

EPÄSELVÄ, PITKITTYNUT KUUME JA LÄMPÖILY KUOPION YLIOPISTOLLISEN
SAIRAALAN INFEKTIOPOLIKLINIKALLA

2012–2016

Eveliina Simola
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos/infektiosairaudet
Marraskuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

SIMOLA EVELIINA: Epäselvä, pitkittynyt kuume ja lämpöily Kuopion yliopistollisen sairaalan infektio-poliklinikalla 2012–2016

Opinnäytetutkielma, 49 sivua

Tutkielman ohjaajat: LT Markku Vanttinen, LT Sari Hämäläinen

Marraskuu 2018

Asiasanat: epäselvä kuume, pitkittynyt kuume, epäselvä lämpöily, pitkittynyt lämpöily

Kun kuumeilu jatkuu epäselvänä tutkimuksista huolimatta, on kyseessä epäselvä, pitkittynyt kuume (fever of unknown origin eli FUO). Sen aiheuttajia tunnetaan yli 200. Myös vähemmän tutkitun epäselvän, pitkittyneen lämpöilyn taustalta on löydetty samoja aiheuttajia kuin FUO:ssa. Kummankin tutkimusstrategioista on vaihtelevia suosituksia.

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin epäselvän, pitkittyneen kuumeen (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) tai lämpöilyn (ruumiinlämpö alle 38 °C) vuoksi Kuopion yliopistollisen sairaalan infektiosairauksien poliklinikalle vuosina 2012–2016 lähetettyjen potilaiden taudinkuvaa, diagnostiikkaa ja löydöksiä. Kriteerinä oli > 3 viikkoa kestävä oireilu. Tutkimusaineisto koostui 51 potilaasta, joista 32 luokiteltiin kuumeilijoihin ja 19 lämpöilijöihin.

35:llä (68.6 %) oireilun syy jäi epäselväksi ja 16:lla (31.4 %) oireilulle löytyi todennäköinen aiheuttaja. Infektiosairaus todettiin 12:lla (23.5 %) ja muu oireistoa selittävä sairaus 4 (7.8 %) potilaalla. Kuumeilijoiden diagnoosi selvisi hiukan useammin (34.4 %) kuin lämpöilijöiden (26.3 %). Sekä kuumeilijoista (62.5 %) että lämpöilijöistä (89.5 %) suurin osa oli naisia. Valtaosa (70.6 %) potilaista oli 15 – 40-vuotiaita. Oireet alkoivat 43.1 %:lla potilaista edeltävästi sairastetun infektion jälkeen. Oireilu oli jatkunut 23 (45.1 %) potilaalla yli vuoden infektio-poliklinikan ensikäynnille tullessa, ja 10:llä (19.6 %) oireet olivat loppuneet tässä vaiheessa. Parantuneista valtaosa (n=8) oli kuumeilijoita, joilla oireilu oli alkanut edeltävän ylähengitystieinfektion jälkeen. Vain yksi lämpöilijöistä oli parantunut ensikäynnille tullessa. Kaikilla potilailla oli liitännäisoireita, joista yleisimpiä olivat väsymys (n=33), hengitystieoireet (n=33) ja tuki- ja liikuntaelinperäiset oireet (n=19). Aiemmin diagnosoitu mielenterveydenhäiriö oli 27.5 %:lla potilaista. Kliinisessä tutkimuksessa ei todettu diagnoosiin johtaneita löydöksiä. Kuvantamistutkimuksista vain OPG- (n=10) ja sivuonteloiden TT-tutkimuksessa (n=1) todettiin mahdollisesti oireita selittävä löydös. Diagnoosin johtaneita laboratoriotutkimuksia olivat CRP (C-reaktiivinen proteiini), TSH (tyreotropiini), tyreoidaaperoksidaasivasta-aineet, nieluviljely, mykoplasma- ja EBV (Ebstein-Barr-virus)-vasta-aineet sekä seerumin virusvasta-aineet. Diagnoosin jäljille johtaneita esitietoja olivat ylähengitystieoireet, kuumeen periodisuus sekä tieto oireilun alkamisesta edeltävästi sairastetun infektion jälkeen.

Tyypillisin potilas oli nuori nainen, jolla oli kuumeisen ylähengitystieinfektion jälkeen jatkunut termostaattilämpöily ilman rutiinitutkimuksen löydöksiä. Kirjallisuudesta poiketen oireilun syy jäi tutkimuksessa useammin epäselväksi todennäköisesti potilasvalinnan eroista johtuen, ja suurin ero diagnostisten tutkimusten osalta oli, ettei PET-kuvausta tehty tutkimuksessamme kenellekään. PET-kuvausta suositellaan jatkossa harkitsemaan ensilinjan tutkimuksena vartalon TT-tutkimuksen sijaan, siinä tapauksessa, jos orgaanisesta sairaudesta herää epäily.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

EVELIINA SIMOLA: Fever and low-grade fever of unknown origin in Kuopio University Hospital 2012–2016

Thesis, 49 pages

Tutors: Markku Vääntinen MD, Ph.D, Sari Hämäläinen MD, Ph.D

November 2018

Keywords: fever, fever of unknown origin, pyrexia of unknown origin

When the cause of fever remains unclear despite an extensive diagnostic work-up, it is called fever of unknown origin (FUO). Known causes of FUO number over 200. The causes of FUO seem to overlap with those of the less well-known phenomenon of low-grade fever (LGF). Recommendations vary regarding the diagnostic work-up for both FUO and LGF.

The purpose of this retrospective study was to review the clinical presentation, diagnostic work-up and clinical signs of patients referred to Kuopio University Hospital Infectious Disease Outpatient Clinic with fever (body temperature ≥ 38 °C, n=32) or low-grade fever (body temperature < 38 °C, n=19) from 2012 to 2016. Only patients with a symptom duration of >3 weeks were included. Total number of patients included was 51.

In 35 patients (68.6 %) the cause of their symptoms remained unclear after diagnostic work-up and in 16 patient (31.4 %) a likely cause was identified. An infectious disease was diagnosed in 12 (23.5%) and some other cause in 4 patients (7.8 %). A slightly larger portion of patients in the fever group (34.4 %) received a diagnosis compared to the low-grade fever group (26.3 %). Patients in both groups were predominantly female (62.5 % (fever) vs. 89.5 % (low-grade fever)). Most of the patients (70.6 %) were aged 15–40 years. In 43.1 % of patients the onset of symptoms was preceded by an infection. In 23 patients (45.1 %) the symptoms had lasted >12 months at the time of their first appointment and in 10 patients (19.6 %) the symptoms had already resolved at this point. Those who recovered were mostly (n=8) patients with fever preceded by an upper respiratory tract infection. In the low-grade fever group the symptoms had resolved in only 1 patient before first appointment. All the patients experienced other symptoms besides fever, with fatigue (n=33), respiratory symptoms (n=33) and musculoskeletal symptoms (n=19) being the most common ones. 27.5% of all the patients had a pre-existing psychiatric diagnosis. No diagnosis was made based on clinical exam alone. Of all the imaging modalities employed, only OPG (n=10) and CT scan of paranasal sinuses (n=1) yielded results that helped to identify a possible cause for the patients' symptoms. Laboratory tests that led to diagnosis were C-reactive protein, thyrotropin, thyroid peroxidase antibodies, throat culture, mycoplasma pneumoniae- and Epstein-Barr -virus antibodies and serum viral antibody titers. Details acquired from the patients' medical histories that helped to determine a cause for fever were upper respiratory tract symptoms, periodical nature of the fever and an infection preceding the onset of symptoms.

The typical patient was a young female with low-grade fever after an upper respiratory tract infection and no clinical findings in the routine work-up. Undiagnosed cases were more common in this study than in the literature most likely due to differences in patient selection. A major difference compared to previous studies was that no PET-CT scans were performed in the study group. In light of the literature, a PET scan should be considered instead of a regular body CT scan in cases of fever or low-grade fever of unknown origin where organic illness is suspected.

