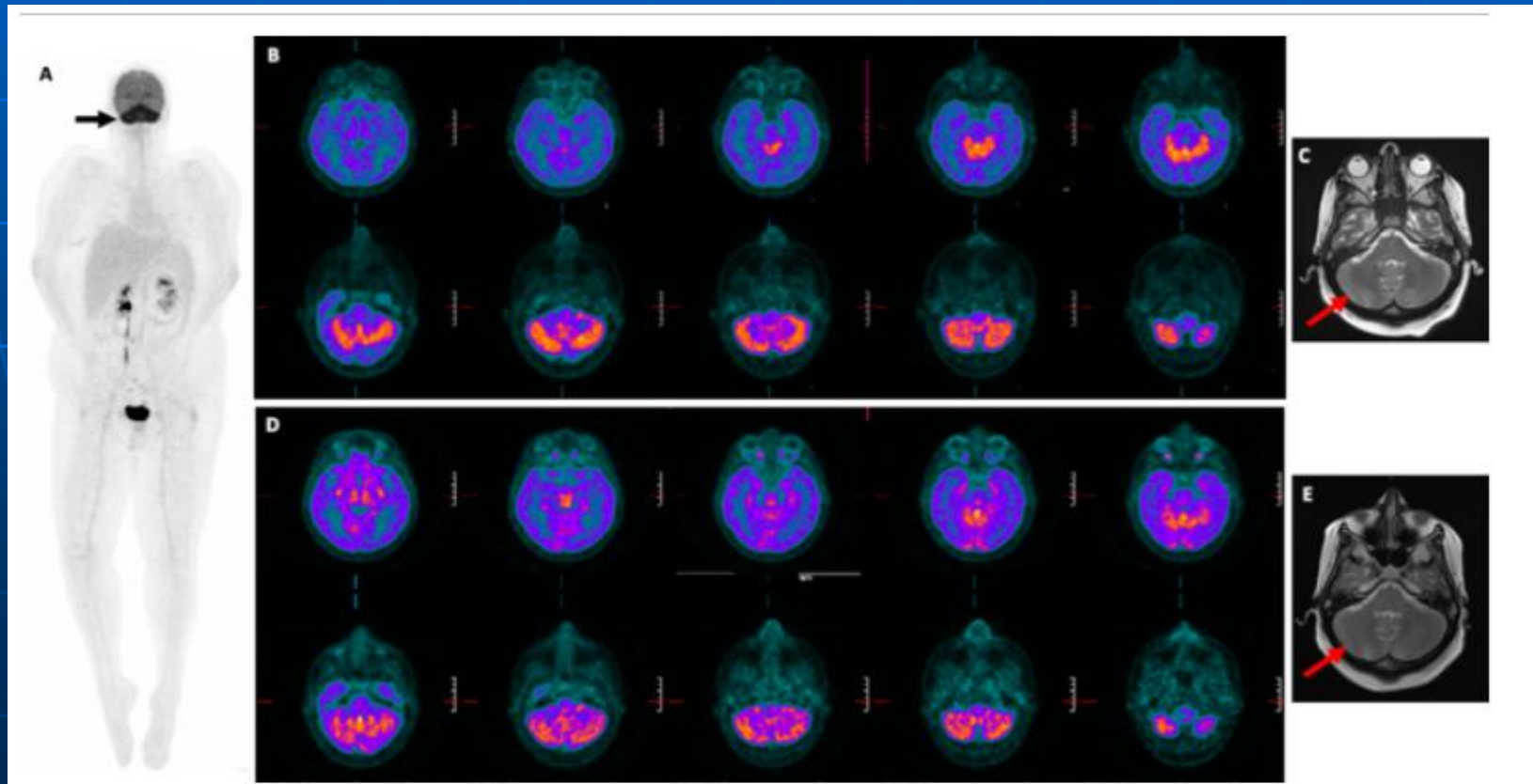
第十例:CNS GVHD

- 患者是一名 22 歲的女性，因高危費城陰性 B 細胞白血病（pH - B-ALL）(high-risk Philadelphia negative B-cell acute lymphoblastic leukemia (pH- B-ALL). peripheral blood derived **allogeneic hematopoietic stem cell transplant**（alloSCT））。她接受了 etoposide 和 全身照射的清髓性預處理。給予胸腺球蛋白、環孢素和短療程 甲氨蝶呤(methotrexate)用於預防 GVHD。
- 移植后第 27 天出現完整的供體 T 細胞和髓系嵌合體。（Complete donor T cell and myeloid chimerism was achieved by day 27 post-transplant.）在第 +35 天發現可能的皮膚 1 級急性 GVHD，並用局部類固醇進行治療。環孢素從第 +47 天到第 +52 天減量至約 20%，原因是低水準 CMV 病毒血症和胃腸道癥狀。
- **在移植后第 +60 天，患者出現高熱（40.1 °C）**，在家庭監測中檢測到，沒有任何其他報告的癥狀。除輕度心動過速外，體格檢查無異常，但未進行詳細的神經系統檢查。
- 全血檢查顯示輕度貧血（血紅蛋白 91 g/L [正常值 115 – 155 g/L]）和中性粒細胞減少（ $1.7 \times 10^9/L$ [正常 $2.0 - 8.0 \times 10^{19}/L$]），血小板計數正常。血清生化均在正常範圍內，**但血清 LDH 升高為 569 IU/L** [正常值為 120 – 250 IU/L]。血液定量聚合酶鏈反應（qPCR）檢測出低水準（746 IU/mL）的巨細胞病毒（CMV）再活化；EBV qPCR 和 HHV-6 PCR 均為陰性。血培養、鼻咽拭子上常見呼吸道病毒的 PCR 以及軍團菌和支原體的血清學檢查均為陰性。CT 肺血管造影顯示少量心包積液，無肺浸潤、淋巴結腫大或肺栓塞。

- 儘管靜脈注射了廣譜抗生素，但患者的發熱性疾病持續存在，在接下來的 7 天內，她出現了輕度間歇性雙額葉頭痛，伴有進行性嚴重疲勞、疲倦和退縮、柔和的感覺。進行性中性粒細胞減少症發展到最低點 $0.6 \times 10^9/\text{升}$ 。
