

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

SÓT CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN

Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D. **Dịch: BS Hoàng Nam**

Sốt dai dẳng với nguyên nhân khó nắm bắt được chấp nhận qua hơn một thế kỷ. Năm 1907, Cabot, người đồng sáng lập Hội Nghị Bệnh học Lâm sàng tại Bệnh Viện Đa khoa Massachusettes, cho biết sốt trên 2 tuần hay lâu hơn gọi là “sốt kéo dài”. Trong nhiều thập kỷ sau, rất nhiều nghiên cứu về sốt không thể giải thích được tiến hành bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau. Năm 1961, Petersdorf và Beeson định nghĩa sốt không rõ nguyên nhân (FUO) là nhiệt độ 38.3°C hoặc cao hơn kéo dài ít nhất 3 tuần mà không được chẩn đoán, mặc dù có 1 tuần điều trị nội trú. Với sự phát triển về cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe trong môi trường cấp cứu, tiêu chuẩn sửa đổi của Durack và Street đã rút ngắn thời gian điều trị nội trú xuống còn 3 ngày hoặc ít nhất 3 lần khám ngoại trú.

From the Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh. Dr. Singh can be contacted at nis5@pitt.edu or at the Infectious Diseases Section, VA Healthcare System, University Drive C, Pittsburgh, PA 15240.

N Engl J Med 2022;386:463-77.

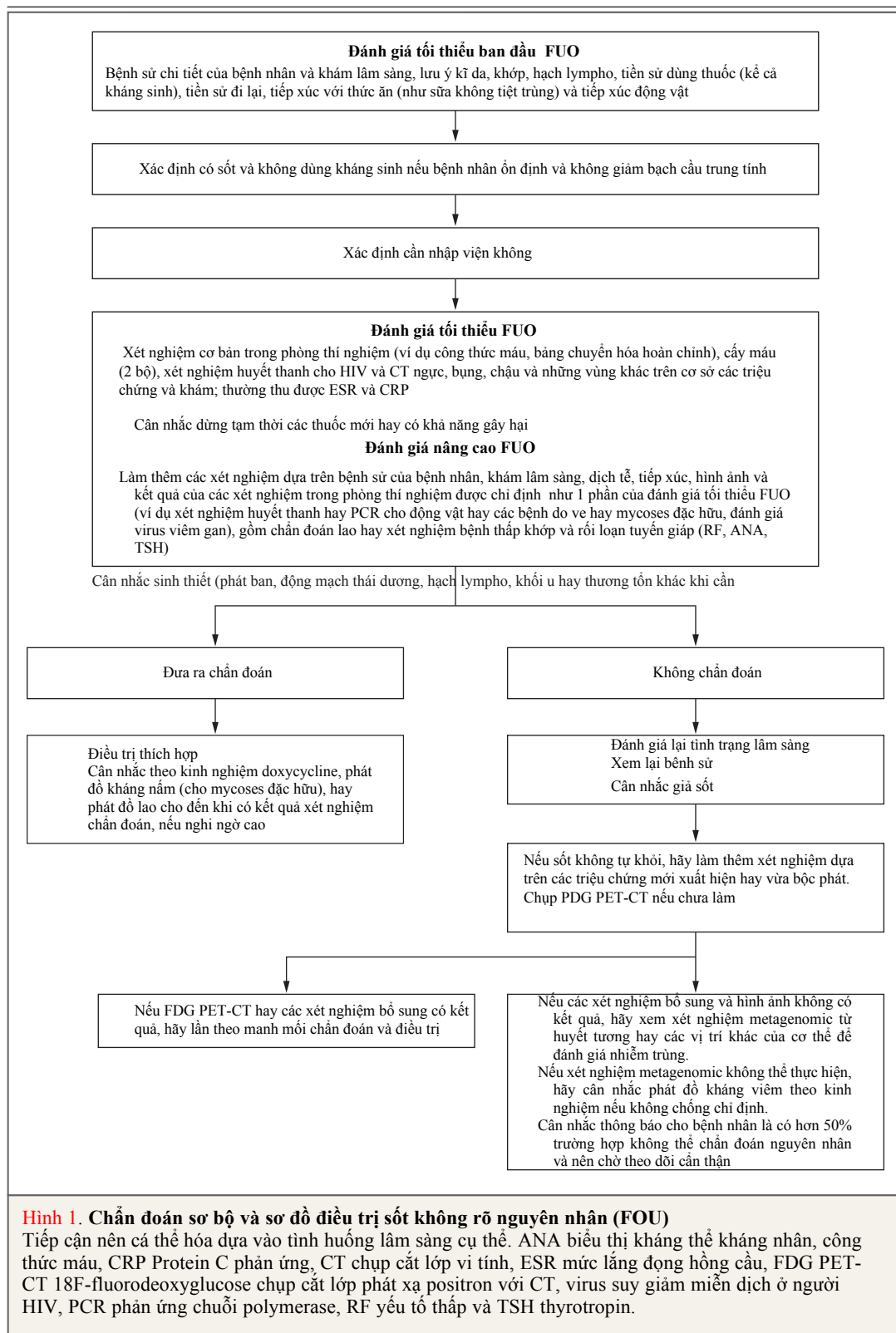
DOI: 10.1056/NEJMra2111003

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

CME
at **NEJM.org**

Sốt không rõ nguyên nhân không phải là một hiện tượng đồng nhất về mặt sinh học mà là biểu hiện chung của nhiều quá trình bệnh khác nhau. Có những phân loại khác nhau của FUO dựa trên tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, bệnh nhân có năm viện không và lịch sử đi lại. Vì vậy không ngạc nhiên khi tiêu chuẩn về nhiệt độ, thời gian và chẩn đoán FUO đã tiến triển qua hàng thế kỷ. Các định nghĩa mới hơn thường dựa trên tổng hợp tiêu chuẩn về thời gian và chẩn đoán sơ bộ. Tuy nhiên, không có sự đồng thuận nào về thời gian chính xác hoặc tiêu chuẩn chẩn đoán FUO. Ví dụ, 2 nghiên cứu tiền cứu từ Hà Lan định nghĩa FUO là nhiệt độ vượt quá 38.3°C và kéo dài hơn 3 tuần mặc dù kết quả nghiên cứu sâu rộng âm tính, chấp nhận rằng một cách tiếp cận hợp lý để giảm sai lệch trong các trường hợp FUO có thể loại bỏ các tiêu chuẩn dựa vào thời gian - thay đổi bởi nhiều nguồn gốc của căn nguyên, ủng hộ về danh sách các chẩn đoán âm tính (không có sự đồng thuận). Thật vậy, trong một đánh giá hệ thống về FUO, 28% nghiên cứu định nghĩa FUO là sốt sau một chẩn đoán tối thiểu mà không thuyên giảm, không sử dụng các tiêu chuẩn phụ về thời gian cứng nhắc. Tuy nhiên, vẫn còn giá trị khi kết hợp thời gian sốt trong định nghĩa của FUO, để tránh sử dụng thuật ngữ cho tình trạng sốt tự giới hạn hay tự khỏi. Do tính không đồng nhất của FUO, nên ghi thời gian là 2 tuần, 3 tuần hay thời gian kéo dài khác là vấn đề các cuộc tranh luận và ý kiến của những chuyên gia.

Do đó, mặc dù bất kỳ định nghĩa FUO được đề xuất đều mang tính chủ quan, đặc điểm cốt lõi là không thể xác định nguyên nhân gây sốt, bất chấp chẩn đoán hợp lý cho bệnh nhân nội trú hay ngoại trú, và sốt dai dẳng trong thời gian đủ để loại trừ khả năng sốt tự giới hạn. Các bác sĩ lâm sàng chăm sóc bệnh nhân sốt nên nhận thức được những tranh cãi, phức tạp và các sắc thái. Nên tiếp cận bệnh nhân có thể bị FUO không qua góc nhìn của các thuật toán cứng nhắc và tùy tiện mà là thông qua sự đánh giá kĩ càng thời gian bệnh nhân sốt bao lâu và liệu rằng khám đã kĩ hay chưa. Đánh giá sau cùng đề cập với tiêu chuẩn “dựa trên chất lượng” yêu cầu danh sách vài chẩn đoán được thực hiện, nhiều trong số đó được thúc đẩy bởi các manh mối chẩn đoán tiềm năng. Mặc dù, chẩn đoán cụ thể được tiến hành trước chẩn đoán FUO có thể được thiết lập còn nhiều tranh cãi, đánh giá tối thiểu thường



được thực hiện trước một bệnh nhân được coi là mắc FUO (hình 1), với điều kiện là các xét nghiệm cụ thể được thực hiện có thể thay đổi tùy theo dịch tễ học, bệnh nhân, các nguồn liên quan và các yếu tố khác. Hầu hết là các xét nghiệm được thực hiện không phải lúc nào cũng làm đồng thời làm tuần tự khi loại trừ từng chẩn đoán.