Sisällys

1 JOHDANTO	6
2 TAUSTA	7
2.1 Lämmönsäätely	7
2.2 Lämmön mittaaminen	7
2.3 Kuume.....	8
3 EPÄSELVÄ, PITKITTYNyt KUUME JA LÄMPÖILY.....	9
3.1 Määritelmä	9
3.2 Epidemiologia ja kliininen kuva	12
3.3 Aiheuttajat.....	12
3.3.1 Yleistä.....	12
3.3.2 Inflammatoriset sairaudet.....	15
3.3.3 Infektiot	16
3.3.4 Maligniteetit	17
3.3.5 Muut syyt.....	17
3.4 Epäselvän, pitkittyneen kuumeen tutkiminen	19
3.4.1 Esitiedot.....	19
3.4.2 Kliininen tutkiminen	20
3.4.3 Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset	21
3.5 Hoito	22
3.6 Ennuste.....	22
4 TUTKIMUS	24
4.1 Tutkimuksen tavoitteet	24
4.2 Aineisto ja menetelmät	24
4.3 Tutkimustulokset	25
4.3.1 Potilaat.....	25

4.3.1.1 Taustatiedot	25
4.3.1.2 Oireet	26
4.3.2 Tutkimukset.....	28
4.3.2.1 Kliininen tutkimus	28
4.3.2.2 Kuvantamistutkimukset	29
4.3.2.3 Laboratoriotutkimukset	30
4.3.3 Jatkotoimenpiteet	32
5 POHDINTA.....	35
LÄHTEET	44

1 JOHDANTO

Pitkittyvä kuume on ollut diagnostinen haaste jo antiikin aikoina, jolloin lavantauti ja malaria ovat olleet sen yleisimpiä aiheuttajia (Cunha 2007). Kuume on edelleen yksi yleisimmistä oireista, jonka vuoksi potilaat hakeutuvat terveydenhuollon tutkimuksiin. Suurin osa kuumesairauksista onneksi joko ohittuu itsestään tai niiden syy selviää nopeasti tutkimusten edetessä (Hayakawa ym. 2012).

Kun pitkittyneen kuumeen syy ei selviä rutiinitutkimuksissa, on kyse epäselvästä kuumeesta (fever of unknown origin, FUO). Myös epäselvä, pitkittynyt lämpöily on yleinen oire, ja sen taustalta on tutkimuksissa sekä kliinisessä työssä löydetty samoja aiheuttajia kuin FUO:ssa (Vanderschueren ym. 2009, Affronti ym. 2010). Pitkittyessään kuume- tai lämpöilyoire aiheuttaa potilaassa huolta ja epäilyä vakavasta sairaudesta. Jatkuva sairaudentunne voi rajoittaa elämänpiiriä, mikä aiheuttaa turhautumista. Kliinikollekin tilanne voi olla ahdistava. Epäselvän, pitkittyneen kuumeen aiheuttajia tunnetaan yli 200, oirekuva on usein epätyypillinen, eikä yhtenäistä suositusta diagnostisista tutkimuksista ole. Tämä kaikki tekee diagnostiikasta haasteellista. Toisaalta tiedetään, että ruumiinlämpötilan nousu on yleensä hyvänlaatuista ja itsestään ohittuvaa, ja sen syy jää usein epäselväksi. Haasteena on erottaa tästä koko joukosta ne potilaat, joiden oireiden taustalla on orgaaninen sairaus. Pitkittyvässä tilanteessa tulee sairauspoissaoloja ja muita kustannuksia, joten yhteiskunnan näkökulmasta osuvalla diagnostiikalla ja sitä kautta oikean hoidon löytymisellä on merkitystä.

FUO:sta on paljon kansainvälisiä tutkimuksia, mutta epäselvää, pitkittynyttä lämpöilyä on tutkittu kansainvälisestikin vähän. Suomessa epäselvää, pitkittynyttä kuumetta ja lämpöilyä on tutkittu lasten ja nuorten osalta kahdessa aiemmassa tutkimuksessa (Alasaarela 2014, Pirinen 2017), mutta aikuisten osalta suomalainen tutkimustieto on vähäistä.

Tässä tutkimuksessa selvitetään potilasasiakirjamerkintöihin pohjautuen, mitä sairauksia aikuispotilailla löydetään epäselvän, pitkittyneen kuumeen tai lämpöilyn taustalta. Tutkimuksessa kuvataan potilaiden taudinkuva, löydökset ja tehdyt diagnostiset tutkimukset. Tämän tutkimuksen havaintojen ja käytettävissä olevan kirjallisuuden perusteella pohditaan tutkimusten osuvuutta, mahdollisia puutteita ja esitetään parannusehdotuksia.

2 TAUSTA

2.1 Lämmönsäätely

Aivojen hypotalamuksen etuosassa sijaitsee lämmönsäätelyalue, joka säättää elimistön ruumiinlämpöä termostaatin tavoin. Tämä tapahtuu lämpötilareseptorien avulla ja autonomisen hermoston välityksellä. Lämmönsäätelyalueen toimintaan vaikuttavat verenkierrossa olevat sytokiinit eli tulehduksenvälittäjäaineet (mm. prostaglandiinit). Lämmönsäätelyalue laskee autonomisen hermoston välityksellä ruumiinlämpöä laajentamalla hiussuonistoa, jolloin lämmön haihtuminen lisääntyy. Vaihtoehtoisesti ruumiinlämpö nousee hiussuonistoa supistamalla ja lihasvärinää lisäämällä. Kuumeen nousu on epäspesifi reaktio, jossa elimistön lämpötila nousee mm. infektion, immunologisen tai allergisen reaktion, maligniteetin, kudonvaurion tai fyysikaalisen tekijän aiheuttaman sytokiineja vapauttavan kaskadin seurauksena. Kuumeen nousun avulla elimistö pystyy paremmin torjumaan taudinaiheuttajia, sillä ruumiinlämmön nousu tehostaa elimistön puolustusmekanismeja (Rintala ja Mertsola 2011).

Fyysisen aktiviteetin seurauksena ruumiinlämpö nousee (Hall 2016). Ruumiinlämpö vaihtelee myös vuorokaudenajan mukaan yksilöllisesti keskimäärin 0.5 °C (Mackowiak ym. 1992). Kuumetaudista toipumisen aikana vuorokaudenaikainen vaihtelu voi olla jopa 1.0 °C. Naisilla tapahtuu kuukautiskierron aikana ruumiinlämmön muutoksia: aamulämpö laskee tavallisesti ovulaatiota edeltävän parin viikon aikana ja nousee ovulaation aikana 0.6 °C pysyen samalla tasolla kuukautisten alkamiseen asti. Iän myötä elimistön kyky nostaa ruumiinlämpöä heikkenee, joten vanhuksilla korkea kuume voi puuttua vakavassakin infektioidissa (Roghamm ym. 2001, Porat ja Dinarello 2016). Pienillä lapsilla taas on normaalia, että kuume nousee korkeaksi (yli 40 °C) tavanomaisten virusinfektioiden aikana. On myös mahdollista, että vastasyntyneillä kuume ei nouse vakavassa bakteeri-infektiossakaan, joten kriittisesti sairaan lapsen ruumiinlämpö voi olla normaalia matalampi (Renko 2016).

2.2 Lämmön mittaaminen

Ruumiinlämmön lukemaan vaikuttaa oleellisesti mittaustapa. Verrattaessa peräsuolen, suun, korvakäytävän ja kainalon kautta mitattua lämpötilaa, peräsuolen kautta mitattu lämpötila vastaa parhaiten ihmisen ydinlämpöä. Peräsuolen kautta mitattuna lämpötila on 0.6 °C korkeampi kuin suusta mitattuna. Suun tai korvakäytävän kautta mitattuna lämpötila on

tarkempi verrattuna kainalomittaukseen, joka on mittaustavoista häiriöherkin (Ogoina 2011, Niven ym. 2015, Porat ja Dinarello 2016). Kuumelääkkeet laskevat kuumetta mm. estämällä prostaglandiinien tuotantoa keskushermostossa, ja niiden käyttö ja vaikutus mitattuun ruumiinlämmön lukemaan on syytä ottaa huomioon (Moilanen ja Vuolteenaho 2017).

2.3 Kuume

Kuume tarkoittaa elimistön lämpötilan nousua yli normaalin lämpötilan. Kuumeen ja normaalin ruumiinlämmön määritelmistä on eriäviä mielipiteitä eri tutkijoiden välillä (Ogoina 2011). Vuonna 1869 Wunderlich totesi laajassa 25 000 potilaan tutkimuksessaan, että normaalille ruumiinlämmölle on olemassa vaihteluväli, jonka keskiarvoksi hän määritteli kainalosta mitattuna 37 °C ja ylärajaksi 38 °C. Tämä tutkimus on toiminut kuumeen määritelmän perustana (Mackowiak 1998, Williams ja Bellamy 2008). Useat tutkijat hyväksyvät tänä päivänä kuitenkin Mackowiakin tutkimuksen (n=148, yli 700 mittausta) tulokset, joiden mukaan elimistön lämpötila vaihtelee vuorokauden ajasta riippuen (Mackowiak ym. 1992, Ogoina 2011, Porat ja Dinarello 2016). Kyseisessä tutkimuksessa on määritetty normaalin ruumiinlämmön keskiarvoksi suusta mitattuna 36.8 °C ja normaalin ruumiinlämmön ylärajoiksi aamulla 37.2 °C ja iltapäivällä 37.7 °C (Mackowiak ym. 1992). Vanhuksilla normaalin ruumiinlämmön on todettu olevan matalampi kuin nuoremmilla, joten on ehdotettu, että vanhusten kuumeen rajaksi muutettaisiin suun/korvakäytävän kautta mitattuna jatkuvaa ≥ 37.2 °C:n tai peräsuolen kautta mitattuna jatkuvaa ≥ 37.5 °C:n ruumiinlämpöä (Norman 2000).