- 入院第 8 天（alloHSCT 後第 +68 天），進行 FDG-PET 以確定 PUO 的來源，結果顯示整個小腦存在強烈的雙側代謝亢進（瀰漫性、FDG 攝取增加），與小腦炎一致，雙側內側顳葉代謝亢進和雙側大腦皮質相對代謝減退，紋狀體除外（圖 1A）。第二天進行了確認性腦部 MRI 檢查（圖 1C），顯示小腦內有細微的 T2/FLAIR 高信號斑片狀區域，並伴有相應的輕度彌散受限，與小腦炎一致，小腦炎可能由感染、感染后炎症、免疫或副腫瘤過程引起。



- Fig. 1. FDG-PET and MRI performed on day 68 post-transplant, consistent with acute cerebellitis and follow-up FDG PET and MRI performed 20 days later showing resolving **cerebellitis**.
- Baseline ^{18}F -FDG PET scan - A) Whole body Maximum Intensity Projection (MIP) image showing area of greatest abnormal FDG uptake in the cerebellum (black arrow); and
- B) axial PET slices across the area of interest in the cerebellum.
- C) T2 MRI demonstrating subtle patchy areas of T2 hyperintensity within the cerebellum (red arrow), with corresponding mild diffusion restriction (not shown).
- D) Follow-up ^{18}F -FDG PET axial slices across the cerebellum demonstrating less FDG uptake compared to the baseline scan, and
- E) similarly on the follow-up T2 MRI (E).