PHẢN ỨNG SỐT

Do thân nhiệt không phải là xu hướng phổ biến cho đến khi công trình tiên phong về nhiệt độ của Wunderlich vào năm 1868. Dùng một thiết bị dài bằng bàn chân mất 20 phút để cài đặt, ông ghi lại hơn 1 triệu kết quả đo ở nách và thiết lập nhiệt độ bình thường của cơ thể là 37°C (98.6°F). Tuy nhiên kể từ thế kỉ XIX, cơ thể con người dần trở nên lạnh hơn. Dữ liệu trên da số mới chỉ ra rằng nhiệt độ cơ thể giảm dần đều ở mức khoảng 0.03 - 0.5°C qua mỗi thập kỷ, hiện nay giá trị bình thường là 36.3 - 36.5°C. Viêm nhiễm, môi trường và những thay đổi khác trong suốt 2 thế kỉ trước là những lí do được đề xuất cho những quan sát sau.

Vùng não trước và vùng dưới đồi đóng vai trò trong cân bằng nội môi nhiệt. Sự cảm ứng các cytokin gây sốt (như interleukin-1 và interleukin-6) bởi mầm bệnh hoặc các tác nhân gây viêm sẽ kích hoạt sản xuất prostaglandin E2 của tế bào nội mô não, đặt lại điểm thiết lập điều hòa nhiệt trong vùng não trước và do đó gây nên phản ứng sốt. Vùng não trước cũng kiểm soát các phản ứng điều hòa nhiệt khác, gồm co mạch da, sinh nhiệt không run trong mỡ nâu và sinh nhiệt run ở mô xương. Chấn ăn liên quan sốt cũng do trung gian prostaglandin. Trái với các chất gây sốt, các cytokin chống điều hòa (gồm interleukin-10) và các chất trung gian nội sinh khác có chức năng như chất gây lạnh (các chất ức chế sốt) và ngăn chặn sự tăng nhiệt độ bất lợi.

DI CHỨNG CỦA SỐT

Những quan điểm liên quan đến ảnh hưởng của sốt lên hậu quả của bệnh đã gia tăng qua hàng thế kỷ. Các học giả thời xưa cho rằng phản ứng sốt là có lợi. Từ những năm đầu thế kỷ XIX,

sốt được nhiều người xem là có hại. Tuy nhiên, việc bảo tồn phát sinh chủng loài của sốt trong hàng triệu năm nay ở giới động vật cho thấy lợi ích tiềm năng với vật chủ. Hầu hết vi khuẩn gây bệnh là ưa nhiệt (vi sinh vật có nhiệt độ khoảng 35°C lí tưởng để phát triển) và nhiệt độ trong khi sốt sẽ ức chế chúng tăng nhanh. Sốt cũng sinh ra các hợp chất cô lập sắt ở gan để liên kết với sắt tự do cần thiết cho sự nhân lên của vi sinh vật, tăng hoạt động kháng khuẩn của kháng sinh, giảm các protein sốc nhiệt cảm nhiệt mà kích hoạt khả năng phòng thủ của vật chủ và tăng cường đáp ứng tế bào T. Một nghiên cứu chỉ ra nhiệt độ trên 39.5°C ở các bệnh nhân nặng không có tác dụng phụ và có lẽ thậm chí liên quan đến hậu quả thuận lợi, Tuy nhiên việc làm nóng bằng tác động bên ngoài thì không có lợi.

NHỮNG THAY ĐỔI TẠM THỜI VỀ NGUYÊN NHÂN FUO

Những thay đổi lớn về nguyên nhân gây FUO đã xuất hiện trong thế kỉ qua. Một nhận thức chung trong tài liệu là so với đầu những năm 1900 và giữa những năm 1900, thời đại hiện nay chứng kiến sự suy giảm các nguyên nhân gây FUO, với sự gia tăng tình trạng tự miễn và viêm nhiễm. Tuy nhiên, đánh giá kĩ hơn các nghiên cứu cho thấy bức tranh phức tạp hơn nhiều về nguyên nhân của FUO thay đổi phụ thuộc quốc gia, phân loại bệnh viện (cấp ba với cộng đồng) và số lượng bệnh nhân. Các tài liệu mâu thuẫn nhau và bác bỏ quan điểm phổ biến cho rằng tình trạng viêm nhiễm đã vượt qua nhiễm trùng và chiếm ưu thế là nguyên nhân FUO, với 2 tổng quan hệ thống từ 1994 đến 2004 và từ 2005 đến 2015, cho thấy nhiễm trùng vẫn là nguyên nhân hàng đầu của FUO. Có thể liên quan giữa mức sống vùng thấp và nhiễm trùng lưu hành cao. Ví dụ, ở Ấn Độ và Thổ Nhĩ Kỳ năm 2021, nhiễm trùng chiếm 40% nguyên nhân FUO, ngược lại tình trạng tự miễn và viêm nhiễm chỉ chiếm 1/4 số ca. Ngược lại, các nghiên cứu cùng thời từ Nhật Bản, Hy Lạp, Hàn Quốc đã cho thấy phần trăm bằng nhau hay tần xuất cao hơn của tình trạng tự miễn và viêm nhiễm. Trên 51% số ca FUO, thậm chí

**Bảng 1. Phân loại chung Sốt chưa rõ nguyên nhân (FUO) ***

Phân loại	Định nghĩa và nguyên nhân
FUO kinh điển	FUO mặc dù có những chẩn đoán ban đầu hợp lý trong môi trường bệnh nhân nội trú hay ngoại trú, gồm FUO trên bệnh nhân nhiễm HIV bị ức chế virus, với CD4 > 200 tế bào/mm ³ ; nguyên nhân phân làm 4 loại: nhiễm trùng (như lao, viêm nội tâm mạc, áp xe ẩn, bệnh Whipple, sốt thương hàn, giang mai (chủ yếu thứ phát), các bệnh nhiễm trùng từ động vật và viêm mô tế bào), ung thư, các rối loạn tự miễn và tự viêm và các nguyên nhân khác
FUO tại bệnh viện	FUO tiến triển ở bệnh nhân nằm viện
Bệnh nhân ICU	Nguyên nhân gồm nhiễm trùng (nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm Clostridioides difficile, nhiễm nấm, nhiễm trùng liên quan đặt catheter, loét tì đè), huyết khối thuyên tắc mạch, viêm túi mật không do sỏi, sốt do dùng thuốc, đột quỵ, xuất huyết não và chảy máu.
Bệnh nhân không ICU	Các nguyên nhân của FUO tương tự được liệt kê trong môi trường ICU, mặc dù bệnh không nặng
FUO liên quan suy giảm miễn dịch	Nguyên nhân rất khác nhau, dựa trên loại suy giảm miễn dịch nền
Người nhận ghép tạng	Nguyên nhân gồm virus, nhiễm trùng có nguồn gốc từ người hiến tạng, bội nhiễm giun sán, nhiễm nấm cơ hội, thải ghép và các trường hợp hiếm khác, Bệnh ghép chống vật chủ GVHD, hội chứng không dung nạp mảnh ghép (do ghép thận giữ lại tại chỗ sau khi ghép thận thất bại), ghép động tĩnh mạch không còn chức năng như cũ sau khi ghép thận (có thể làm xuất hiện nhiễm trùng hay sốt), tăng bạch cầu lympho thực bào máu và hội chứng tăng amoni máu liên quan ure huyết tương.
Bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính	Những bệnh nhân nguy cơ cao bị giảm bạch cầu hạt trung tính được coi như mắc FUO nếu họ sốt > 5 ngày bất kể điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm thích hợp, chẩn đoán bệnh căn tác động bởi thời gian giảm bạch cầu hạt trung tính, ức chế miễn dịch điều trị hoặc dự phòng với GVHD và liệu pháp kháng sinh dự phòng.
Người nhận ghép tế bào máu	Nguyên nhân trước ghép tạng: tương tự nguyên nhân FUO giảm bạch cầu hạt trung tính - Nguyên nhân sớm sau ghép tạng: mảnh ghép tự thân, nhiễm trùng herpesvirus cơ hội, nhiễm trùng adenovirus, GVHD trầm trọng, viêm phổi nhiễm trùng, hội chứng viêm phổi tự phát. - Nguyên nhân muộn sau ghép tạng: đa nguyên nhân, gồm tái phát ung thư; hồi phục miễn dịch không hoàn toàn khoảng 24 tháng và bệnh nhân vẫn có nguy cơ cao nhiễm trùng (từ các vi sinh vật bị bao bọc) trong thời gian đó.
Bệnh nhân nhiễm HIV không sử dụng ART, bệnh nhân bị AIDS	Nguyên nhân gây hội chứng nhiễm retrovirus cấp, bệnh nấm đặc hữu, toxoplasmosis, cryptococcosis, nhiễm HHV-8 (như ung thư mô liên kết Kaposi, u lympho tràn dịch nguyên phát, hội chứng cytokine viêm herpesvirus ung thư mô liên kết Kaposi) và u lympho.
FUO liên quan du lịch	Nguyên nhân gồm sốt rét, sốt thương hàn, leptospirosis, sốt xuất huyết virus, sốt phát ban và bệnh sốt không phân hóa cấp tính ở các nước nhiệt đới.

* Bảng này bao gồm danh sách được lựa chọn các biểu hiện thực thể có thể liên quan FUO. Dữ liệu được cung cấp bởi Durack và Street, Durack và Street. AIDS là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, ART là phát đồ kháng retrovirus, GVHD, bệnh ghép với vật chủ, HHV virus herpes ở người, HIV là virus suy giảm miễn dịch ở người và ICU đơn vị chăm sóc đặc biệt.

ngay cả trong thời đại hiện nay, vẫn chưa chẩn đoán được. Khả năng các trường hợp chưa được chẩn đoán có thể cao hơn ở các khu vực thu nhập cao, sự liên quan có thể do hiện diện quá mức số bệnh nhân “khó chẩn đoán”.

