

آرمین خیرجو؛ دکترای حرفه ای پزشکی  
گیتی دادگری خیاوی؛ دکترای حرفه ای پزشکی  
فروزان صفری؛ کارشناس اتاق عمل

## تب با منشا ناشناخته

- در بزرگسالان، عفونت ها و سرطان (هر کدام ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد) بیشترین علل PUOs را تشکیل می دهند. اختلالات خودایمنی ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد را تشکیل می دهد.
- در کودکان، بیماری عفونی (۳۷/۶٪) عامل اصلی PUO است، پس از آن بدخیمی (۱۷/۲٪)، بیماری های متفرقه (۱۶/۱٪) و بیماری عروقی کلاژن (۱۴٪) قرار دارند.

### PUO مربوط به مراقبت های بهداشتی

علل شایع عبارتند از تب ناشی از دارو، عوارض پس از عمل مانند آبسه های مخفی، ترومبوفلیت سپتیک، آمبولی ریه مکرر، انفارکتوس میوکارد یا سندرم Dressler، سکتة مغزی، واکنش های انتقال خون و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل.

### علل باکتریایی

- آبسه ها:
  ۱. ممکن است علائم موضعی وجود نداشته باشد.
  ۲. جراحی قبلی شکم یا لگن، ضربه یا سابقه دیورتیکولوز یا پریتونیت احتمال آبسه داخل شکمی پنهان را افزایش می دهد.
  ۳. بیشتر در فضای ساب فرنیک، کبد، ربع تحتانی راست، فضای خلفی صفاقی یا لگن در زنان هستند.
- سل - هنگامی که انتشار رخ می دهد (مثلاً در بیمارانی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند) تظاهرات اولیه بیشتر از علائم موضعی شامل علائم اساسی است. CXR ممکن است طبیعی باشد.

تعریف تب با منشا ناشناخته (PUO) توسط پیتزودورف و بیسون در سال ۱۹۶۱ و معرفی دسته های اضافه شده در سال ۱۹۹۱:  
• درجه حرارت بیشتر از ۳۸/۳ درجه سانتیگراد در چندین مورد.  
• همراه با بیش از سه هفته بیماری.

• عدم دستیابی به تشخیص پس از یک هفته بررسی بستری:  
این زمان بندی اجازه حذف بیماران مبتلا به بیماری های ویروسی طولانی مدت اما خود محدود شده را داده و زمان تکمیل مطالعات را فراهم می کند و در حال حاضر اصلاح شده است تا شامل بیماری های شود که پس از دو ویزیت سرپایی یا سه روز بستری شدن در بیمارستان تشخیص داده می شوند.

• PUO بیمارستانی در بیماران بیمارستانی با تب ۳۸/۳ درجه سانتیگراد در موارد متعدد، ناشی از عدم وجود فرآیند یا انکوباسیون در هنگام بستری، که در آن کشت های اولیه منفی بوده و تشخیص پس از سه روز بررسی ناشناخته است.

• PUO نوتروپنیک، که شامل بیماران مبتلا به تب مانند بالا با کمتر از  $1 \times 10^9$  نوتروفیل، با کشت منفی اولیه و تشخیص آن پس از سه روز نامشخص است.

• PUO مرتبط با HIV، که شامل بیماران HIV مثبت با تب بالا به مدت چهار هفته به عنوان سرپایی یا سه روز به عنوان بستری، با تشخیص نامشخص پس از سه روز بررسی، که در آن حداقل دو روز برای انکوباسیون کشت ها فرصت داده شده است.