Suomenkielisessä kirjallisuudessa aikuisen normaaliksi ruumiinlämmöksi määritellään 37 °C (vaihteluväli 35,8–37,8 °C) (Rintala ja Saxén 2011). Kuumeen rajana pidetään tavallisesti 38 °C mieluiten suusta mitattuna (Rintala ja Mertsola 2011).

3 EPÄSELVÄ, PITKITTYNUT KUUME JA LÄMPÖILY

3.1 Määritelmä

Suurin osa kuumesairauksista joko ohittuu itsestään tai niiden syy selviää tutkimusten edetessä nopeasti. Joissakin tapauksissa pitkittyneen kuumeen taustalla olevan syyn jäljille on vaikea päästä. Tilannetta, jossa pitkittyneen kuumeen syy ei selviä huolellisista tutkimuksista huolimatta, vaan jää epäselväksi, kutsutaan epäselväksi, pitkittyneeksi kuumeeksi (fever of unknown origin eli FUO) (Hayakawa ym. 2012), mutta myös pyrexia of unknown origin eli PUO-termiä käytetään yleisesti (Petersdorf ja Beeson 1961, Beresfordin ja Gossbellin 2016 mukaan).

Petersdorf ja Beeson määritteli FUO:n ensimmäisen kerran vuonna 1961 (Hayakawa ym. 2012). Alkuperäisen määritelmän mukaan sillä tarkoitetaan tilaa, jossa (1) kuumetta on yli 101 °F (38.3 °C) astetta useaan otteeseen; (2) tila on kestänyt yli 3 viikon ajan, ja (3) sen syy ei ole selvinnyt viikon intensiivisten sairaalatutkimusten aikana. Myöhemmin määritelmää on ehdotettu muutettavaksi kehittyneiden avohoidon tutkimusmahdollisuuksien vuoksi, ja nykyisin myös avohoidossa tapahtuvaa epäselvän kuumeen selvittelyä pidetään riittävänä (Mourad ym. 2003). Sittemmin Durack ja Street on jakanut FUO:n neljään, nykyisin yleisesti käytössä olevaan, kategoriaan: klassinen, sairaalasyntyinen, neutropeeninen ja HIV-infektioon liittyvä FUO (taulukko 1). Jaottelun tarkoituksena on ollut tehdä selkeä ero klassisen FUO:n ja muiden FUO-kategorioiden välillä, sillä HIV-infektioon liittyvässä, sairaalasyntyisessä ja neutropeenisessä FUO:ssa aiheuttajasairaudet painottuvat eri tavalla kuin klassisessa FUO:ssa, ja sitä kautta myös niiden diagnostiikka sekä hoito eroavat klassisesta FUO:sta. Huomattavaa on, että ei-klassisessa FUO:ssa kuumeen kestoksi hyväksytään alle kolme viikkoa (Durack ja Street 1991, Knockaert ym. 2003 mukaan, Hayakawan ym. 2012 mukaan).

Kirjallisuudesta löytyy lisäksi toistuvan FUO:n käsite (recurrent tai episodic tai periodic FUO), joka määritellään muilta osin kuten klassinen FUO, mutta kyseisessä FUO:n alatyypissä potilaalla on toistuvia kuume-episodeja, joiden välissä on vähintään kahden viikon kuumeeton jakso, jonka aikana potilas on oireeton (Knockaert 2007).

Aikuisen pitkittynyt kuume määritellään Lääkäriin käsikirjassa tilaksi, jossa potilaalla on yli kolme viikkoa kestänyttä kuumeilua, ajoittain yli 38 °C, eikä sen syytä ole pystytty selvittämään tavanomaisista tutkimuksista huolimatta (Valtonen 2017). Myös Duodecimin potilasohjeessa 38 °C:n kuume pidetään merkittävänä. Siinä potilasta kehoitetaan hakeutumaan jatkotutkimuksiin, jos ainoana oireena on 1–2 viikon ajan jatkunut kuume yli 38 °C (Lumio 2017). Toisaalla erikoissairaanhoidon lähettämistä suositellaan, jos todetaan epäselviä toistuvia erillisiä kuumejaksoja ”yleensä yli 37.8 °C”, vaikka rutiinitutkimusten tulokset olisivat normaalit (Hirsso ja Kauma 2017).

Epäselvälle, pitkittyneelle lämpöilylle ei ole olemassa yhtä yleisesti käytössä olevaa määritelmää. Lämpöily määritellään tilaksi, jossa ruumiinlämpö on koholla, mutta jää kuumeen määritelmää matalammaksi eli alle 38 °C, usein 37,0–37,5 °C (Rintala ja Mertsola 2011). Infektiotaudin jälkeistä ja lämmönsäätelykeskuksen häiriintymiseen liittyvää lievää lämpöilyä kutsutaan termostaattilämpöilyksi. Sen taustalla ei yleensä ole orgaanista sairautta, mutta stressi ja väsymys voivat mahdollisesti ylläpitää tilannetta (Rintala ja Mertsola 2011, Valtonen 2017). Vastaavasti habitual hyperthermia-käsitteellä tarkoitetaan fysiologista tilaa, ruumiinlämmön normaalia varianttia, jossa ruumiinlämpö on koholla, mutta ei nouse yli 38.3 °C ja jonka taustalta ei löydy orgaanisia sairauksia. Low-grade fever (LGF) määritellään tilaksi, jossa ruumiinlämpö on jatkuvasti tai ajoittain 37.5–38.3 °C astetta ja jonka ajatellaan olevan seurausta orgaanisesta sairaudesta (Affronti ym. 2010). IUO (inflammation of unknown origin) -käsitteellä tarkoitetaan yli 3 viikkoa kestänyttä tilaa, jossa ruumiinlämpö on toistuvasti alle FUO:n kumerajan (< 38.3 °C), jossa todetaan toistuvasti koholla olevat tulehdusarvot (C-reaktiivinen proteiini eli CRP tai lasko) ja jonka diagnoosi on epäselvä asianmukaisista tutkimuksista huolimatta. FUO:n, IUO:n ja LGF:n aiheuttajat ovat samankaltaisia, joten IUO- ja LGF-potilaat suositellaankin tutkimaan samalla tavalla kuin FUO-potilaat (Vanderschueren ym. 2009, Affronti ym. 2010, Balink ym. 2014, Schönau ym. 2018).

Lämpöilyä tai lämpöilyn tunnetta voi liittyä myös krooniseen väsymysoireyhtymään, joka on tavallisesti nuorella aikuisellä nopeasti kehittyvä, usein infektio-oirein alkava sairaus. Siihen liittyy lämpöilyn lisäksi huomattava uupumus, ponnistelun jälkeinen huonovointisuus, inihäiriöitä ja kognitiivisten toimintojen heikentyminen sekä usein erilaisia särkyjä. Myös depressio ja ahdistuneisuus ovat potilailla yleisiä (Lumio 2011, Ruuskanen ja Salokangas 2015).

FUO:n määritelmää on kritisoitu, ja siihen on edelleen esitetty muutoksia. FUO:n jaottelua neljään eri kategoriaan on ehdotettu poistettavaksi (Cunha 1996). Uudeksi nimeksi on ehdotettu pitkittynyt FUO (≥ 3 viikkoa), jotta termiä käytettäisiin aiempaa täsmällisemmin (Bryan 2003). Useat tutkijat ovat ehdottaneet, että klassisen FUO:n määritelmästä poistettaisiin tutkimusten suorittamiseen vaadittava aikamääre, ja sen sijaan otettaisiin käyttöön virallinen lista tutkimuksista, jotka tulisi suorittaa epäselvästä, pitkittyneestä kuumeesta oireileville ennen FUO-diagnoosin asettamista (Knockaert ym. 2003, Bleeker-Rovers ym. 2007, Habibzadeh ja Yadollahie 2008).