- 在PET掃描結果的提示下，進行了詳細的神經系統檢查。發現基質廣泛的共濟失調步態，無法進行串聯步態。側向注視有輕微的右跳性眼球震顫、雙側上肢意向性震顫、辨覺障礙、運動障礙和雙下肢不協調。
- 腰椎穿刺顯示腦脊液（CSF）淋巴細胞增多症（ $81 \times 10^6/L$ ）、蛋白升高（1.73 g/L [正常值 <0.45 g/L]）和正常葡萄糖（2.5 mmol/L [正常值 2.2 – 3.9 mmol/L]）。細胞學檢查發現淋巴細胞形態正常。為識別 B-ALL（抗體：CD19、10、20、38、45）的 CNS 復發而量身定製的流式細胞術組合顯示沒有 B 淋巴母細胞群。在流式細胞術評估中，80% 的門控白細胞事件是淋巴細胞，0% 的門控淋巴細胞是 B 細胞，因此推測淋巴細胞增多主要包括 T 細胞。細菌培養呈陰性，弓形蟲、多瘤病毒（JC、BK）、HHV6、HHV7、VZV、腦膜炎奈瑟菌、HSV1、HSV2、腸道病毒、結核分枝桿菌、EBV和巨細胞病毒的PCR結果為陰性。與副腫瘤性和自身免疫性小腦炎相關的抗神經元抗體（包括抗胡、-Yo、-Ri、-Ma2/Ta、-CV2、-amphiphysin、-Tr、-GAD65、-Zic4、-Titin、-SOX1、-Recoverin）在血清和腦脊液中均呈陰性。

- 急性期服用的環孢素水準（給藥后兩小時測量）為395 ug/L，雖然該水準遠低於正常上限，在沒有癥狀的情況下可能促使環孢素脫機（約1,500ug/L），但考慮到最初可能存在鈣調磷酸酶抑制劑相關小腦炎和相關共濟失調綜合征[4]，環孢素停藥至入院劑量的40%持續4 d，癥狀沒有改善。
- 在排除感染後，鑒於影像學和腦脊液特徵，患者開始接受 200 mg潑尼松龍（2mg/kg）治療推測的急性 GVHD 相關小腦炎，並停用環孢素。這導致立即停止發熱，改善患者對日常活動的參與，改善小腦功能障礙的臨床特徵，並使中性粒細胞計數正常化。患者在開始大劑量潑尼松龍治療 6 天后出院，僅伴有輕度殘餘意向性震顫，並且伴有串聯步態的持續困難。
- 在初始研究后 20 天作為門診患者進行重複 FDG-PET（圖 1D），結果顯示解決了小腦代謝亢進和大腦其他部位的代謝改善，與所有神經系統體征的持續臨床解決一致。
- 潑尼松龍(prednisolone)在兩周內在社區中進一步減少。然而，在劑量減少至 25mg后7天，患者表現為反覆發熱，中性粒細胞減少（ $0.3 \times 10^9/L$ ）和新的肝功能檢查異常。無腦病或小腦功能障礙的臨床特徵。肝活檢與急性 GVHD 一致。患者接受口服大劑量潑尼松龍（100 mg）和環孢素治療，發熱和中性粒細胞減少症立即消退，肝功能檢查逐漸改善。潑尼松龍和環孢素分別在4個月和7個月內斷服。從初次就診開始 10 個月隨訪后，神經系統癥狀沒有復發，也沒有急性或慢性 GVHD 的其他表現。患者仍處於 B-ALL 的微小殘留病（MRD）陰性緩解狀態。