### علل شایع تب با منشا ناشناخته

بیشتر موارد، تظاهرات غیرمعمول بیماری های رایج به جای بیماری های نادر هستند - به عنوان مثال، سل، اندوکاردیت، بیماری کیسه صفرا و عفونت HIV

## علل ویروسی

- ویروس‌های تبخال (مانند سیتومگالوویروس (CMV) و ویروس اپشتین بار (EBV) - این‌ها می‌توانند باعث بیماری‌های تب‌دار طولانی مدت با علائم اصلی و بدون تظاهرات اندامی برجسته، به ویژه در افراد مسن شوند.
- HIV:

۱. دوره‌های تب طولانی مدت در بیماران مبتلا به عفونت پیشرفته HIV مکرر رخ می‌دهد.
۲. اکثر موارد ماهیت عفونی دارند. بقیه آنها عمدتاً به دلیل لنفوم و بخش کوچکی از آنها به دلیل خود HIV است.
۳. بیماران مبتلا به ایدز و لنفوم اغلب درگیری خارج گرهی، به ویژه CNS، دستگاه گوارش، کبد و مغز استخوان دارند.
۴. بیمار با تعداد کم CD4 که با تنگی نفس پیشرونده، سرفه غیرمولد و هیپوکسی مراجعه می‌کند باید از نظر پنومونی پنوموسیستیس (PCP) ارزیابی شود. بیمار مبتلا به تب، مدفوع شل، درد شکم و درمان ضد میکروبی اخیر باید از نظر کولیت C، دیفیسیل ارزیابی شود.
۵. اگر عفونی نیست، بدخیمی، واکنش‌های دارویی (مثلاً به داروهای ضد رتروویروسی) و شرایط خودایمنی (در HIV غیر معمول) را در نظر بگیرید.

## علل قارچی

سرکوب سیستم ایمنی، استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف، وجود دستگاه‌های داخل عروقی و تغذیه کامل تزریقی همه افراد را مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی منتشر می‌کند.

## انگل‌ها

- توکسوپلاسموز - در بیمارانی که تب دارند با بزرگ شدن غدد لنفاوی باید در نظر گرفته شود.
- گونه‌های تریپانوزوما، لیشمانیا و آمیب - اینها به ندرت ممکن است باعث ایجاد PUO شوند.
- مالاریا شایع‌ترین علت تب در مسافران بازگشتی است.

## ارگانسیم‌های ریکتز بال

کوکسیلا بورنتی ممکن است باعث عفونت مزمن شود،

- عفونت‌های دستگاه ادراری (UTIs) - اینها علل نادری هستند. آنبه‌های پری‌نفریک گاهی اوقات نمی‌توانند با سیستم ادراری ارتباط برقرار کنند و در نتیجه یک آزمایش طبیعی ادرار انجام می‌شود.

## • اندوکاردیت:

۱. یک علت نادر PUO است
۲. کشت - اندوکاردیت کشت منفی در ۱۰-۵ درصد موارد اندوکاردیت گزارش می‌شود.
۳. گروه HACEK مسئول ۵-۱۰٪ موارد اندوکاردیت عفونی است و شایع‌ترین علت اندوکاردیت گرم منفی در بین افرادی است که از داروهای داخل وریدی استفاده نمی‌کنند:

  - این گروه یک گروه از باسیل‌های گرم منفی است - هموفیلوس (*H. parainfluenzae*، *H. aphrophilus*، *H. paraphrophilus*)، *Actinobacillus actinomycetemcomitans*، *Cardiobacterium hominis*، *Eikenella corrodens*، *Kingella spp*.
  - آنها بخشی از فلور طبیعی اوروفارنکس هستند، رشد کندی دارند و فضای غنی از دی اکسید کربن را ترجیح می‌دهند.
  - به دلیل نیازهای سریع رشد آنها، آنها یکی از علل مکرر اندوکاردیت کشت منفی بوده‌اند.
  - آنتی بیوتیک درمانی قبلی شایع‌ترین دلیل کشت خون منفی است.
  - عفونت‌های کبدی صفراوی مانند کلانژیت - این می‌تواند بدون علائم موضعی و فقط با افزایش خفیف یا طبیعی LFT، به ویژه در افراد مسن رخ دهد.
  - استئومیلیت - این معمولاً باعث درد یا ناراحتی موضعی حداقل به صورت پراکنده می‌شود.
  - بروسلاز - این باید در بیماران مبتلا به تب مداوم و سابقه تماس با گاو، خوک، بز یا گوسفند یا در بیمارانی که محصولات شیر خام مصرف می‌کنند در نظر گرفته شود.
  - *Borrelia recurrentis* - این توسط کنه‌ها منتقل می‌شود. مسئول ایجاد تب عود کننده است.
  - سایر بیماری‌های اسپیروکتال که می‌توانند باعث PUO شوند - این‌ها عبارتند از *Spirillum minor* (تب گزش موش)، *Borrelia burgdorferi* (بیماری لایم) و *Treponema pallidum* (سیفلیس).