PHÂN LOẠI FUO

Về lịch sử, FUO được chia thành kinh điển, tại bệnh viện, liên quan suy giảm miễn dịch và liên quan du lịch (Bảng 1). Bất chấp những hạn chế, cách phân loại như vậy tạo ra bộ khung hữu dụng để tiếp cận bệnh nhân sốt kéo dài.

FUO kinh điển

Thuật ngữ “FUO kinh điển” diễn hình liên quan đến sự thay đổi của hội chứng FUO mà ban đầu được định nghĩa bởi Petersdorf và Beeson,

tập trung hầu hết các báo cáo FUO qua hàng thế kỷ. Nguyên nhân chính của FUO kinh điển là nhiễm trùng, ung thư, tự viêm hay tình trạng tự miễn và các nguyên nhân khác. Một báo cáo của tất cả nguyên nhân nhiễm trùng FUO không đề cập ở đây, tuy nhiên các nguyên nhân chính ở đây đảm bảo đủ thảo luận.

Nhiễm trùng vi khuẩn

Lao là một trong những nguyên nhân nhiễm trùng thường gặp nhất của FUO. Lao được chẩn đoán ở ít nhất 1 bệnh nhân trong 32 của 35 nghiên cứu và phổ biến ở một loạt bệnh viện ngoài Hoa Kỳ (10.2%) hơn các bệnh viện tại Hoa Kỳ (5.3%). Việc chẩn đoán lao kê, lao xơ cứng vẫn còn nhiều thách thức, do các biểu hiện protean, thường xuyên không có bệnh lao trước đó.



Hình 2. Các mẫu được lựa chọn từ các trường hợp FUO do nhiễm trùng gây ra.

Bảng A chỉ ra 1 túi phình trong nhánh động mạch chủ (mũi tên) với tập hợp một lượng khí (đầu mũi tên), cho thấy viêm động mạch chủ *Salmonella enterica*, trên bệnh nhân sốt 1 tháng. Bảng B chỉ ra hình CT ngực và phết tể bào tủy xương từ bệnh nhân có sự mở rộng hạch rốn và u hạt không phát triển mà sử dụng glucocorticoids với bệnh được coi là sarcoidosis. Dịch rửa phế quản-phế nang và dịch hút tủy xương thu được khi nhập viện sau đó phát triển thành *Histoplasma capsulatum*; xét nghiệm huyết thanh và nước tiểu cho kháng nguyên mô huyết tương dương tính. Xem lại nhiều lần phiên đồ bệnh học ban đầu của cây tủy xương, với Grocott methenamine - nhuộm bạc, cho nhiều men mô huyết tương (mũi tên). Bảng C chỉ ra vết loét tiềm chùng trên bệnh nhân sốt, đau đầu và đau cơ sau khi có chuyến đi săn đến Nam Phi. Xét nghiệm PCR với mẫu sinh thiết đục lỗ của vết loét cho kết quả là *Rickettsia africae*. Bảng D chỉ ra bệnh Lyme xơ cứng, sốt ở một người đàn ông sốt và phát ban. Bảng E chỉ ra phát ban trên bệnh nhân HIV và hội chứng retroviral cấp tính. Bảng F chỉ ra hình ảnh FDG PET-CT của một bộ phận giả trên hông trên bệnh nhân bị bệnh Crohn có sốt, đồ mờ hồi và sụt cân khoảng trên 6 tháng. Thử nghiệm glucocorticoids, kháng sinh và thuốc kháng nấm đã thất bại. Khi xem lại nhiều lần chụp FDG PET-CT, thu gom dịch ở bộ phận giả vùng hông (mũi tên) được lưu ý, với các mẫu cấy tạo ra *Streptococcus sanguinis*.

Phẫu thuật và điều trị với ceftriaxone đưa đến hồi phục hoàn toàn.

hình X quang ngực không đánh dấu và công cụ chẩn đoán không đủ. Khoảng 50% bệnh nhân bị hội chứng Whipple có sốt, thường hay đau khớp-viêm khớp, tiêu chảy và sụt cân. Các huyết thanh *salmonella* gây thương hàn và không thương hàn gây ra nhiễm khuẩn và FUO và có thể phức tạp

bởi biến chứng phình động mạch nấm (hình 2A). Nhiễm trùng vi khuẩn khác (như viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, đặc biệt viêm nội tâm mạc cấy âm tính) và nhiễm trùng vùng sâu (như áp xe và viêm tuyến tiền liệt) vẫn tồn tại lâu đời liên quan FUO.



Nhiễm virus

Mặc dù hầu hết nhiễm virus tự giới hạn, thiết lập một chẩn đoán có thể lướt bớt chi phí xét nghiệm chẩn đoán và sử dụng kháng sinh. Trong 1 nghiên cứu của Trung Quốc, herpesviruses ở người đã phát hiện bằng thử nghiệm phản ứng chuỗi polymerase huyết tương (PCR) trên 1/3 bệnh nhân FUO và gồm cả cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 6 (HHV-6) và HHV-7 lần lượt là 15.1%, 9.7%, 14.0%, và 4.8% , với đồng nhiễm là 10.2% tổng số bệnh nhân. Sốt đơn thuần hoặc nồng độ aminotransferase tăng cao hay sự bất thường về máu; sốt mà có bất thường về máu hay gặp nhất trên bệnh EBV viremia. Tuy nhiên, nhiều trường hợp sau chép của herpesvirus cho thấy sự tái kích hoạt nhiễm trùng tiềm ẩn trong phạm vi của một quá trình khác, trái ngược với là nguyên nhân chính của FUO. Biểu hiện lâm sàng của tăng bạch cầu đa nhân nhiễm trùng có thể thay đổi theo tuổi (độ tuổi trung niên hay người già có thời gian sốt lâu hơn và giảm bạch cầu rõ rệt hơn nhưng lại thấp hơn thanh thiếu niên về lách to, viêm họng và nổi hạch). Tăng bạch cầu đa nhân nhiễm trùng vì thế nên được xem xét trên bệnh nhân FUO, bất chấp tuổi. HHV-6 và HHV-8 nói chung chỉ nên xét nghiệm trên bệnh nhân không suy giảm miễn dịch, khả năng gây bệnh của HHV-7 đang được thảo luận. Virus gây bệnh có nguồn gốc động vật vẫn cần nhắc trên FUO, đặc biệt khi đi kèm viêm màng não (Bảng 2, và Bảng S1 trong phần phụ lục bổ sung)

Nhiễm nấm

Nấm đặc hữu (histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, and paracoccidioidomycosis) có thể liên quan đến FUO trên cả vật chủ có khả năng miễn dịch và suy giảm miễn dịch, ngoại trừ bệnh talaromycosis, chủ yếu ảnh hưởng đến những người suy giảm miễn dịch (Bảng S2). Ngược lại, các nhiễm nấm xâm nhập cơ hội, như aspergillosis, mucormycosis, and cryptococcosis (nhưng không phải do *C. gattii*, có thể lây sang người khỏe mạnh), xuất hiện phần lớn trên những người suy giảm miễn dịch. Nấm đặc hữu có những biểu hiện lâm sàng chồng chéo và không đặc hiệu, gồm triệu chứng B và triệu chứng tại phổi hay ngoài phổi. Lịch sử đi du lịch có thể hỗ trợ thiết lập chẩn đoán. Tuy nhiên, các vùng mà

nấm đặc hữu thì có thể thay đổi theo thời gian. Như vậy, bất chấp qua hàng thập kỉ giáo điều, rõ ràng sự phân bố histoplasmosis ngày càng lan rộng sang các thung lũng sông Mississippi and Ohio. Vì thế, histoplasmosis nên được nghi ngờ trên bệnh nhân có hội chứng tương thích (hình 2B), thậm chí vượt ra ngoài bản đồ histoplasma điển hình, được công bố lần đầu năm 1969 trên cơ sở xét nghiệm da được tiến hành giữa 1958 và 1965. Thật không may, nhiều trường hợp nhiễm histoplasmosis tiếp tục được chẩn đoán trên cơ sở sinh thiết mô hơn là xét nghiệm kháng nguyên, cho thấy chỉ số nghi ngờ giữa các nhà cung cấp dịch vụ vẫn còn thấp.

Nhiễm trùng khác

Khoảng 1/2 nguồn bệnh ở người do vật trung gian hay động vật gây bệnh và các nhiễm trùng này thường được biểu hiện dưới dạng FUO (Bảng 2, Hình 2C, Bảng S1). Tiền sử tiếp xúc rõ ràng với động vật truyền bệnh hay động vật chân đốt thường không điển hình. Ngoài ra, các biểu hiện lâm sàng chồng chéo và không đặc hiệu, có thể bao gồm phát ban, giảm tế bào và tăng nồng độ aminotransferase và thiếu các xét nghiệm sẵn có trong phòng thí nghiệm nhanh chóng thường gây trì trệ chẩn đoán.