TAULUKKO 1. FUO:n kategoriat (Durack ja Street 1991, Hayakawan ym. 2012 mukaan)

Kategoriat	Määritelmä	Yleisimmät aiheuttajat
Klassinen	kuume > 38.3 °C kesto > 3 viikkoa tutkittu ≥ 3 käynnillä avohoidossa tai 3 päivää sairaalassa	Maligniteetit, infektiot, inflammatoriset sairaudet
Sairaalasynntyinen	kuume > 38.3 °C sairaalahoidossa ≥ 24 sairaalaan tullessa kuumeeton tutkittu vähintään 3 päivää	Hoitoon liittyvät infektiot, toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot, lääkekuume
Neutropeeninen (immuunipuutteinen)	kuume > 38.3 °C neutrofiilit ≤ 500 per mm^3 tutkittu vähintään 3 päivää	Bakteeri-, sieni- (candida ja aspergillus) ja herpesvirusinfektiot
HIV-infektioon liittyvä	kuume > 38.3 °C kesto > 4 viikkoa avohoidossa tai > 3 päivää sairaalassa HIV-infektio varmistettu	HIV (primaari-infektio), mykobakteeri, sytomegalovirus, lymfooma, IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome)

3.2 Epidemiologia ja kliininen kuva

FUO:n esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta ei ole varmaa tietoa (Varghese ym. 2010, Unger ym. 2016). Yhdessä tutkimuksessa FUO:n esiintyvyydeksi on arvioitu sairaalapotilailla 2.9 % (Iikuni ym. 1994, Mouradin ym. 2003 mukaan). Bor ja Weller (2018) ovat arvelleet todellisten FUO-tapausten olevan harvassa. He perustavat tämän laajaan prospektiiviseen tutkimukseen, jossa reilun kahden vuoden aikana tutkittiin yliopistosairaalan (950 potilaspaikkaa) ja yhteensä 5 keskussairaalan (2800 potilaspaikkaa) potilaat. Näistä vain 73 potilasta täytti klassisen FUO:n tai toistuvan FUO:n (periodic FUO) määritelmän (Bleeker-Rovers ym. 2007). Suomessa on tutkittu lasten epäselvää, pitkittynyttä kuumetta kahdessa tutkimuksessa (Alasaarela 2014, Pirinen 2017), mutta aikuisten osalta sitä ei ole Suomessa tiettävästi tutkittu eikä sen yleisyydestä ole tietoa.

FUO:n taudinkuva riippuu oleellisesti aiheuttajasairaudesta, mutta on yleensä ilmiänsuhtaan epätyypillinen kyseiselle sairaudelle, minkä johdosta kliininen kuva voi olla hyvin vaihteleva ja diagnosointi on vaikeaa. Tämä korostaa kattavan anamneesin ja tarkan kliinisen tutkimuksen merkitystä diagnostiikassa (Varghese ym. 2010). Erityisesti vanhuksilla FUO:n taudinkuva on usein epätyypillinen: keuhkotuberkuloosi ilman yskää tai vatsansisäinen abskessi (paise eli märkäkertymä) ilman vatsakipua (Gupta ja Mileno 2015). Kuume vanhuspotilaalla ennustaakin todennäköisemmin vakavaa bakteeri- tai virusinfektiota verrattuna nuorempiin potilaisiin (Keating 1984, Normanin ym. 2007 mukaan).

3.3 Aiheuttajat

3.3.1 Yleistä

FUO:n aiheuttajasairauksia tunnetaan yli 200 (Arnold ja Flaherty 1997). On kuitenkin todettu, että suhteellisen rajallinen joukko (kuten habitual hyperthermia, lääkekuume, endokardiitti, tuberkuloosi, sisäelinpaiseet, mononukleosi, sytomegalovirus, aikuisten Stillin tauti, SLE, polymyalgia rheumatica, temporaaliarteriitti, sarkoidoosi, Crohnin tauti, tyreoidiitti, lymfooma ja leukemia) selittää suurimman osan tapauksista (Vanderschueren ym. 2003, Hirschmann 1997). FUO:n eri aiheuttajien ilmaantuvuus vaihtelee maantieteellisen alueen, väestön iän, mahdollisen infektoaltistuksen, infektiokerkkyyden ja eri aikoina käytettävissä olleiden diagnostisten menetelmien mukaan (Bor ja Weller 2018). Klassisia FUO:n aiheuttajasairauksia on lueteltu taulukossa 3.

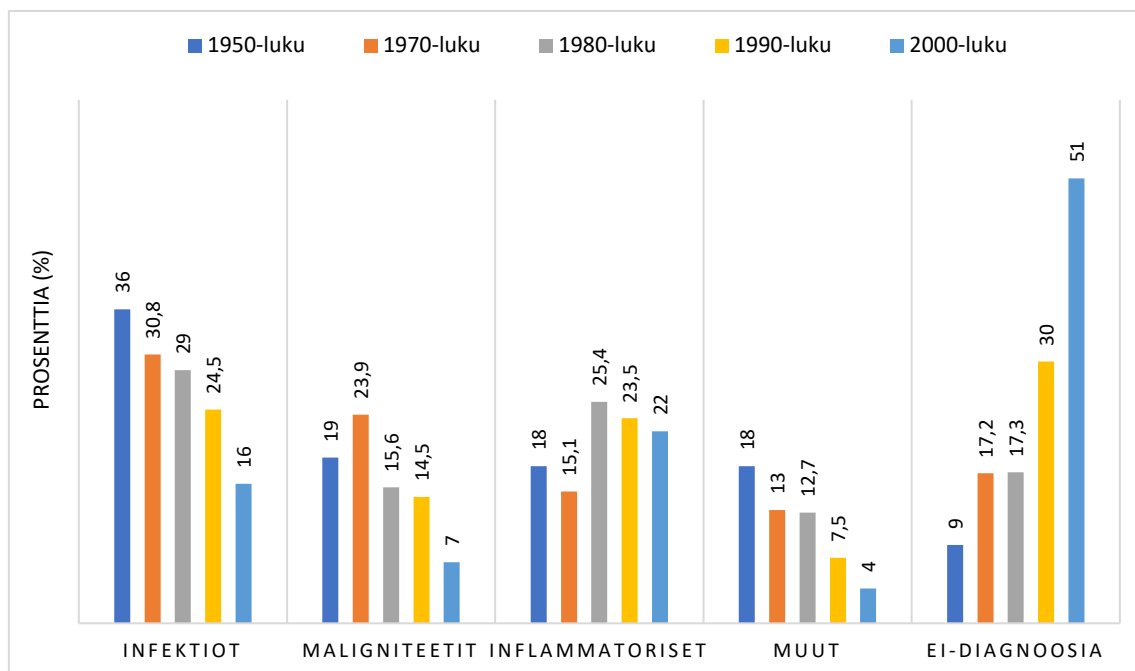
FUO:n aiheuttajat on perinteisesti jaoteltu infektoihin, inflammatorisiin (toiselta nimeltään myös reumasairaudet tai sidekudossairaudet), maligniteetteihin sekä muihin syihin (Mourad ym. 2003, Cunha ym. 2015, Bor ja Weller 2016).

Tuoreimpien tutkimusten mukaan yleisimmät klassista FUO:a aiheuttavat sairausryhmät ovat inflammatoriset sairaudet (22%) ja infektiot (16%). Maligniteettien osuus on nykyään enää 6 % ja muiden syiden osuus 4 %. Suurimmassa osassa tapauksista epäselvän, pitkittyneen kuumeen syy jää epäselväksi (51 %) (Bleeker-Rovers ym. 2007, Bor ja Weller 2018). Ilman diagnoosia jääneiden FUO-potilaiden kliininen erityispiirre on se, että heidän vointinsa on tavallisesti hyvä ja myös ennuste yleensä erinomainen (Bor ja Well 2018).

Vuosikymmenien kuluessa klassista FUO:a aiheuttavat sairaudet ovat pysyneet suhteellisen samoina mutta sairauksien jakautumisessa eri sairausryhmien välillä on tapahtunut selvä muutos (Cunha 2008). Infektioiden ja maligniteettien osuudet ovat vähentyneet, kun taas inflammatoristen sairauksien osuus on lisääntynyt. Ilman diagnoosia jäävien potilaiden osuus on myös lisääntynyt (taulukko 2) (Mourad ym. 2003, Bor ja Weller 2018). Muutosten on arveltu johtuvan kehittyneemmästä diagnostiikasta, jonka ansiosta tietyt sairaudet löydetään nopeammin (esimerkiksi bakteeriperäinen endokardiitti, maligniteetit ja abscessit), ja niitä ei näin ollen diagnosoida FUO:ksi. FUO:n taustalta on löydetty aika ajoin uusia sairauksia kuten HIV-infektio, Lymen tauti ja Sweetin oireyhtymä (Bleeker-Rovers ym. 2007).

FUO:a aiheuttavien sairausryhmien väliset suhteet vaihtelevat myös eri tutkimusten välillä merkittävästi. Tämän on arveltu johtuvan erityisesti siitä, ettei FUO:n määritelmässä mainita ”kultaista standardia” tutkimuksista, jotka tulisi tehdä ennen FUO-diagnoosin asettamista (Williams ja Bell 2008). FUO-potilaat on sen vuoksi diagnosoitu eri tutkimuksissa useilla eri tavoilla (kliininen tutkimus, kajoavat tutkimukset, laboratorio- ja kuvantamistutkimukset ja ruumiinavaus) ja myös hyvin eri vaiheissa tutkimusprosessia, minkä vuoksi FUO:a koskevat tutkimukset eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään (Mourad ym. 2003, Habibzadeh ja Yadollahie 2008). Eri tutkimuksissa on lisäksi käytetty usein FUO:n eri määritelmiä ja potilasvalinta on tehty monesti eri perustein (Knockaert ym. 2003 Bleeker-Rovers ym. 2007).