تب کیو مزمن یا اندوکاردیت تب کیو ممکن است در بیماران مبتلا به PUO شناسایی شود.

### پسیتاکوزیس

عفونت توسط ارگانیزم ایجاد کننده، Chlamydia psittaci باید در بیمار مبتلا به PUO که سابقه تماس با پرندگان دارد، در نظر گرفته شود.

### لنفوگرانولوم ونروم

این نیز باید در نظر گرفته شود اما نادر است.

### نئوپلاسم ها

- لنفوم هوچکین و لنفوم غیر هوچکین - اینها ممکن است باعث ایجاد PUO شوند.
- لوسمی ها - اینها نیز ممکن است مسئول باشند.
- در میان تومورهای جامد - کارسینوم سلول کلیه بیشتر با PUO همراه است.
- تومورهای جامد (مانند آدنوکارسینوم پستان، کبد، کولون یا پانکراس) و متاستازهای کبدی از هر محل اولیه - ممکن است با تب ظاهر شوند.
- هیستوسیتوز بدخیم - این یک بیماری بدخیم نادر و به سرعت پیشرونده است.

### تب دارویی

طیف گسترده ای از داروها می توانند باعث تب دارویی شوند:

- رایج ترین آن ها آنتی بیوتیک های بتالاکتام، پروکائین آمید که اکنون مصرف آن متوقف شده است و ایزونیازید هستند. قطع دارو به طور کلی منجر به بهبودی در عرض دو روز می شود.
- معمولاً با راش همراه است.

### بیماری های عروقی و خودایمنی کلاژن

- آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانان با شروع سیستمیک. تب شدید، بثورات غیر خارش دار، آرترالژی و میالژی، فارنژیت و لنفادنوپاتی به طور معمول وجود دارد.
- پلی آرتریت ندوزا (PAN)، آرتریت روماتوئید و بیماری های بافت همبند مخلوط باید در نظر گرفته شود.

### بیماری های گرانولوماتوز

- سارکوئیدوز
- بیماری کرون (شایع ترین علت گوارشی).
- هپاتیت گرانولوماتوز

### واسکولیتیدها

- آرتریت سلول غول پیکر و همچنین پلی میالژی روماتیکا مرتبط.
- پلی آرتریت ندوزا.
- بیماری بهجت.

### آمبولی ریوی محیطی

آمبولی ریوی محیطی و ترومبوفلیت مخفی می تواند باعث PUO شود.

### بیماری های ارثی

تب مدیترانه ای خانوادگی

### پرکاری تیروئید و تیروئیدیت تحت حاد

- اینها شایع ترین علل غدد درون ریز PUO هستند.
- نارسایی آدرنال یک علت نادر اما بالقوه کشنده PUO است.

### بیماری کیکوچی

بیماری کیکوچی یک لنفادنیت نکروزه خود محدود شونده است. به عنوان علت PUO گزارش شده است.

### علل تشخیص داده نشده

۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران علیرغم بررسی های گسترده تشخیص داده نمی شوند و در ۷۵ درصد از آنها تب خود به خود برطرف می شود. در بقیه موارد، علائم و نشانه های دیگر تشخیص را روشن می کند.

### اپیدمیولوژی

این یک مشکل رایج است. در کشورهای غربی، بیماری های بافت همبند، سندرم های واسکولیت و بیماری های گرانولوماتوز شایع ترین علل غیرعفونی هستند. در میان این بیماری ها، آرتریت سلول غول پیکر



و پلی میالژیا روماتیکا شایع ترین تشخیص اختصاصی در سالمندان است. در بیماران جوان تر، شایع ترین تشخیص بیماری استیل در بزرگسالی است.