急性 CNS-GVHD 是一種罕見且有爭議的疾病

- 急性 CNS-GVHD 是一種罕見且有爭議的疾病，尤其是在沒有確定性活檢的情況下。**CNS-GVHD的臨床表現多種多樣**，包括腦病[1,2,5,6]、癲癇發作[1]、腦卒中樣發作[3,7]、脫髓鞘綜合症和脊髓病。在這些異質性綜合征中，CNS-GVHD有三種不同的臨床病理分組：腦血管疾病、脫髓鞘疾病和免疫介導的腦病。雖然沒有進行活檢，但我們認為后一種形式的急性 CNS-GVHD 是我們患者癥狀的最可能解釋。
- 支援免疫病因的原因是缺乏可識別的微生物或副腫瘤病灶，以及腦脊液淋巴細胞增多和蛋白升高。同樣，開始皮質類固醇治療后神經系統癥狀、發熱和中性粒細胞減少的突然消退與免疫介導的過程（如急性 GVHD）一致。此外，有趣的是，免疫抑制治療的脫機會引起發熱和中性粒細胞減少的復發以及活檢證實的肝臟 GVHD，而沒有小腦炎的復發性臨床特徵。
- 我們特別考慮了患者的癥狀是否可能是由於描述良好的鈣調磷酸酶抑製劑（calcineurin inhibitor, CNI）相關的小腦共濟失調綜合症和CNI相關的後部可逆性腦病綜合症（posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES），但認為這些疾病在臨床上不太可能，因為腦部MRI上沒有在這些綜合症中普遍存在的腦白質病特徵，以及環孢菌素劑量減少/停止後癥狀未能改善，以及環孢素重新開始使用時癥狀未能復發。此外，發熱、腦脊液淋巴細胞增多和蛋白升高是 **PRES** 極其不典型的特徵

- 在CNS-GVHD中，MRI表現多種多樣，主要與神經功能缺損綜合征相對應，但可能與本患者一樣，表現不明顯、非特異性或有時正常[3,17]。相比之下，FDG-PET的出現僅在另一例CNS-GVHD病例中被描述，該病例為pH+ B-ALL患者，在alloHSCT后12個月出現腦病和可檢測到的抗神經元抗體，FDG-PET表現出瀰漫性皮質和皮質下代謝減退。這與我們的患者截然相反，儘管患者表現出相似的免疫介導性腦病臨床表型，但在FDG-PET上有瀰漫性代謝亢進的小腦發現。我們的患者也像大多數腦病一樣在大腦皮層中出現代謝減退，但最明顯的異常是小腦中的瀰漫性代謝亢進，這與潛在的主要小腦炎有關，與臨床體征一致。
- FDG-PET 越來越多地用於研究PUO，尤其是在免疫功能低下的宿主中，並最終成為導致該患者診斷為小腦炎的方式。FDG-PET的代謝減退是炎症/感染或惡性腫瘤的指標，但在GVHD情況下，急性胃腸道GVHD[18]和慢性GVHD相關性多發性肌炎[19]已有報導。然而，功能成像在評估alloHSCT後患者中的作用不斷擴大，可能會揭示更廣泛的GVHD FDG-PET 診斷結果。
- alloSCT后中樞神經系統併發症的病因廣泛[20]，急性CNS-GVHD是一個有爭議的診斷，尤其是在沒有活檢的情況下。最終，FDG-PET上的瀰漫性代謝亢進小腦外觀對於確定該患者就診和開始適當治療的急性免疫介導原因至關重要。據我們所知，這是對主要表現為發燒和小腦炎的CNS-GVHD綜合征的首次描述，並提供了FDG-PET在識別alloSCT後發熱源方面的效用的另一個新例子。

第十例結論

- 對於病因不明的alloSCT後神經系統症狀患者，應考慮將急性 CNS-GVHD 作為潛在診斷。FDG-PET可能在此類患者的診斷性檢查中發揮作用。然而，應該注意的是，在沒有組織活檢和沒有併發的 CNS GVHD 的情況，該病例中急性 CNS-GVHD 的診斷仍然是推測性的。



結論(2024.03.15)

1. FUO, 不明原因的案例一直是臨床上困難的課題, 原因非常複雜. 必須好好問明病史做必要之各種檢測. 或許可能找到真正的原因.
2. FUO 的原因中感染症還是相當多見的原因, 除此之外, 惡性疾病及血液學疾病為數不少. 另外結締組織的疾病(膠原性疾病)自身免疫性疾病等都有可能.
3. 臨床上對白血球減少, 入院病人院病人感染機會增加以及免疫力減退之病人都要特別小心發生FUO的機率.
4. 透過多團隊的努力做各種可能的檢查方能正確判斷FUO的真正原因