TAULUKKO 2. Klassisen FUO:n aiheuttajien prosentuaalinen jakautuminen 1950–2000-luvulla (Mourad ym. 2003, Bleeker-Rovers ym. 2007)



Sairauksien diagnostiikka on koko ajan kehittymässä, ja on oletettavaa, että FUO:a aiheuttavien sairauksien jakauma tulee edelleen muuttumaan. Toisaalta lääketieteen kehittyminen ei aina edistä FUO:n diagnostiikkaa, vaan esimerkiksi empiiristen antibioottien lisääntyvä käyttö voi viivästyttää infektioiden toteamista ja lisätä lääkekuumeiden todennäköisyyttä (Bor ja Weller 2018).

FUO:n aiheuttajasairaudet vaihtelevat merkittävästi iästä riippuen (Bor ja Weller 2018). Lapsilla infektiot (kuten mononukleosi) ovat yleisimpiä FUO:n aiheuttajia (Chow ja Robinson 2011). Nivelreuma ja SLE (yleistynyt punahukka) ovat yleisempiä nuorilla potilailla (Gupta ja Mileno 2015). Yli 65-vuotiailla inflammatoriset sairaudet ovat merkittävin FUO:a selittävä sairausryhmä ja temporaaliarteriitti sekä polymyalgia rheumatica yksittäiset yleisimmät FUO:n aiheuttajat (Knockaert ym. 1993). Lisäksi infektiot (kuten tuberkuloosi) ovat iäkkäillä tärkeä FUO:n aiheuttajaryhmä. Syöpäsairaudet (erityisesti paksusuolensyöpä ja verisyövät), keuhkoembolia (keuhkoveritulppa) ja lääkekuume ovat iäkkäillä yleisempiä FUO:n aiheuttajia kuin nuoremmilla (Knockaert ym. 1993, Knockaert ym. 2003). FUO:n

aiheuttajan jääminen tuntemattomaksi on taas iäkkäämmillä harvinaisempaa verrattuna nuorempiin potilaisiin (Knockaert ym. 1993).

Myös maantieteellisiä eroja esiintyy. Kehitysmaissa epäselvää, pitkittynyttä kuumetta aiheuttavat edelleen yleisimmin infektiot (tuberkuloosi, malaria, ameban aiheuttamat maksa-abskessit ja AIDS) (Gupta ja Mileno 2015). Kattavat ja vertailukelpoiset tutkimukset kehitysmaiden osalta puuttuvat, mikä hankaloittaa FUO:n esiintyvyyden todellista arviointia (Newsholme ja Brown 2005). Matkustaminen on tuonut myös länsimaihin jonkin verran lisää eksoottisempia FUO:n taudinaiheuttajia (malaria, bruselloosi, kala azar, filariaasi, Q-kuume, skistosomiaasi (halkiomatotauti), Afrikkalainen pilkkukuume, toisintokuume, dengue-kuume, chikungunya-virus, zika-virus ja Lassa-kuume) (Bor ja Weller 2018).

3.3.2 Inflammatoriset sairaudet

Inflammatoriset sairaudet ovat länsimaissa yleisin klassisen FUO:n aiheuttajaryhmä. Yleisimpiä aiheuttajasairauksia tästä ryhmästä ovat länsimaissa aikuisten Stillin tauti (5 % kaikista klassisen FUO:n diagnooseista), temporaaliarteriitti (5 %), SLE (3 %) ja sarkoidoosi (2 %). Myös maailmanlaajuisesti aikuisten Stillin tauti on yleisin (5 %) ja polymyalgia rheumatica (2%) sekä SLE (2%) toiseksi yleisimmät FUO:n aiheuttajat inflammatoristen sairauksien ryhmästä (Mulders-Manders ym. 2016).

Aikuisten Stillin tauti on nuorilla ja keski-ikäisillä esiintyvä reumasairaus (Bor ja Weller 2016). Sen tyypillistä oireita ja löydöksiä ovat korkea sahaava kuume, nivelkiput ja niveltulehdukset sekä tyypillinen lohenpunainen ihottuma. Siihen voi liittyä myös lihaskipuja, kurkkukipua, maksa-arvojen nousua, keuhkopussintulehdus, sydänpussintulehdus sekä imusolmukkeiden ja pernan suureneminen. Laboratoriotutkimuksissa todetaan leukosytoosi ja osalla potilaista myös suurentunut veren ferritiinipitoisuus. Aikuisten Stillin taudin etiologia on epäselvä, mutta infektiota on epäilty laukaisevaksi tekijäksi. Tautia hoidetaan glukokortikoideilla ja muulla antireumaattisella lääkityksellä, mutta lievimmissä tapauksissa hoidoksi riittää tulehduskipulääkitys (Ekman ym. 2007).

Temporaaliarteriitti on iäkkäiden potilaiden tavallisin (15 %) inflammatorisen FUO:n aiheuttaja (Bor ja Weller 2016). Sen oireet alkavat usein pikkuhiljaa, mutta äkillinen näön menetys voi olla ensioire. Tyypillistä ovat jatkuva ohimo- tai takaraivopäänsärky, hiuspohjan aristus, leukaklaudikaatio ja yleisoireet kuten kuume, ruokahaluttomuus, laihtuminen,

väsytys, yöhikoilu, mielialaoireet sekä nivel- ja lihaskivut. Kuumeilu on tyypillisesti lievää, mutta korkea kuumeikin on mahdollista, ja se voi olla sairauden ainoa ilmentymä. Ohimovaltimot haaroineen voivat olla paksuntuneita ja aristavia, ja niiden syke voi tuntua huonosti. Potilaalla voi olla anemiaa, hypersedimentaatiota ja tulehdusarvotaso voi olla koholla. Hoidona käytetään pitkäkestoista glukokortikoidihoitoa (Eklund ja Pettersson 2011).

Harvinaisempiin inflammatorisiin FUO:n aiheuttajasairauksiin kuuluu PFAPA- (periodinen kuume, suun haavaumat, nielu- ja imusolmuketulehdus) oireyhtymä. Se on lasten yleisin toistuvaa epäselvää kuumetta aiheuttava sairaus, jossa esiintyy 3–6 vuorokauden mittaisia kuumejaksoja 3–8 viikon välein. Kuumeen yhteydessä todetaan joko aftainen suutulehdus, kaulan imusolmukkeiden suureneminen tai nielutulehdus ja usein myös koholla oleva CRP, ilman infektio-osoitusta (Ali ym. 2016, Vanoni ym. 2016). Kuumejaksojen väliaikana potilaat ovat oireettomia. Tauti on luonteeltaan hyvänlaatuinen, alkaa tavallisesti ennen 5 vuoden ikää ja yleensä paranee aikuisuuteen mennessä, mutta tautia esiintyy myös aikuisilla (Vanoni ym. 2016). PFAPA:ta hoidetaan glukokortikoideilla, jotka lyhentävät oireilun kestoa merkittävästi. Lisäksi hoidona käytetään nielurisaleikkausta, jonka avulla osa potilaista paranee pysyvästi (Burton ym. 2014, Vanoni ym. 2016).

3.3.3 Infektiot

Yleisimmät bakteeri-infektiot epäselvän, pitkittyneen kuumeen taustalla ovat tuberkuloosi ja sisäelinten märkäkertymät (Bor ja Weller 2016).

Tuberkuloosi ilmenee FUO:ssa tavallisimmin epätyypillisellä oirekuvalla, mikä tekee sen diagnosoinnista haastavaa. Potilaalla voi olla yleistynyt (miliaarinen) tuberkuloosi ilman tyypillistä miliaarista kuvioitusta keuhkokuvassa tai keuhkojen ulkopuolinen tuberkuloosi ilman selkeitä paikallistuvia oireita (Arnow ja Flaherty 1997). Tuberkuloosin yleisyys FUO:n aiheuttajana riippuu maantieteellisestä sijainnista (yleisintä kehitysmaissa) sekä potilaasta johtuvista tekijöistä (mm. ikä ja immuunipuolustuksen tila). Tuberkuloosin mahdollisuus on tärkeää pitää mielessä erityisesti hoidettaessa ulkomaanmatkailijoita, ulkomaalais-syntyisiä potilaita, diabeetikoita, HIV-potilaita, dialyysipotilaita, immunosuppressiivista lääkitystä saavia, muita immuunipuutteisia potilaita sekä iäkkäitä. Myös muut oheissairaudet kuten maligniteetit, alkoholismi, maksakirroosi ja autoimmuunisairaudet lisäävät riskiä sairastua tuberkuloosiin (Bofinger ja Schlossberg 2007).