### روش های بررسی و تشخیص

اولین قدم این است که دمای بدن را با اندازه گیری خودتان تأیید کنید. به دنبال علائمی باشید که معمولاً همراه با تب هستند - به عنوان مثال، تاکی

کاردی، لرز. بسیار مهم است که یک تاریخچه کامل داشته باشید:

- در مورد علائم همه سیستم های اصلی پرس و جو کنید. شامل شکایات عمومی - به عنوان مثال، تب، کاهش وزن، تعریق شبانه، سردرد و بثورات.
- تمام شکایات را ثبت کنید، حتی اگر در حال حاضر وجود نداشته باشد. بیماری های قلبی، از جمله جراحی و مشکلات روانی، مهم هستند.
- در مورد تغذیه، از جمله مصرف محصولات لبنی و منبع این محصولات بحث کنید.
- تاریخچه دارو باید ثبت شود و شامل داروهای بدون نسخه، داروهای تجویزی و هرگونه مواد غیرقانونی باشد.
- وضعیت ایمن سازی باید مستند باشد.
- در مورد سابقه خانوادگی بیماری پرس و جو کنید.
- سابقه شغلی باید شامل قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی یا حیوانات باشد.
- تاریخچه ای از سفر و عادات تفریحی - از جمله قرار گرفتن در معرض احتمالی کنه ها و سایر ناقل ها را در نظر بگیرید.
- سابقه جنسی باید ثبت شود.

### معاینه بیمار

- مستندسازی تب و حذف تب واقعی (ممکن است تا ۱۰٪ موارد) که مراحل اولیه ضروری در معاینه فیزیکی هستند.
- اندازه گیری تب بیش از یک بار و در حضور دیگری.

دماسنج های الکترونیکی امکان دسترسی به اسناد سریع و صریح تب را فراهم می کنند.

- بیماری هایی مانند بروسلوز، لایم بورلیوز و بیماری هوچکین تمایل دارند که دوره های مکرر تب را ایجاد کنند.
- معاینه فیزیکی باید روزانه در زمانی که بیمار در بیمارستان بستری است تکرار شود. به ویژه در موارد زیر مراقب باشید:

۱. بثورات.
۲. بزرگ شدن غدد لنفاوی.
۳. علائم آرتریت.
۴. سوفل های قلبی جدید یا در حال تغییر.
۵. حساسیت یا سفتی شکم.
۶. تغییرات فوندوسکوپ و نقایص عصبی.
- الگوی تب معمولاً کمک چندانی به تشخیص ندارد. همبستگی بین الگوهای تب و بیماری های خاص ضعیف است. استثنا در مالاریا ترشین و کوارتان است که معمولاً در عرض سه هفته تشخیص داده می شود.

### روش های تشخیصی

- CBC، میزان رسوب گلبول قرمز (ESR)، U&Es، پروتئین واکنشی (CRP)، C، آنتی بادی ضد هسته ای (ANA)، فاکتور Rh و TFT باید انجام داده شود.
- اسکن سلول های سفید نشاندار شده. در این بررسی گلبول های سفید به صورت خارج از بدن علامت گذاری شده و سپس مجدداً به بیمار تزریق می شود. برای

## کنترل و درمان

درمان به تشخیص بستگی دارد. یک اصل اساسی در مدیریت FUO این است که تا زمانی که علت تب مشخص نشده باشد، درمان ضد میکروبی تجربی باید تا حد امکان در یک بیمار پایدار غیر نوتروپنی یا نقص ایمنی و/یا غیر بدخیم متوقف شود تا بتوان آن درمان را متناسب با آن انجام داد. یک تشخیص خاص این رویکرد مبتنی بر مشاهده است که درمان غیراختصاصی به ندرت PUO را درمان می‌کند و این پتانسیل را دارد که رسیدن به تشخیص صحیح را به تاخیر بیندازد. با این حال، سه استثنا مهم برای این قاعده وجود دارد:

- مواردی که معیارهای اندوکاردیت کشت منفی را دارند.
- مواردی که حاکی از سل منتشر مرموز (یا سایر عفونت های گرانولوماتوز) است.
- مواردی که مشکوک به آرتریت تمپورال (با کاهش بینایی) است.