Ung thư

Ung thư chiếm khoảng 2-25% số ca FUO. Các khối u thường gặp nhất liên quan đến FUO gồm ung thư biểu mô tế bào thận, u lympho, ung thư tế bào gan và ung thư buồng trứng, u tâm nhĩ và bệnh Castleman (bảng 3). Sản xuất Pyrogenic cytokine hay hoại tử khối u tự phát (kèm theo hoặc không kèm theo nhiễm trùng thứ phát) là cơ sở có thể gây ra hầu hết ung thư liên quan sốt. “Thử thách naproxen” đã được đề xuất để phân biệt FUO dựa trên ung thư từ FUO do nhiễm trùng. Mặc dù các nhà lâm sàng có thể chọn sử dụng naproxen để điều trị triệu chứng sốt, sự cải thiện hay giải quyết cơn sốt với naproxen không làm giảm nhu cầu đánh giá nghiêm ngặt nhiễm trùng.

Rối loạn tự miễn hay tự viêm

Rối loạn tự miễn hay tự viêm chiếm 5 - 32% số ca FUO. Kiến thức cơ chế mới về những rối loạn này đã cho thấy tồn tại 2 thực thể. Tình trạng tự viêm hoàn toàn (như hội chứng sốt chu kỳ) là rối loạn miễn dịch bẩm sinh với rối loạn điều hòa phản ứng interleukin -1 β , phản ứng



Interleukin-18 hoặc cả hai, trái lại bệnh tự miễn (như hội chứng sinh bạch huyết tự miễn) liên quan miễn dịch thích ứng và được thúc đẩy bởi phản ứng interferon loại 1. Các rối loạn khác (như bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành và viêm khớp dạng thấp) có các thành phần tự miễn dịch và tự viêm thay đổi hoặc xảy ra đồng thời (Bảng 3). Viêm động mạch tế bào khổng lồ và đau đa cơ ở người già và bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành ở những bệnh nhân trẻ hơn thường liên quan đến sốt. Các dấu hiệu viêm tăng cao, mặc dù phổ biến, nhưng không đặc hiệu. Đường như Ferritin máu tăng cao ($>10,000$ ng ferritin mỗi ml) xuất hiện các đặc điểm của bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành

Hội chứng hồi phục miễn dịch, đại diện cho miễn dịch được phục hồi bất thường đối với mầm bệnh cơ hội khi đảo ngược quá trình ức chế miễn dịch, là nguyên nhân mới của FUO. Tuy nhiên, hội chứng này không chỉ giới hạn bởi vật chủ suy giảm miễn dịch. Rất lâu trước khi nhiễm virus suy giảm miễn dịch (HIV), các bệnh phù hợp nhưng không được công nhận là hội chứng hồi phục miễn dịch được quan sát trên bệnh lao và bệnh phong do sự đảo ngược của ức chế miễn dịch liên quan mầm bệnh. Sốt liên quan bệnh mô viêm sau kiểm soát vi sinh vật nhiễm trùng nên đã làm dấy lên những nghi ngờ về hội chứng hồi phục miễn dịch. Những người nhiễm HIV, những người ghép tạng, phụ nữ sau sinh, bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính và liệu pháp kháng các yếu tố hoại tử u (TNF- α) đều có nguy cơ mắc bệnh. Nhiễm cryptococcosis, histoplasmosis và mycobacterial hầu như là nhiễm trùng cơ hội liên quan hội chứng hồi phục miễn dịch.

Các nguyên nhân khác và thuốc liên quan sốt □

Nhiều thực thể có thể gây ra FUO kinh điển, vài trong số đó được liệt kê ở bảng 4. Ước tính khoảng 3-7% các đợt sốt ở bệnh nhân nhập viện có thể quy cho thuốc. Tuy nhiên, sốt liên quan thuốc thường bị xem nhẹ bởi vì thiếu các dấu hiệu định vị. Tăng bạch cầu ái toan, nhịp tim chậm tương đối và phát ban thường lần lượt xuất hiện khoảng 25%, 10% và 5% các trường hợp. Gần 1/3 sốt liên quan thuốc là do kháng sinh, hầu hết là betalactams. Phản ứng thuốc khi tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) là một thực thể riêng biệt được đặc trưng bởi phát ban nặng, sốt, nổi hạch, tăng bạch

cầu ái toan và tăng tế bào lympho không điển hình.

Hội chứng tăng thân nhiệt, chẳng hạn như hội chứng serotonin và hội chứng an thần ác tính (bảng 4), có thể là vô căn hoặc tác dụng phụ của thuốc đã biết. Các thuốc gây hội chứng serotonin kích thích thụ thể serotonin họ 5-hydroxytryptamine. Hậu quả của các rối loạn này đang tăng do sử dụng các thuốc serotonin. Vài thuốc không được kê đơn, các chất cấm và thảo dược có thể gây hội chứng serotonin khi thêm vào các thuốc điều trị serotonergic. Hội chứng an thần ác tính liên quan thuốc chẹn thụ thể dopamine (như thuốc chống loạn thần) và có thể chẩn đoán nhầm với hội chứng serotonin. Các bất thường trong xét nghiệm (như chỉ số leukocytosis) là đặc điểm của hội chứng an thần ác tính, làm thêm các chẩn đoán. Những nguyên nhân khác liên quan thuốc được liệt kê trong bảng 4.

FUO do nhiễm trùng bệnh viện

Những tiến bộ y học đã dẫn đến tăng tỷ lệ sốt kéo dài và không thể giải thích ở các bệnh nhân nhập viện, một hội chứng khiến các bác sĩ lâm sàng thất vọng được gọi là “sốt quá nhiều nguyên nhân”. Nghiên cứu bệnh nhân bị FUO do nhiễm trùng bệnh viện trùng lặp với các nghiên cứu FUO kinh điển, trong đó đánh giá các nhiễm trùng bí ẩn, tình trạng tự miễn và ung thư thường không được tiến hành. Việc đánh giá, đặc biệt trên bệnh nhân nặng mạn tính, ban đầu nên tập trung vào nhiễm trùng bệnh viện, bao gồm nhiễm trùng liên qua catheter mạch máu, nhiễm trùng đường tiểu, viêm phổi, nhiễm trùng trong ổ bụng, viêm xoang và nhiễm *Clostridioides difficile*. Tuy nhiên nuôi cấy ban đầu và các nghiên cứu hình ảnh học thường được tiến hành. Thật vậy, 1 nghiên cứu chỉ ra 31% bệnh nhân sốt nặng không có sốt do nhiễm trùng, gồm sốt thần kinh do tổn thương não, tai biến huyết khối thuyên tắc hay thuốc. Tần suất và mức độ leukocytosis tương tự trên bệnh nhân sốt nhiễm trùng và sốt không nhiễm trùng và không thể đáng tin cậy dùng để phân biệt 2 tình trạng này.

Sốt không thể giải thích cũng thường xảy ra trên bệnh nhân sau phẫu thuật. Hầu hết sốt sau phẫu thuật khởi phát sẽ tự giới hạn và các biến cố

Entity, Pathogens, and Syndromes	Region and Population (Seasonality)	Vector	Reservoir	Manifestations	Treatment	Comments
Rickettsioses						
<i>Rickettsia rickettsii</i> (Rocky Mountain spotted fever), <i>R. africae</i> (African tick bite fever), <i>R. typhi</i> (murine endemic typhus), <i>R. prowazekii</i> (epidemic typhus), <i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus)	All continents except Antarctica (varies)	Ticks, fleas, lice, mites	Small mammals, including rats and flying squirrels (<i>R. prowazekii</i>)	Febrile syndromes with rashes (mild to fatal with DIC and encephalitis); inoculation ulcer uncommon	Tetracyclines	Tropism for vascular endothelial cells results in increased vascular permeability; thus, rash is expected in nearly all cases
Babesiosis						
<i>Babesia</i> species (e.g., <i>B. microti</i> in the U.S., <i>B. divergens</i> in Europe, <i>B. venatorum</i> in China)	Northeastern, southeastern, and upper midwestern U.S.; Europe; northeastern China (usually May–September)	<i>Ixodes scapularis</i> (deer tick); transfusion-related uncommon	White-footed mouse	Constitutional symptoms, hemolysis, ARDS; rash uncommon	Azithromycin plus atovaquone, clindamycin plus quinine	Rash should arouse suspicion of Lyme disease; immunocompromised and asplenic patients at risk for severe disease; coinfection with babesia, anaplasma, borrelia, and Powassan virus in the U.S.
Anaplasmosis						
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (human granulocytic anaplasmosis)	Northeastern and upper midwestern U.S.; central Europe; Asia (mainly spring and summer)	<i>I. scapularis</i>	White-footed mouse	Constitutional symptoms, fever, cytopenias, elevated aminotransferase levels; rash uncommon	Tetracyclines	Rash should arouse suspicion of Lyme disease; coinfection with babesia, anaplasma, borrelia, and Powassan virus in U.S.
Lyme disease						
<i>Borrelia burgdorferi</i> and other borrelia species, <i>B. mayonii</i> in upper midwestern U.S.	Northeastern and upper midwestern U.S.; Europe; Asia (June–August)	<i>I. scapularis</i> in the U.S.	Rodents (e.g., white-footed mouse)	Erythema migrans rash; cardiac, articular, neurologic manifestations; fever uncommon	Tetracyclines, amoxicillin, cefuroxime, ceftriaxone	Coinfection with babesia, anaplasma, borrelia, and Powassan virus in the U.S.; Jarisch–Herxheimer reaction with treatment can present as fever
Ehrlichiosis						
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> (human monocytic ehrlichiosis), <i>E. ewingii</i> , <i>E. muris eauclairensis</i> (uncommon)	Southeastern, south-central, and mid-Atlantic U.S.; <i>E. muris</i> and <i>E. muris eauclairensis</i> : Minnesota and Wisconsin (spring and summer)	Lone Star tick (<i>Amblyomma americanum</i>); <i>E. muris</i> and <i>E. muris eauclairensis</i>	White-tailed deer; <i>E. muris</i> and <i>E. muris eauclairensis</i> : white-footed mouse	Acute febrile illness, systemic symptoms, cytopenia, elevated aminotransferase levels; rash in up to 30% of patients	Tetracyclines	Unexplained fever may last between 17 and 51 days ³¹