Märkäkertymät eli paiseet syntyvät, kun elimistön puolustusmekanismit rajaavat taudinaiheuttajan infektiossa (esimerkiksi peritoniitissa eli vatsakalvontulehduksessa) tietylle alueelle. Sisäelinpaiseet sijaitsevat tavallisimmin vatsan- tai lantionalueella, ja niiden syntymiselle altistavat mm. maksakirroosi, kortisoni- tai muu immunosuppressiivinen lääkitys, edeltävät kirurgiset toimenpiteet sekä diabetes (Rantala ja Huotari 2011, Bor ja Weller 2018).

Bakteeriperäinen sydämen sisäkalvon tulehdus eli endokardiitti oli aiemmin yleinen FUO:n aiheuttaja. Endokardiitin esiintyvyys on kuitenkin vähentynyt merkittävästi epäselvän, pitkittyneen kuumeen aiheuttajien paremman diagnostiikan ansioista (Beresford ja Gosbell 2016).

3.3.4 Maligniteetit

Maligniteetit voivat aiheuttaa kuumetta suoraan sytokiinien erityystä lisäämällä sekä epäsuorasti joko kudostuhon tai sekundaaristen infektioiden kautta (Gupta ja Mileno 2015). Yleisimmät FUO:a aiheuttavat maligniteetit ovat lymfooma eli imusolmukeesyöpä, leukemia ja munuaissolusyöpä. Muita yleisimmin FUO:n taustalta löydettäviä maligniteetteja ovat maksasolusyöpä sekä maksan etäpesäkkeet (Bor ja Weller 2016).

3.3.5 Muut syyt

Lääkekuume on mahdollinen FUO:n aiheuttaja. Lääkeaineet voivat aiheuttaa kuumetta mm. allergisen reaktion kautta tai vaikuttamalla elimistön lämmönsäätelyjärjestelmään. Vain neljäsosassa lääkekuumeista todetaan eosinofiliaa ja ihottumia. Lääkekuumetta aiheuttavia lääkkeitä ovat mm. antibiootit kuten penisilliinit ja sulfonamidit, antihistamiinit, antiepileptit, tulehduskipulääkkeet ja tyroksiini.

Lisäksi itseaiheutettu kuume (esimerkiksi kuumemittaria manipuloidulla, allergiaa aiheuttavien lääkkeiden tahallisella nauttimisella tai vierasmateriaalien injektioilla) tulisi aina muistaa epäselvän, pitkittyneen kuumeen mahdollisena syynä erityisesti psyykkisesti sairaita potilaita hoidettaessa (Bor ja Weller 2016).

Habitual hyperthermiassa (HH) todetaan usein kuukausia, jopa vuosia, kestävä matala-asteinen kuume tai lämpöily (alle 38.3 °C). Tätä esiintyy etenkin aiemmin terveillä nuorilla naisilla ja erityisesti fyysisen tai psyykkisen rasituksen jälkeen, ja siihen voi liittyä yleistä

huonovointisuutta, huimausta, väsymystä, lihas- ja nivelkipuja sekä päänsärkyä, mutta tutkimuksissa ei todeta merkittäviä poikkeavia löydöksiä eikä merkkejä inflammatiosta (Knockaert ym. 1993, Knockaert 2007, Affronti ym. 2010). Osa tutkijoista pitää koko termiä vanhentuneena ja pitää tämän tyyppisesti oireilevia henkilöitä pääasiallisesti kroonista väsymysoireyhtymää sairastavina potilaina (Vanderschueren ym. 2009). Affronti ym. (2010) totesivat LGF- ja HH-potilaita vertailevassa tutkimuksessaan, että lähes puolella (n=36, 47 %) tutkimuksen potilaista matala-asteinen kuumeilu johtui HH:sta eli ei-orgaanisesta ruumiinlämmön kohoamisesta. Kyseisen tutkimuksen mukaan vain pitkäaikainen seuranta mahdollistaa orgaanisten sairauksien poissulkemisen epäselvässä lämpöilyssä ja kuumeilussa. HH-potilaat tulisi pyrkiä erottamaan orgaanista sairauksista johtuvasta kuumeesta esitietojen, kliinisen tutkimuksen ja seulontalaboratoriokokeiden (täydellinen verenkuvasta eli TVK, CRP, lasko ja virtsan perustutkimus) avulla. Tutkimuksessa HH-potilaat onnistuttiin diagnosimaan 97 % todennäköisyydellä 6 kuukauden seurannassa (Affronti ym. 2010).

TAULUKKO 3. Klassisia FUO:n aiheuttajia (Knockaert 2007, Cunha ym. 2015)

Maligniteetit

Hematologiset maligniteetit (kuten lymfooma, leukemia, multippeli myelooma ja myelodysplastinen oireyhtymä), munuaissyöpä, paksusuolen syöpä, haimasyöpä, maksasolusyöpä, maksa- ja keskushermostometastaasit, systeeminen mastosytoosi*, myksooma*

Infektiot

Sisäelinpaise, endokardiitti, vierasesineinfektio, hammaspaise*, sinuiitti, osteomyeliitti, eturauhastulehdus*, tuberkuloosi, bruselloosi, Q-kuume, lavantauti *, kissanraapimatauti*, toisintokuume* (*Borrelia recurrentis*), leptospiroosi, virusinfektiot (kuten EBV, CMV (sytomegalovirus), HIV) ja loiset (kuten malaria*, babesioosi*, toksoplasmoosi*)

Inflammatoriset sairaudet

Aikuisten Stillin tauti*, vaskuliitit (mm. jättisoluarteriitti/temporaalilarteriitti*, SLE, Takayasan arteriitti*), nivelreuma, neurosarkoidoosi, kihti*, valekihti*, antifosfolipidisyndrooma, PFAPA-oireyhtymä*

Muut syyt

Lääkekuume*, subakuutti tyreoidiitti*, Crohnin tauti*, keuhkoembolia*, perinnölliset jaksottaiset kuumeoireyhtymät*, itseaiheutettu kuume*, habitual hyperthermia*

* voivat aiheuttaa toistuvaa kuumetta

3.4 Epäselvän, pitkittyneen kuumeen tutkiminen

Yhtenäistä, yleisessä käytössä olevaa, suositusta hyväksi FUO:n tutkimusprotokollaksi ei ole ehdotettu (Cunha ym. 2015). FUO-potilaan tutkimuksen perustana on kuitenkin huolellinen esitietojen selvittäminen ja kliininen tutkimus (Unger ym. 2016). Ensimmäiseksi tulee selvittää, onko potilaalla kuumetta ja täyttääkö kuumeilu FUO:n määritelmän (Cunha ym. 2015, Gupta ja Mileno 2015). Kuume tulee dokumentoida asianmukaisesti, ja sen käyttäytyminen tulee selvittää esimerkiksi kuume- ja oirepäiväkirjalla.

Myös kuumeen mittaamista kontrolloidusti terveydenhuollossa suositellaan (Beresford ja Gosbell 2016). Itseaiheutettu kuume sekä lääkekuume tulee pyrkiä sulkemaan pois jo alkuvaiheessa. Esitietojen ja kliinisen tutkimuksen sekä ensilinjan verikoe- ja kuvantamistutkimusten avulla etsitään diagnostisia vihjeitä, joiden avulla suunnataan jatkotutkimuksia ja yritetään päästä FUO:n aiheuttajan jäljille. Esitietojen keräämistä ja kliinistä tutkimusta toistetaan tarvittaessa useaan kertaan (Mulders-Manders ym. 2015). Diagnostiikka ei ole yksinkertaista, ja diagnostiset vihjeet ovat usein harhaanjohtavia (Bleeker-Rovers ym. 2007, Bor ja Weller 2018).

3.4.1 Esitiedot

Esitiedoista selvitetään potilaan käyttämä lääkitys (erityisesti immunosuppressiivinen lääkitys) ja sen viimeaikaiset muutokset. Aiemmat sairaudet ja leikkaukset, kuten maligniteetti, toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot ja vierasesineet, huomioidaan. Matkustushistoria ja altistuminen endeemisille taudinaiheuttajille (kuten malaria), laskimotukosriski, eläinkontakti kotona, töissä tai luonnossa liikkuaessa, sukupuolitaudin mahdollisuus sekä mahdollinen huumausaineiden käyttö on syytä selvittää. Myös suvussa esiintyvät sairaudet kuten maligniteetit ja kuumesairaudet ja potilaan etninen alkuperä sekä maligniteeteille altistavat elämäntavat

kuten tupakointi, huomioidaan (Varghese ym. 2010, Mulders-Manders ym. 2015, Beresford ja Gosbell 2016).