## در یک میزبان با نقص ایمنی

هر دوره مدیریتی باید شامل در نظر گرفتن خطر و فایده برای بیمار باشد. ممکن است بیمار از نظر بالینی جدا از تب باشد. با این حال، درمان با طیف گسترده ممکن است عوارض جانبی ناتوان کننده ای به همراه داشته باشد.

## PUO در بیماران مبتلا به HIV

بیشتر آنها نتیجه عفونت های فرصت طلب در بین بیماران هستند که تحت درمان ضد رتروویروسی (ART) نیستند یا دارای بار ویروسی سرکوب شده هستند. شیوع آنها بر اساس موقعیت جغرافیایی بیمار تغییر می کند. فلورودوکسی گلوکز هیبریدی علت PUO را در ۸۵ درصد بیماران مبتلا به HIV در یک مطالعه شناسایی کرد. علل شامل سل (n=8)، لنفوم (n=3)، مایکوباکتریوم غیر سلی (n=3)، عفونت پنوموکوکی (n=1)، لیشمانیوز منتشر احشایی (n=1 عفونت جنینی) (۱). ۳ بیمار باقی مانده تب ناشی از دارو یا تب مرتبط با HIV داشتند.

## بیماران نوتروپنیک

سیر بیماری می تواند سریع، پیشرونده و تهدید کننده زندگی باشد:

شناسایی نواحی سپسیس استفاده می شود. اگر بیمار نوتروپنی باشد، ممکن است از گلبول های سفید اهداکننده استفاده شود. اسکن مثبت کاذب ممکن است با هماتوم و بیماری التهابی رخ دهد. منفی کاذب ممکن است در سپسیس مزمن رخ دهد.

- کشت خون (ترجیحاً برای چند روز بدون آنتی بیوتیک) باید در زمان های مختلف و از مکان های مختلف انجام شود. کشت به مدت دو هفته برای تشخیص ارگانیزم های با رشد کند و در صورت لزوم روی محیط های مخصوص.
- کشت ادرار، خلط، مدفوع، CSF و آسپیراسیون معده صبحگاهی (در صورت مشکوک بودن به سل).
- CXR، سی تی اسکن شکم و اکوکاردیوگرافی (در صورت شک به اندوکاردیت یا میکسوم دهلیزی) باید در نظر گرفته شود.

• سی تی اسکن، پیلوگرام داخل وریدی (IVP، MRI) و اسکن توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) همگی جایگاهی در تشخیص دارند.

- فلورودوکسی گلوکز هیبریدی (FDG-PET)/CT (18F): یک تکنیک با حساسیت بالا و غیر اختصاصی نسبی برای بدخیمی، عفونت و التهاب است آن را به یک ابزار تشخیصی ایده آل برای بررسی PUO تبدیل می کند. ترجیحاً باید در مراحل اولیه کار بیمار برای هدایت تحقیقات متمرکزتر استفاده شود. با این حال، احتمال مثبت کاذب را باید در نظر داشت.

- روش های تهاجمی برای یافته های غیر طبیعی:
  ۱. پونکسیون کمر برای سردرد.
  ۲. بیوپسی پوست برای بثورات.
  ۳. آسپیراسیون لنفاوی یا بیوپسی برای لنفادنوپاتی.
  ۴. در یک بیمار HIV مثبت - آسپیراسیون مغز استخوان یا بیوپسی.
  ۵. LFT های غیر طبیعی باید بیوپسی کبد (حتی اگر اندازه طبیعی باشد) را تحریک کند.
  ۶. لاپاراسکوپ یا لاپاراتومی با توجه به تکنیک های تشخیصی مدرن به ندرت ضروری است، اما ممکن است در بیماران که در حال وخامت هستند مورد نیاز باشد.
  ۷. آزمایشات درمانی در صورت مشکوک بودن به تشخیص - به عنوان مثال، سل، بروسلاز.