Bartonellosis

<i>Bartonella bacilliformis</i> (Oroya fever); <i>B. quintana</i> , <i>B. henselae</i> (bacteremia, culture-negative endocarditis, bacillary angiomatosis); <i>B. henselae</i> (cat scratch disease)	Oroya fever: valleys of Andes mountains; others: worldwide, homeless populations, persons with HIV infection (year-round)	Varies by organism and syndrome: sandflies, body lice, cat fleas	<i>B. bacilliformis</i> : humans; <i>B. quintana</i> : nonhuman primates; <i>B. henselae</i> : cats	Vary: fevers, constitutional symptoms, culture-negative endocarditis; lymphadenopathy with cat scratch disease; peliosis hepatis with bacillary angiomatosis	Varies by syndrome: tetracycline-based regimens often used; quinolones, rifampin, macrolides used	Survivors of Oroya fever are temporarily at risk for salmonellosis; cat scratch disease can be disseminated in immunocompromised hosts
--	---	--	---	--	---	--

Leptospirosis

<i>Leptospira interrogans</i> and other species	Ubiquitous and worldwide (variable; reportedly summer and fall)	Infection typically occurs after exposure to environmental sources (e.g., water/soil contaminated with animal urine)	Multiple mammals (e.g., rodents, cattle, horses)	Protean: fevers, constitutional symptoms, classic conjunctival suffusion; cough, myalgias, aseptic meningitis, pulmonary hemorrhage, jaundice; renal failure (Weil's disease)	Penicillin, tetracyclines	Inoculation into minor breaks in the skin or exposure of mucosal surfaces, occupational exposures (farmers, abattoir workers), adventure tourism
---	---	--	--	---	---------------------------	--

Brucellosis

<i>Brucella</i> species (e.g., <i>B. melitensis</i> , <i>B. abortus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. canis</i>)	Mediterranean basin, Middle East, Asia, Africa, Mexico, Central and South America (year-round)	Infection occurs after consumption or inhalation of or contact with infected animal products	Various mammals: sheep, goats, cattle, camels, dogs	Malaise, night sweats, arthralgias, back pain, constitutional symptoms; can lead to endocarditis, spondylitis, orchitis or epididymitis	Doxycycline, rifampin, TMP-SMX, ceftriaxone, aminoglycosides	Rare in the U.S. (consumption of imported, unpasteurized dairy products); special handling in microbiology laboratories; postexposure prophylaxis recommended for laboratory exposure
--	--	--	---	---	--	---

Q fever

<i>Coxiella burnetii</i>	Worldwide (year-round)	Ticks; animal feces, urine, placentas, or inhalation	Mammals (cattle, other farm animals), birds, arthropods	Fever, influenza-like illness, pneumonia, hepatitis; endocarditis, obstetrical complications	Varies; doxycycline, TMP-SMX, macrolides, hydroxychloroquine	Highest risk in persons in contact with farm animals, laboratory workers, and abattoir workers
--------------------------	------------------------	--	---	--	--	--

Viral zoonoses

Hantavirus; Powassan, West Nile, Zika, dengue, and chikungunya viruses; St. Louis encephalitis; equine encephalitis virus; others	Vary: Powassan virus in northeastern U.S. and Great Lakes region; Canada; Russia (variable seasons)	Sandflies, mosquitoes, ticks (ixodes for Powassan virus)	Primates, birds, rabbits, rodents, cattle, others	Systemic febrile illness; rash, arthralgia, meningoencephalitis, cytopenia, hemorrhage, respiratory failure	Supportive	Illness ranges from self-limited (Zika virus) to potentially chronically debilitating (chikungunya and West Nile viruses) to fatal (hantavirus); consider coinfection with babesia, anaplasma, borrelia, and Powassan virus in U.S.
---	---	--	---	---	------------	---

* Diagnosis of many of these entities can be challenging, and diagnostic testing (including serologic testing, polymerase-chain-reaction assay, and culture) may be insensitive or not readily available (see Table S1 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org, for other entities that may cause FUO). ARDS denotes acute respiratory distress syndrome, DIC disseminated intravascular coagulation, and TMP-SMX trimethoprim-sulfamethoxazole.



thuyên tắc huyết khối, nhiễm trùng liên quan tẩm lưới hoặc mảnh ghép và nhiễm *Mycoplasma hominis* sau phẫu thuật tim, chính hình hay thần kinh là những nguyên nhân FUO sau phẫu thuật. Trái với suy nghĩ của nhiều người, rất ít bằng chứng cho thấy xếp phổi là nguyên nhân gây sốt.

Suy giảm miễn dịch và FUO

Trong vài thập kỷ qua chứng kiến sự phát triển của các liệu pháp ức chế miễn dịch và kích thích miễn dịch (như tác nhân sinh học, kháng thể đơn dòng, ức chế điểm kiểm soát và thụ thể kháng nguyên chimeric [CAR]-tế bào T biến đổi. Hàng triệu người trưởng thành ở Mỹ, hiện nay sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Do đó sự khác biệt về mặt sinh học giữa các tình trạng suy giảm miễn dịch, không thể đưa ra định nghĩa chung về suy giảm miễn dịch liên quan FUO. Tuy nhiên, tiêu chí thời gian và chất lượng thường được áp dụng chung, mặc dù chúng có thể khác biệt ở tiêu chuẩn được sử dụng để xác định FUO cổ điển do hậu quả của các yếu tố nền trên bệnh nhân.

Bệnh nhân nhiễm HIV

Sốt ở người nhiễm HIV có thể dựa trên hội chứng retroviral cấp, khởi phát sau khi nhiễm khoảng 2 tuần (trùng với đỉnh của nồng độ virus trong máu) và được biểu hiện thành hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân và phát ban (Hình 2E). Trên người được chẩn đoán hội chứng suy giảm miễn dịch (AIDS), nhiễm trùng cơ hội và ung thư là các nguyên nhân chính gây ra ung thư. Trong một nghiên cứu ở Pháp đầu những năm 1990 đánh giá trên 57 bệnh nhân bị AIDS và FUO, 86% bệnh nhân tìm ra nguyên nhân. Nhiễm *Mycobacterial*, CMV, leishmaniasis và u bạch huyết là các nguyên nhân thường gặp của sốt. Các nhiễm trùng khác gồm histoplasmosis, cryptococcosis, toxoplasmosis và nhiễm HHV-8 có thể xuất hiện trên bệnh nhân AIDS. Tuy nhiên, liệu pháp kháng virus (ART) đã biến HIV thành bệnh mạn tính trong đó nhiễm trùng cơ hội liên quan AIDS thì hiếm khi xuất hiện. Do đó, vào thế kỷ 21, HIV liên quan FUO có thể được phân loại lại thành FUO trên người điều trị ART (tương tự trên những người không bị HIV) và FUO không điều trị ART (bảng 1)

Hội chứng hồi phục miễn dịch nên được xét nếu FUO xuất hiện sau khi bắt đầu dùng ART ở bệnh nhân AIDS.

Người ghép tạng

FUO được ghi nhận 1.4% trong số những bệnh nhân ghép tạng, hơn 1/2 số đợt cấp do nhiễm trùng. Với sự cải thiện điều trị kháng virus, CMV trở thành nguyên nhân ít phổ biến của FUO. Những nguyên nhân virus khác (như bệnh tăng sinh bạch huyết sau ghép tạng liên quan EBV và nhiễm trùng adenovirus, HHV-6, parvovirus B19 hay HHV-8) vẫn được xem xét trên bệnh nhân ghép tạng bị FUO. Hội chứng siêu nhiễm giun lươn *Strongyloides* và bệnh histoplasmosis lan tỏa thường tránh chẩn đoán ở những người ghép tạng bị sốt (bảng 1). Bệnh huyết thanh từ antithymocyte globulin hay alemtuzumab có thể đi kèm hoặc có trước tăng bạch cầu ưa acid, bệnh thải ghép của vật chủ (GVHD) và hemophagocytic lymphohistiocytosis, mặc dù hiếm, cũng nên cân nhắc trên bệnh nhân ghép tạng bị sốt.