Mahdolliset liitännäisoireet tulee selvittää tarkasti (Varghese ym. 2010). Laihtuminen, yöhikoilu tai luustokivut voivat viitata maligniteettiin tai tuberkuloosiin. Nivelkivut voivat viitata inflammatoriseen etiologiaan (mm. nivelreuma, SLE, tulehduksellinen suolistosairaus) tai infektiosairauksiin kuten bruselloosiin. Lihassäryt taas voivat johtua polymyalgia rheumaticasta ja ohimolla tai silmien takana tuntuva päänsärky puolestaan temporaalieritistä. Muuttunut käyttäytyminen tai kognitiiviset muutokset herättävät epäilyn keskushermostosairaudesta. Yskä voi olla vihje tuberkuloosista, Q-kuumeesta, lavantaudista tai sarkoidoosista. Kaulakipu voi olla merkki subakuutista tyreoidiitista (Varghese ym. 2010, Cunha ym. 2015, Beresford ja Gosbell 2016, Valtonen 2017).

Kuumeen tarkempi arviointi (aste, kesto, jatkuva/toistuva, vuorokaudenaika) voi antaa lisävihteitä. Aamuiset kuumeen nousut voivat viitata miliaariseen tuberkuloosiin, lavantautiin tai polyarteritis nodosaan. Kuumeen nousu kahdesti päivässä voi taas viitata aikuisten Stillin tautiin tai miliaariseen tuberkuloosiin (Cunha ym. 2015, Beresford ja Gosbell 2016). Toisaalta on muistettava, että sekoittavat tekijät kuten kuumelääkkeiden käyttö tekevät kuumeen analysoinnista epäluotettavaa (Bor ja Weller 2018).

3.4.2 Kliininen tutkiminen

Kuume voi olla peräisin minkä tahansa elimen sairaudesta, joten kliinisen tutkimuksen on oltava kattava (Varghese ym. 2010). Sydämen ja keuhkojen auskultaatio, imusolmukealueiden tutkiminen, vatsan palpaatio, ihon tarkastaminen ja suun tutkiminen erityisesti hampaiden osalta kuuluvat perustutkimukseen (Valtonen 2017). Varghese ym. (2010) suosittelevat sisällyttämään tutkimukseen myös täydellisen neurologisen, tuki- ja liikuntaelimestön, korvien, nenän, nielun ja genitaalien sekä silmänpohjien tutkimisen. Mulders-Manders ym. (2015) kehottavat kiinnittämään erityistä huomiota silmien ja ohimovaltimoiden tutkimiseen, vatsan palpaatiossa etenkin maksan ja pernan tutkimiseen sekä huomioimaan iholta ja limakalvoilta mahdolliset merkit aiemmista toimenpiteistä.

Uusi sydämen sivuääni voi viitata endokardiittiin. Maksan ja pernan suureneminen voi liittyä lymfoomaan, muihin syöpäsairauksiin, tuberkuloosiin, Q-kuumeeseen, lavantautiin tai

malariaan. Lymfadenopatia voi olla merkki lymfoomasta, tuberkuloosista, EBV-infektiosta (mononukleosi), CMV- (sytomegalovirus) infektiosta tai SLE:stä. Ihottumaa voi esiintyä mm. aikuisten Stillin taudissa, lääkekuumeessa sarkoidoosissa ja vaskuliiteissa. Suun haavaumia voi esiintyä SLE:ssä sekä PFAPA:ssa ja nenäverenvuotoa vaskuliitissa. Selkärangan koputusarkuus voi viitata osteomyeliittiin, tuberkuloosiin tai syöpäkasvaimeen. Epäsuhta löydösten ja anamneesin välillä voi taas johtua itseaiheutetusta kuumeesta (Cunha 2007, Varghese ym. 2010, Cunha ym. 2015, Valtonen 2017).

3.4.3 Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset

Kaikilta FUO-potilailta suositellaan tutkimaan yleisesti jo varhaisvaiheessa seuraavat laboratoriotutkimukset: TVK, lasko ja CRP, maksa-arvot, kreatiniini, elektrolyytit, tumavasta-aineet, reumatekijä (RF), virtsan perustutkimus sekä bakteeriviljely ja toistettu veren bakteeriviljelynäytteet. Muita harkittavia alkuvaiheen seulontatutkimuksia ovat laktatidehydrogenaasi (LD), kreatiiniinikinaasi (CK), ANCA-vasta-aineet, seerumin proteiinifraktiot, HIV-testi, B- ja C-hepatiittitutkimukset, tuberkuloositesti, kilpirauhaskokeet ja ferritiini (Mourad ym. 2003, Varghese ym. 2010, Hayakawa ym. 2012, Beresford ja Gosbell 2016, Mulders-Manders ym. 2016, Bor ja Weller 2018).

Yleisin suositeltu ensilinjan kuvantamistutkimus on keuhkojen natiiviröntgenkuva (Mourad ym. 2003, Varghese ym. 2010, Bleeker-Rovers ym. 2007, Beresford ja Gosbell 2016, Mulders-Manders ym. 2016). Myös vatsan ultraääntä suositellaan tehtäväksi osassa tutkimuksista (Bleeker-Rovers ym. 2007, Varghese ym. 2010, Mulders-Manders ym. 2016). Bleeker-Rovers ym. (2007) toteavat, että sydämen ultraäänitutkimus, nenän sivuonteloiden röntgenkuva, suoliston ja keuhkoputkien tähystystutkimukset ja maksabiopsia ovat hyödyttömiä tutkimuksia ilman näiden elinten sairauksiin viittaavia oireita tai löydöksiä.

Jos esitietojen, kliinisen tutkimuksen tai ensilinjan verikoe- ja kuvantamisseulontatutkimusten perusteella on löydettävissä diagnostisia vihjeitä, suunnataan jatkotutkimuksia näiden mukaisesti esimerkiksi määrittämällä mikrobiserologisia tutkimuksia infektiöepäilyssä, ottamalla luuydinnäyte hematologista sairautta epäiltäessä tai tekemällä sydämen ultraäänitutkimus, mikäli on todettu sydämen sivuääni (Beresford ja Gosbell 2016, Mulders-Manders ym. 2016). Jos diagnostisia vihjeitä ei ole löytynyt, voidaan tällaisia yrittää löytää

erityistutkimuksin kuten positroniemissiotomografia/tietokonekerroskuvauksella (FDG-PET/TT) (Mulders-Manders ym. 2016).

Aiemmin vartalon TT-tutkimusta on pidetty tärkeänä jatkotutkimuksena tilanteessa, jossa FUO:n aiheuttaja on alkuvaiheen seulontatutkimuksista huolimatta epäselvä (Mourad ym. 2003, Varghese ym. 2010). Tuoreessa katsausartikkelissa kuitenkin todetaan, että FDG-PET/TT-tutkimus tulisi ottaa rutiinikäyttöön vartalon TT-tutkimuksen sijaan niissä tilanteissa, joissa diagnostiset vihjeet puuttuvat. PET-tutkimus näyttäisi olevan kustannustehokas rutiinitutkimus, sillä se vähentää tarpeettomia tutkimuksia ja sairaalahoidon kestoa. Sen diagnostinen arvo nousee erityisesti silloin, jos potilaalla on koholla oleva CRP (Kouijzer ym. 2018). Jos PET-tutkimusta ei ole saatavilla, suositellaan vaihtoehtona joko TT-tutkimusta tai leukosyyttikarttaa (Beresford ja Gosbell 2016, Mulders-Manders ym. 2016).

3.5 Hoito

FUO hoidetaan löytyneen aiheuttajasairauden mukaisesti. Endokardiittia, keskushermoston tuberkuloosia, temporaaliarteriittia ja leptospiroosia epäiltäessä on nopea empiirisen hoidon aloittaminen perusteltua jo ennen diagnoosin varmistumista (Bor ja Weller 2018). Empiirinen antibioottihoito on perusteltua myös yleistilaltaan epävakailta ja neutropeenisilla FUO-potilailla (Varghese ym. 2010) Jos FUO-potilaan kuumeilun syy ei selviä laajoista edellä kuvatuista tutkimuksista huolimatta, ja jos potilas on hyvävointinen, on tilanteen seuranta ja odottaminen perusteltua, kunnes kuume väistyy tai sen syy selviää (Mourad ym. 2003, Varghese ym. 2010).