• در بیماران نوتروپنی، تب ممکن است اولین و تنها علامت باکتری می باشد:

۱. در گذشته ارگاناسم های گرم منفی عمدتاً مسئول بودند، اما در حال حاضر، ارگاناسم های گرم مثبت شایع ترین ایزوله ها در بسیاری از واحدها، به ویژه استافیلوکوک های کواگولاز منفی هستند. با این حال، حدود ۷۰ درصد از کشت ها با وجود بررسی های دقیق منفی خواهند بود و درمان تجربی مورد نیاز است.

۲. در تب نوسانی بالا بدون تمرکز واضح یا کشت مثبت، عفونت قارچی عمیق محتمل است و در تب بیش از ۷۲ ساعت، باید یک ضد قارچ اضافه شود. برای سال ها، آمفوتریسین استاندارد طلایی بود. با این حال، گزینه های قابل تحمل بهتر (اما گران تر) در حال حاضر در دسترس هستند، از جمله فلوکونازول، ایتراکونازول و پوزاکونازول. آمفوتریسین به عنوان یک درمان تجربی ضد قارچی برای بیماران مبتلا به نوتروپنی طولانی مدت توصیه می شود.

• قبل از انتظار برای نتایج، کشت ها را انجام دهید و درمان فوری آنتی بیوتیکی را انجام دهید:

۱. رژیم های رایج مورد استفاده شامل پنی سیلین ضد شبه مونال به همراه آمینوگلیکوزید هستند - به عنوان مثال، پیراسیلین / جنتامایسین. سفالوسپورین های نسل سوم - به عنوان مثال، سفتازیدیم یا مروپنم.

۲. اینها در برابر ارگاناسم های گرم منفی رایج بسیار مؤثر هستند، اما در برابر ارگاناسم های گرم مثبت که اکنون مشکل رایج تری هستند، کمتر مؤثر هستند. آنتی بیوتیک های مؤثر بر ضد اینها گلیکوپپتیدها هستند - به عنوان مثال، وانکومایسین. اینها به دلیل سمیت و هزینه و این واقعیت که استافیلوکوک های کواگولاز منفی به ندرت باعث مرگ می شوند، به طور کلی به درمان تجربی اضافه نمی شوند.

۳. به طور کلی، وانکومایسین باید تنها زمانی استفاده شود که نتایج کشت خون مشخص باشد. گزینه های جدیدتری ایجاد شده اند، اما علیرغم میزان درمان بیشتر، نشان داده نشده است که در کاهش مرگ و میر مؤثرتر باشند.

• اگر بیمار به درمان اولیه پاسخ داد، حداقل هفت روز و در حالت ایده آل تا زمانی که تعداد نوتروفیل ها به  $< 10^9 / 5$  در لیتر برسد ادامه دهید. اگر نه، درمان باید تغییر کند.

• در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی غیر نوتروپنیک، وضعیت به ندرت بلافاصله تهدید کننده زندگی است و باید تشخیص را مطابق بالا دنبال کرد.

#### منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Dr. Hayley Willacy, Pyrexia of unknown origin. Available from patient info doctor, Last updated 22 Dec 2020.

#### فرم اشتراک ماهنامه **مشخصات رایگان**

نام و نام خانوادگی: ..... رشته/تخصص: .....  
نام محل کار: ..... مسئولیت: .....  
نشانی: .....  
کدپستی: ..... تلفن: ..... موبایل: .....  
ایمیل: .....

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

(تهران)	(پشت پیشتان)	(شهرستان)
اشتراک ۶ ماهه ۱,۵۰۰,۰۰۰ تومان	اشتراک ۶ ماهه ۱,۸۰۰,۰۰۰ تومان	
اشتراک یکساله ۳,۰۰۰,۰۰۰ تومان	اشتراک یکساله ۳,۶۰۰,۰۰۰ تومان	

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۵۰۰ دلار است.  
لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر ارسال نمایید.

شماره حساب: ۷۲۲۴-۸۲۸۷-۲۹۱۰-۲۲-۵۰ به نام آقای محمود اصلانی  
ایمیل: matashkhis@gmail.com / تلفن / پیام رسان: ۰۲۱ ۸۸۹۸۷۵۰۱-۸۶۰۹۳۱۰۸-۹۱۲۷۲۳۳۴۰۷