Bệnh nhân ung thư máu

Sốt phổ biến ở bệnh nhân ung thư máu có điều trị hóa trị hóa cảm ứng thuyên giảm và trước khi tiếp xúc người nhận ghép tế bào máu. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao tăng bạch cầu đa nhân trung tính nặng và kéo dài, được định nghĩa là bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối ít hơn 500 mỗi microliter trong hơn 7 ngày. Sốt trong khi tăng bạch cầu đa nhân trung tính gây ra bởi sự di chuyển của vi khuẩn nội sinh hay nấm vào trong dòng máu dựa trên sự xâm nhập vào hàng rào bảo vệ do tăng bạch cầu đa nhân trung tính, viêm niêm mạc và catheter. Một tác nhân gây bệnh chỉ được xác nhận trên khoảng 1/3 bệnh nhân và sốt kéo dài trung bình 5 ngày bất chấp liệu pháp kháng sinh thích hợp. Bệnh nhân bị tăng bạch cầu đa nhân trung tính có sốt nên được điều trị ngay lập tức với kháng sinh phổ rộng. Nếu tăng bạch cầu đa nhân trung tính và sốt dai dẳng hơn 7 ngày, nên điều trị liệu pháp kháng nấm theo kinh nghiệm (chủ yếu nhắm vào *Aspergillus*). Những trường hợp này đang thách thức điều trị và cần đánh giá bằng cách khám lâm sàng hằng ngày, cấy thường xuyên,

hình ảnh học và chẩn đoán không dựa trên kết quả cấy để tìm nhiễm trùng nấm mốc, cần nhắc tình trạng ung thư nền. Trong trường hợp không có phức hồi bạch cầu đa nhân trung tính, FUO có thể kéo dài lâu hơn. Nếu tình trạng bệnh nhân không xấu đi nhanh chóng, thì nên tránh dùng kháng sinh phổ rộng.

Sốt có thể phát triển ở bệnh nhân cấy ghép tế bào tập máu trong gian đoạn sớm hậu cấy ghép là kết quả của sự xâm nhập, nhiễm trùng hay hội chứng phổi không nhiễm trùng (như hội chứng viêm phổi tự miễn), nhiễm nấm, kích hoạt lại các herpesviruses như CMV, EBV và HHV-6 (đặc biệt viêm não màng não), nhiễm adenovirus, GVHD siêu cấp hay các yếu tố khác. Trong giai đoạn muộn sau cấy ghép, những nguyên nhân sốt không thể giải thích sau khi ghép tế bào máu được mở rộng và bao gồm GVHD, nhiễm trùng nấm mốc cơ hội, bệnh tăng lympho sau cấy ghép và ung thư tái phát (bảng 1).

Sốt xuất hiện khoảng 92% bệnh nhân điều trị liệu pháp tế bào T CAR. Hầu hết các đợt sốt phát triển trong 3 tuần sau điều trị và cần nhắc dựa vào hội chứng giải phóng cytokine (CRS). Nhiệt độ liên quan CRS có thể rất cao, và mặc dù tất cả bệnh nhân điều trị kháng sinh, thường cũng không làm rõ chẩn đoán. Thiếu các xét nghiệm dấu ấn sinh học, CRS vẫn là chẩn đoán loại trừ khi không thể giải thích sốt, có thể được xác định sớm sau liệu pháp tế bào T CAR. Vì tác dụng độc hại của CRS độ cao về kết quả lâm sàng, khuyến cáo sử dụng thuốc kháng cytokin như tocilizumab hay glucocorticoids.

Bệnh nhân điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch khác

Đánh giá cẩn thận nhiễm trùng thông thường và cơ hội nên được tiến hành ở tất cả bệnh nhân mà sốt phát triển trong suốt ức chế miễn dịch do điều trị. Ví dụ, nhiễm listeriosis, herpes zoster và nhiễm trùng hạt (như nấm đặc hữu, lao hay cryptococcosis) có thể phát triển trên những bệnh nhân điều trị kháng TNF- α . Dùng rituximab đã liên kết với nhiễm trùng xương do mycoplasma và nhiễm trùng u re huyết can thiệp. Ngược lại, liệu pháp ức chế điểm kiểm tra (checkpoint) chặn các tín hiệu ức chế tế bào T và tăng đáp ứng miễn dịch

Bảng 3. Những nguyên nhân của FUO được lựa chọn ác tính, tự viêm và tự miễn

Ung thư
U lympho (gồm u lympho Hodgkin và u lympho nội mạch), ung thư biểu mô di căn rộng, u di căn gan, ung thư biểu mô đại tràng, tế bào gan và tế bào thận; ung thư máu cấp tính; u não có rối loạn điều hòa thân nhiệt.
Các rối loạn tự viêm và tự miễn
Tự viêm: sốt Địa Trung Hải gia đình, hội chứng Muckle-Wells, hội chứng tự viêm lạnh gia đình
Tự miễn: hội chứng tăng bạch huyết tự miễn, hội chứng poly-endocrinopathy tự miễn
Biến thiên tự viêm và tự miễn ẩn hay bệnh kết hợp: tế bào khổng lồ và viêm động mạch Takayasu, viêm ruột, một số loại viêm màng bồ đào, hội chứng Behçet, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm da, viêm polymyos
Các nguyên nhân khác
Viêm hạt, tự miễn, gia đình: viêm gan hạt tự miễn, u hạt với viêm đa mạch, bệnh viêm hạt mạn tính, bệnh Rosai-Dorfman, viêm hạt cảm ứng silicone hay bột trợ, lipogranulomas (như ăn vào dầu khoáng), bệnh Kikuchi-Fujimoto (viêm lymphaden hoại tử histiocytic), bệnh Kawasaki, viêm mạc treo xơ hóa
Mạch máu: u nhầy nhĩ, bóc tách động mạch chủ, huyết khối tĩnh mạch sâu, tụ máu, viêm tĩnh mạch huyết khối, thuyên tắc phổi, xuất huyết trong não và đột quỵ
Nội tiết: bệnh Addison, nhiễm độc giáp, con bão giáp, viêm giáp, u tuyến thượng thận
Máu: hội chứng u rêu máu, xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối
Nguyên nhân khác: xơ gan, viêm tụy, hội chứng hoạt hóa đại thực bào, bacillus Calmette-Guérin, hội chứng quá tải lipid (từ liệu pháp nhũ tương lipid), giả sốt, Xơ hóa sau phúc mạc, hội chứng crowned dens (bệnh lắng đọng calci-um pyrophosphate)

* Not all entities that may be associated with fever are shown; many other causes are described as case reports. Data are from Gaeta et al.,¹⁷ Pannu et al.,¹⁸ Loizidou et al.,³⁷ Sun and Singh,³⁸ and van Kempen et al.³⁹

† These disorders may have both autoinflammatory and autoimmune components.

đưa đến một loạt các phản ứng viêm rộng là kết quả của tự hoạt hóa, gồm sốt không nhiễm trùng, viêm cơ quan, phát ban và tiêu chảy.

Những người du lịch trở về

Tổ Chức du lịch thế giới Liên Hợp Quốc ước tính đến năm 2030, khoảng 2 tỷ người sẽ đi du lịch hàng năm, chủ yếu các quốc gia có nền kinh tế mới nổi. Mặc dù du lịch quốc tế đã giảm vì đại dịch coro-navirus 2019 (Covid-19), bệnh sốt sẽ vẫn tiếp tục gặp ở khách du lịch. Từ 1996 đến 2011, 82,825 khách du lịch phương Tây đi tìm chăm sóc y tế, 4.4% có bệnh cấp tính, hầu hết

Table 4. Những nguyên nhân liên quan đến thuốc của FUO kinh điển.*

Loại phản ứng thuốc	Thời gian thường khởi phát sốt	Các thuốc thường gặp và các tác nhân khác
Phản ứng quá mẫn	7–10 ngày	Kháng sinh (beta-lactams, sulfonamides, minocycline), allopurinol, thuốc chống co giật (phenytoin, carbamazepine), methyl dopa, heparin, quinidine, quinine
Phản ứng liên quan hóa trị	3–19 giờ	Hóa trị liệu (cytosine arabinoside, bleomycin, chlorambucil, vincristine, cisplatin), thuốc tác động đích vào phân tử mô ác tính (dabrafenib, trametinib)
Phản ứng liên quan truyền dịch	0.5–3.0 giờ	Amphotericin B formulations, vancomycin, bleomycin, vaccin, kháng thể đơn dòng
DRESS	2–6 tuần	Sulfonamides, carbamazepine, allopurinol, lamotrigine, phenytoin
Hội chứng tăng thân nhiệt		
Hội chứng Serotonin	6 giờ–vài ngày†	Ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline Ức chế tái hấp thu Serotonin–norepinephrine: duloxetine, trazodone, desvenlafaxine, levomilnacipran, milnacipran, venlafaxine Chống trầm cảm 3 vòng: amitriptyline, nortriptyline Ức chế MAO : ức chế không đảo ngược không chọn lọc (phenelzine, tranylcypromine), ức chế đảo ngược không chọn lọc (linezolid), ức chế MAO loại A không đảo ngược chọn lọc (methylene blue), ức chế MAO loại B không đảo ngược chọn lọc (selegiline) Chống buồn nôn: ondansetron, metoclopramide Chất chủ vận thụ thể Serotonin : psychedelics (LSD), fentanyl, buspirone, triptans, sản phẩm được liệu lithium: St. John's wort, Syrian rue (harmine and harmaline) Ức chế Cytochrome P-450 : fluoxetine, ciprofloxacin, ritonavir, fluconazole, sertraline
Tăng thân nhiệt ác tính	0.5–2.0 giờ	Thuốc dẫn cơ khử cực: succinylcholine Thuốc mê đường hô hấp: halothane, sevoflurane, isoflurane, desflurane
Hội chứng tăng bạch cầu đa nhân trung tính ác	1–2 tuần	Thuốc an thần: haloperidol, quetiapine, olanzapine, risperidone Chống buồn nôn: metoclopramide, prochlorperazine Parkinsonism–hyperpyrexia syndrome: ngừng đột ngột các chất chủ vận dopamine hoặc không dopaminergic (amantadine)
Sốt Adrenergic	Biến thiên	Thuốc giao cảm và ức chế MAO: theophylline, cocaine, MDMA (ecstasy)
Sốt Anticholinergic	Khoảng 2 giờ	Thuốc chống co giật: carbamazepine Chống buồn nôn: scopolamine, promethazine, prochlorperazine Thuốc dẫn cơ: cyclobenzaprine, methocarbamol, carisoprodol Thảo dược: belladonna, jimsonweed (datura), lupin Antidepressants: amitriptyline, imipramine, nortriptyline
Sự tách rời ty thể của quá trình phosphoryl hóa oxy hóa	0.5–3.0 giờ	Thuốc trừ sâu và ngộ độc : hợp chất clo hữu cơ, phospholipases có nguồn gốc từ nọc rắn Salicylates: aspirin liều cao

* Dữ liệu từ McAllen và Schwartz, Boyer và Shannon, và Francescangeli . DRESS là phản ứng thuốc hội chứng tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân, LSD lysergic acid diethylamide, MAO monoamine oxidase, and MDMA 3,4-methylenedioxymethamphetamine.

† Thuốc có thời gian bán hủy dài, như fluoxetine, có thể làm hội chứng lắng xuống ngay cả khi ngừng thuốc sớm hơn 5 tuần.

‡ Isoenzyme ức chế Cytochrome P-450 (CYP2D6 và CYP3A4) có thể gây hội chứng serotonin khi thêm vào ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc

nhiễm trùng là sốt rét (ở 76,9% khách du lịch), sốt thương hàn (18,1%), và bệnh leptospirosis (2,4%). Thời gian trung bình từ lúc du lịch đến khi khám bệnh là 16 ngày; 91% khách du lịch quay về bị sốt và 0,4% tử vong. Bệnh sốt rét do Falciparum mắc chủ yếu ở Tây Phi, sốt thương hàn ở tiểu lục địa Ấn Độ và bệnh bạch cầu ở Đông Nam Á. Cần ưu tiên nhận biết các bệnh nhiễm trùng liên quan đến du lịch có thể lây truyền hoặc đe dọa đến tính mạng. Gồm sốt xuất huyết do virus (Bảng 2 và Bảng S1),

leptospirosis, rickettsiosis (gồm cả sốt phát ban), sởi, sốt thương hàn, lao, cúm, nhiễm trùng coronavirus nặng và nhiễm trùng do vi khuẩn kháng kháng sinh. Trừ khi được xem xét cụ thể, chẩn đoán nhiều trường hợp trong số này - các bệnh nhiễm trùng liên quan có thể khó nắm rõ. Nhiều bệnh nhiễm trùng trong số này có thể phòng ngừa được bằng vaccin. Tuy nhiên, một nghiên cứu cho thấy chỉ có 19,7% du khách mắc các bệnh có thể phòng ngừa bằng vaccin được khám sức khỏe trước khi đi du lịch.



CHẨN ĐOÁN

Đánh giá FUO nên bắt đầu bằng khai thác kỹ bệnh sử, khám lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán ban đầu được nêu trong hình 1. Với khung này, bác sĩ lâm sàng nên lần theo các manh mối chẩn đoán tiềm năng nhằm đưa đến chẩn đoán sau cùng. Tuy nhiên, các manh mối chẩn đoán dẫn đến chẩn đoán ở 62% bệnh nhân, 48-81% các manh mối như vậy có thể bị sai lệch. Không khuyến khích làm, vì đắt tiền và có thể dẫn đến dương tính giả nếu pretest probability thấp. Ví dụ, mặc dù đo nồng độ procalcitonin có giá trị tiềm năng ở những người bị viêm phổi do vi khuẩn và xét nghiệm beta-d-glucan có giá trị ở những người bị nhiễm nấm *Candida* xâm nhập hoặc nhiễm nấm mốc chọn lọc, kết quả có thể khó giải thích ở những bệnh nhân tình trạng ổn định có hội chứng sốt không phân hóa mà không có nguồn gốc khu trú. Thật vậy, sẽ không thận trọng khi bắt đầu liệu pháp kháng khuẩn hoặc kháng nấm chỉ dựa trên giá trị procalcitonin hoặc beta-d-glucan tăng cao, mà không có lý do khác nghi ngờ nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc bệnh nấm xâm nhập (ví dụ, hình ảnh học, nhiễm trùng huyết hoặc các yếu tố vật chủ). Nếu đánh giá ban đầu không có gì đáng chú ý, nên xem lại các yếu tố bổ sung tiền sử, vì các manh mối chẩn đoán có thể xuất hiện khi đặt câu hỏi lặp lại. Sinh thiết động mạch thái dương được đề xuất ở bệnh nhân cao tuổi với FUO chưa được giải thích để tìm viêm động mạch thái dương và có thể xem xét tùy từng trường hợp. Phẫu thuật mổ bụng thường được thực hiện ở những người bị FUO cách đây nhiều thập kỷ nhưng đã được thay thế bằng hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CT).

Hai phương pháp chẩn đoán được đề cập đến là chụp cắt lớp phát xạ positron 18F-fluorodeoxyglucose kết hợp và CT (FDG PET-CT) (Hình 2F) và giải trình tự thế hệ tiếp theo. Các phân tích tổng hợp chỉ ra phạm vi rộng trong hiệu suất của FDG PET-CT đối với FUO, với độ nhạy từ 86 đến 98% và độ đặc hiệu dao động từ 52 đến 85%. Hiệu suất chẩn đoán của FDG PET-CT dường như cao hơn hơn 50% và lợi ích lớn hơn ít nhất 30% so với CT thông thường. Hiệu suất có vẻ tốt hơn ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng hoặc ung thư có vẻ tốt hơn

tự miễn dịch. FDG PET-CT cũng tỏ ra vượt trội hơn với các phương pháp hình ảnh hạt nhân khác, chẳng hạn như PET không có CT và galium hoặc xạ hình bạch cầu. Ngoài ra, kết quả FDG PET-CT âm tính dường như liên quan đến khả năng sốt thuyên giảm tự phát cao. Hạn chế tiềm ẩn của phương pháp chụp FDG PET-CT gồm chi phí và tính sẵn có hạn chế ở một số trung tâm.

Các xét nghiệm chẩn đoán phân tử có thể khắc phục những hạn chế của xét nghiệm vi sinh truyền thống, chẳng hạn như kết quả chậm trễ, giảm độ nhạy khi dùng kháng sinh và kết quả huyết thanh âm tính giả sớm trong quá trình bệnh. Ngoài ra, các xét nghiệm PCR phạm vi rộng hoặc theo mầm bệnh cụ thể nhằm mục tiêu vào gen RNA ribosome 16S hoặc 18S, vùng D1-D2 của DNA ribosome, bộ đệm phiên mã bên trong và các phần khác của bộ gen vi khuẩn và nấm đã phổ biến rộng rãi gây chú ý trong những năm gần đây. Tuy nhiên, dữ liệu sử dụng thường xuyên các phương pháp phân tử trong các trường hợp FUO còn ít và hiện tại, các xét nghiệm này nên được dành cho các trường hợp vẫn chưa thể chẩn đoán (Hình 1).

ĐIỀU TRỊ

Người ta thường gợi ý liệu pháp điều trị kháng khuẩn hay kháng viêm theo kinh nghiệm (như glucocorticoids) ở bệnh nhân sốt kéo dài. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân không giảm bạch cầu đa nhân trung tính, sẽ gây nên thiếu sức đề kháng trầm trọng hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi nhanh chóng, mọi điều cần làm là thiết lập chẩn đoán ban đầu. Đặc biệt đúng trên bệnh nhân FUO vẫn chưa thể chẩn đoán, vì những bệnh nhân này có tiên lượng cực kỳ tốt và thậm chí có thể tự thuyên giảm. Các thử nghiệm kháng sinh trị liệu có thể tạo ra khuynh hướng đề kháng hoặc ngăn chặn sự phát triển của mầm bệnh khó tính và trong trường hợp bệnh tự giới hạn (như virus) có thể đảm bảo thất bại rằng nguyên nhân nền của sốt đã được điều trị. Thậm chí các thuốc kháng viêm gây trì hoãn chẩn đoán nếu kết quả làm dịu cơn sốt. Trong trường hợp đánh giá ban đầu các manh mối chẩn đoán mà rất ủng hộ một chẩn đoán chắc chắn (Hình 1), đánh giá lâm sàng nên được sử dụng khi quyết định có nên theo đuổi khi dùng mấy thuốc như doxycycline

Sốt chưa rõ nguyên nhân, thuốc chống đau dạ dày, kháng nấm, glucocorticoids hay các phát đồ khác, dựa trên kết quả của các xét nghiệm chẩn đoán.

PHƯƠNG HƯỚNG TRONG TƯƠNG LAI

Đi sau chúng ta 2 thập kỷ và đang ở thế kỷ XXI, đã đến lúc loại bỏ những định nghĩa giáo điều về FUO khởi nhen từ giáo dục y khoa đương thời, thay vì đóng khung FUO là hiện tượng sốt không thể giải thích mặc dù đã chẩn đoán nâng cao, không thuyên giảm sau nhiều thời gian hợp lý đã trôi qua để loại trừ sốt tự giới hạn. Những tiến bộ trong chẩn đoán phân tử, như sắp xếp DNA hay RNA, nhanh chóng tìm ra các nguồn bệnh và các công nghệ đánh dấu sinh học phản ứng trên vật chủ đã sử dụng gen, bộ nhiễm mã,

tiếp cận phân tích protein và nghiên cứu các chất chuyển hóa có thể một ngày nào đó thay đổi cách chẩn đoán FUO, loại bỏ sự cần thiết của nhay cảm lâm sàng về chẩn đoán các trường hợp khó khăn. Các phương pháp này không may chỉ có ở những cơ sở thu nhập cao. Các nước phát triển cần truy cập nhanh chóng và đáng tin cậy các xét nghiệm tại chỗ để gợi ý nâng cao quản lý chăm sóc sức khỏe ban đầu đối với bệnh sốt. Tuy nhiên, khi khả năng chẩn đoán FUO chuyển từ đánh giá lâm sàng sắc sảo sang chẩn đoán phân tử, lĩnh vực của FUO có thể ngày nào đó bước sang trang mới của y học chính xác hay thậm chí có lẽ trở nên hoàn toàn lỗi thời.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.
We thank Sarah E. Gibson, M.D., for the image of bone marrow aspirate in Figure 2B.

REFERENCES

1. Cabot RC. The three long-continued fevers of New England. *Boston Med Surg J* 1907;157:281-5.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin — reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
4. Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, Bleeker-Rovers CP. Fever of unknown origin (FUO) — a call for new research standards and updated clinical management. *Am J Med* 2021 August 24 (Epub ahead of print).
5. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26-38.
6. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. a prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.
7. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. *BMC Infect Dis* 2019;19:653.
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694-703.
9. Wunderlich C, Reeve J. The course of the temperature in diseases: a guide to clinical thermometry. *Am J Med Sci* 1869;67:425-47.
10. Gurven M, Kraft TS, Alami S, et al. Rapidly declining body temperature in a tropical human population. *Sci Adv* 2020;6(44):eabc6599.
11. Kozak W, Kluger MJ, Tesfayiz J, et al. Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:121-34.
12. El-Radhi ASM. Fever management: evidence vs current practice. *World J Clin Pediatr* 2012;1:29-33.
13. Mackowiak PA. Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: teleologic implications with regard to fever. *Rev Infect Dis* 1981;3:508-20.
14. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335-49.
15. Kluger MJ, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science* 1979;203:374-6.
16. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multicenter prospective observational study. *Crit Care* 2012;16(1):R33.
17. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun* 2006;27:205-11.
18. Pannu AK, Golla R, Kumari S, Suri V, Gupta P, Kumar R. Aetiology of pyrexia of unknown origin in north India. *Trop Doct* 2021;51:34-40.
19. Yenilmez E, Kakalicoglu D, Bozkurt F, et al. Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europe: a multicentre study from Turkey. *Int J Clin Pract* 2021;75(6):e14138.
20. Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁷Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. *Ann Nucl Med* 2021;35:31-46.
21. Spervovasilis N, Tsioutis C, Markaki L, Zafeiri M, Soundoulounaki S, Gikas A. Fever of unknown origin caused by infectious diseases in the era of migrant and refugee crisis. *Travel Med Infect Dis* 2020;33:101425.
22. Kim Y-S, Kim K-R, Kang J-M, Kim J-M, Kim Y-J. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. *Korean J Pediatr* 2017;60:77-85.
23. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):ofaa132.
24. Mittal G, Ahmad S, Agarwal RK, Dhar M, Mittal M, Sharma S. Aetiologies of acute undifferentiated febrile illness in adult patients — an experience from a tertiary care hospital in northern India. *J Clin Diagn Res* 2015;9(12):DC22-DC24.
25. Sepkowitz KA. Tuberculosis as the cause of fever of unknown origin: a review. *Int J Infect Dis* 1997;2:47-51.
26. Takagi M, Kato M. Salmonella enterica aortitis. *N Engl J Med* 2016;374(21):e26.
27. Bohaty BR, Hebert AA. African tick-bite fever after a game-hunting expedition. *N Engl J Med* 2015;372(10):e14.
28. Zhou W, Tan X, Li Y, Tan W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. *PLoS One* 2014;9(7):e101619.
29. Halevy J, Ash S. Infectious mononucleosis in hospitalized patients over forty years of age. *Am J Med Sci* 1988;295:122-4.
30. Haidar G. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: forgotten viruses in transplantation. In:

- Morris M, Kotton C, Wolfe C, eds. Emerging transplant infections. Cham, Switzerland: Springer, 2020:683-708.
31. Roland WE, McDonald G, Caldwell CW, Everett ED. Ehrlichiosis — a cause of prolonged fever. *Clin Infect Dis* 1995;20: 821-5.
32. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:321-31.
33. McKinsey DS, Pappas PG. Histoplasmosis: time to redraw the map and up our game. *Clin Infect Dis* 2020;70:1011-3.
34. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaldo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:963-96.
35. Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, et al. Zoonotic diseases: etiology, impact, and control. *Microorganisms* 2020;8:1405.
36. Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med* 1984;15:185-92.
37. Loizidou A, Aoun M, Klastersky J. Fever of unknown origin in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:125-30.
38. Sun H-Y, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:394-402.
39. van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EFA, Radstake TRDJ, Boes M. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:483-92.
40. Zhang H, Wu Y, Lin Z, et al. Naproxen for the treatment of neoplastic fever: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15840.
41. Fautrel B, Le Moëll G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.
42. McAllen KJ, Schwartz DR. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:Suppl:S244-S252.
43. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
44. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20:2288.
45. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010;30:57-69.
46. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013;368:197-9.
47. Seguin P, Roquilly A, Mimoz O, et al. Risk factors and outcomes for prolonged versus brief fever: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16(4):R150.
48. Mavros MN, Velmahos GC, Falagas ME. Atelectasis as a cause of postoperative fever: where is the clinical evidence? *Chest* 2011;140:418-24.
49. Wallace BI, Kenney B, Malani PN, Clauw DJ, Nallamothu BK, Waljee AK. Prevalence of immunosuppressive drug use among commercially insured US adults, 2018–2019. *JAMA Netw Open* 2021;4(5): e214920.
50. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 2010;202:Suppl 2:S270-S277.
51. Bissuel F, Leport C, Perronne C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J Intern Med* 1994;236:529-35.
52. Wormser GP. Multiple opportunistic infections and neoplasms in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1985; 253:3441-2.
53. Abellán-Martínez J, Guerra-Vales J-M, Fernández-Cotarelo M-J, González-Alegre M-T. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-infected patients after HAART (highly active antiretroviral therapy). *Eur J Intern Med* 2009;20:474-7.
54. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998; 26:59-65.
55. Trese M, Smith J. Fever of unknown origin in recipients of solid organ transplants. Presented at the Infectious Diseases Society of America 48th Annual Meeting, Vancouver, BC, Canada, October 21–24, 2010. abstract.
56. Yango A, Fischbach B, Bista B, Ruiz R, Fernandez H, Testa G. Serum sickness induced by alemtuzumab in a kidney-pancreas transplant recipient. *Clin Nephrol* 2021;96:47-50.
57. Haidar G, Garner W, Hill JA. Infections after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies: timeline, prevention, and uncertainties. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33:449-57.
58. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1443-53.
59. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:571-82.
60. Bozo N, Ravn C, Stenz Justesen U, Dahlerup Rasmussen L. *Mycoplasma hominis* septic arthritis in a patient with hypogammaglobinaemia and rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2021;14(1):e237798.
61. Jhaveri VV, Lasalvia MT. Invasive *Ureaplasma* infection in patients receiving rituximab and other humoral immunodeficiencies — a case report and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(10):ofz399.
62. Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors — an overview. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58:Suppl 7:vii7-vii16.
63. Fink D, Wani RS, Johnston V. Fever in the returning traveller. *BMJ* 2018;360:j5773.
64. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, et al. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers — a GeoSentinel multicenter study, 1996–2011. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:397-404.
65. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann Intern Med* 2013;158:456-68.
66. Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, et al. Combined use of serum (1,3)- β -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care* 2017;21:176.
67. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012; 344:307-16.
68. Moossa AR, Skinner DB. The place of laparotomy in the management of pyrexia of unknown origin. *Ann R Coll Surg Engl* 1972;51:396-401.
69. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol* 2017; 72:764-71.
70. Takeuchi M, Nishashi T, Gafter-Gvili A, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(43):e12909.
71. Dong MJ, Zhao K, Liu Z, Wang G, Yang S, Zhou G. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2011;80:834-44.
72. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nishashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1913-9.
73. Wright WF, Simner PJ, Carroll KC, Auwaerter PG. Progress report: next-generation sequencing (NGS), multiplex polymerase chain reaction (PCR), and broad-range molecular assays as diagnostic tools for fever of unknown origin (FUO) investigations in adults. *Clin Infect Dis* 2021 February 19 (Epub ahead of print).
74. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618-20.
75. Rytter H, Jamet A, Coureuil M, Charbit A, Ramond E. Which current and novel diagnostic avenues for bacterial respiratory diseases? *Front Microbiol* 2020;11: 616971.

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.