3.6 Ennuste

FUO-potilaiden ennuste riippuu kuumetta aiheuttavasta sairaudesta sekä diagnosoinnin nopeudesta. Diagnostisten viiveiden on raportoitu aiheuttaneen kuolemia vatsaontelonsisäisessä infektiossa, miliaarisessa tuberkuloosissa, yleistyneessä sieni-infektiossa ja keuhkoemboliassa (Arnow ja Flaherty 1997). Tutkimuksista riippuen potilaiden kuolleisuus on ollut 12–35 %. Jos FUO:n taustalta on löytynyt maligniteetti, on kuolleisuus 5 vuoden kuluessa syöpädiagnoosista ollut jopa 50–100 % (Mourad ym. 2003). Erityisesti lymfoomaan on tässä yhteydessä todettu liittyvän korkea kuolleisuus (Vanderschueren ym. 2014).

Potilailla, joiden epäselvän, pitkittyneen kuumeen syy jää tutkimuksista ja seurannasta huolimatta epäselväksi, on pääsääntöisesti hyvä ennuste. Tutkimuksessa, jossa seurattiin 61 diagnoosia vaille jäänyttä FUO-potilasta 5 vuoden ajan, todettiin 50.8% potilaista parantuneen spontaanisti lyhyen seurannan aikana. 29.5 % potilaista jäi useiden kuukausien tai vuosien ajaksi pysyvästi tai toistuvasti kuumeileväksi, mutta heistäkin yli puolet lopulta parani täysin oireistaan (Knockaert ym. 1996). Myös Bleeker-Rovers ym. (2007) tekemässä tutkimuksessa todettiin samansuuntaiset tulokset: 43.2 % potilaista parani nopeasti spontaanisti, 13.5 % parani tulehduskipu- tai kortisonilääkityksellä ja 29.4 %:lla kuumeilu jatkui vielä 6 kuukauden kuluttua. Kyseisissä tutkimuksissa vain pieni osa niistä, joiden kuumeilulle ei löytynyt syytä, menehtyi seurannan aikana (Knockaert ym. 1996, Bleeker-Rovers ym. 2007).

4 TUTKIMUS

4.1 Tutkimuksen tavoitteet

Tässä tutkimuksessa selvitettiin epäselvän, pitkittyneen (yli 3viikkoa) kuumeen (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) tai lämpöilyn (ruumiinlämpö alle 38 °C) vuoksi Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) infektio-poliklinikalle lähetettyjen potilaiden taudinkuvaa, diagnostiikkaa (kliininen tutkimus, laboratoriodiagnostiikka, kuvantamistutkimukset), löydöksiä ja hoitoa. Potilaat valittiin tutkimukseen viiden vuoden ajalta. Mielenkiinnon kohteena oli erityisesti se, kuinka monelta potilaalta löytyi oireilun taustalta infektio tai muu oireilua selittävä syy ja kuinka monella syy oireilulle ei selvinnyt. Tarkoituksena oli selvittää, miten taudinkuvat ja diagnostiset löydökset erosivat diagnoosin saaneilla potilailla ja niillä, joiden oireille ei löytynyt selittäjää. Tavoitteena oli myös vertailla ≥ 38 °C:n kuumeilijoiden potilasjoukkoa niin sanottuihin ”lämpöilijöihin” eli potilaisiin, joilla ruumiinlämpö pysyi alle 38 °C:ssa ja selvittää näiden ryhmien eroja ja yhtäläisyyksiä. Lopuksi pohdittiin saatujen tulosten sekä kirjallisuuden perusteella potilaille tehtyjen diagnostisten tutkimusten osuvuutta ja mahdollisia puutteita.

4.2 Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen valittiin kaikki KYS:n infektio-poliklinikalle pitkittyneen kuumeen tai lämpöilyn vuoksi aikavälillä 1.1.2012–31.12.2016 ensikäynnille tulleet potilaat. Potilaat identifioitiin suoraan ajanvarausjärjestelmän poliklinikkalistoilta, ja lähetetietojen perusteella valikoitiin tutkimukseen ne henkilöt, joilla lähettämisen syynä oli epäselvä, pitkittynyt kuume tai lämpöily. Yhteensä tutkimukseen rekrytoitiin 51 potilasta.

Kyseessä oli retrospektiivinen kuvaileva tutkimus, jossa ennalta määritellyt tiedot potilaiden oireista, kliinisistä tutkimuslöydöksistä sekä laboratorio-, ja kuvantamistutkimusten tuloksista kerättiin KYS:ssä käytössä olevasta sähköisestä potilaskertomusjärjestelmästä ja kirjattiin erilliselle tiedonkeruukaavakkeelle.

4.3 Tutkimustulokset

4.3.1 Potilaat

4.3.1.1 Taustatiedot

Aineistossa oli 51 potilasta, joista naisia oli 37 (72.6 %) ja miehiä 14 (27.5 %). Tutkimuspotilaiden perustiedot on esitetty taulukossa 4. Potilaat olivat iältään 15 – 70-vuotiaita ja heistä valtaosa (n=36, 70.6 %) oli 15 – 40-vuotiaita. Yleisin pitkäaikaissairaus tutkimuspotilailla oli allerginen sairaus (astma, atopia tai allergia), jota esiintyi 20 (39.2 %) potilaalla. Mielenterveydenhäiriö oli aiemmin diagnosoitu huomattavalla osalla potilaista (n=14, 27.5 %). 8 (15.7 %) potilaalla oli migreeni ja 7:llä (13.7 %) tuki- ja liikuntaelimestön sairaus. Tieto tupakoinnista löytyi vain 35 potilaalta; 13 (25.5 %) potilasta tupakoi tutkimushetkellä ja heidän lisäksi 6 (11.8 %) potilasta oli aiemmin tupakoinut.

Suurin osa potilaista (n=20, 39.2 %) lähetettiin infektiosairauksien poliklinikalle terveyskeskuksesta. Toiseksi eniten potilaita lähetettiin muualta erikoissairaanhoidosta: KYS:n eri poliklinikoilta yhteensä 11 ja Iisalmen sairaalasta 2 potilasta. Työterveyshuollosta lähetettiin 10 potilasta, yksityisistä terveydenhuollon toimipisteistä 7 ja Ylioppilaiden terveydenhoitosäätiöltä yksi potilas.

TAULUKKO 4. Tutkimuspotilaat (n=51)

Nainen/ Mies, n	37/14
Ikä, keskiarvo (vaihteluväli)	34.4 (15–70 vuotta)
BMI, keskiarvo (vaihteluväli)	26.8 (17.0–40.3), n=20
Tupakointi (kyllä/ei), n	13/16
Pitkäaikaissairaudet, n	
– atopia/astma/allergia	20
– mielenterveyden häiriö *	14
– hypotyreoosi	7

* masennus (n=8), määrittämätön ahdistuneisuushäiriö (n=3), paniikkihäiriö (n=2), pakko-oireinen häiriö (n=2), skitsoaffekttiivinen häiriö (n=2), yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (n=1), kaksisuuntainen mielialahäiriö (n=1), sosiaalisten tilanteiden pelko (n=1), persoonallisuushäiriö (n=1), dissosiaatiohäiriö (n=1), syömishäiriö (n=1)

4.3.1.2 Oireet

Kuume ja lämpöily

Yhteensä 32 (62.8 %) potilaalla oli jossain vaiheessa kuumetta ≥ 38 °C (kuumeilijat), kun taas 19:llä (37.3 %) ruumiinlämpö oli korkeimmillaan 37.9 °C tai lähettämisen syy oli lämpöily ilman tarkempaa mainintaa lämpötilasta (n=1) tai ruumiinlämpö oli ollut mitattuna normaali 36,9 °C, mutta potilaalla oli silti hallitsevana oireena lämpöilyn tunne (n=1) (lämpöilijät). Kuumeilijoista enemmistö oli naisia (n= 20, 62.5 %), ja lämpöilijöistä lähes kaikki olivat naisia (n= 17, 89.5 %).

Kuumeoireilun kesto määriteltiin siitä potilaan ilmoittamasta hetkestä, jolloin oireilu ilmeni ensimmäistä kertaa. 28 (54.9 %) potilaalla oireilu oli kestänyt alle vuoden infektiosairauksien poliklinikan ensikäynnille tullessa, kun taas 23 (45.1 %) potilaalla oireilu oli kestänyt tässä vaiheessa yli vuoden.

Yhteensä 22 (43.1 %) potilaalla oireilu alkoi selkeästi edeltävästi sairastetun infektion jälkeen. Näillä potilailla infektio oli todettu joko lähettävässä yksikössä tai diagnosoitiin infektio-poliklinikan käyntien yhteydessä. Muilla potilailla (n=29 (56.9 %) ei ollut edeltävää infektiota tai tieto mahdollisesta edeltävästä infektiosta puuttui kokonaan.

Oireet olivat loppuneet kokonaan merkittäväällä osalla (n=10, 19.6 %) potilaista jo ennen infektiosairauksien poliklinikalle tuloa. Heistä valtaosalla (n=9) oli esiintynyt kuumetta ≥ 38 °C, ja vain yksi lämpöilijöistä oli parantunut oireistaan ennen infektio-poliklinikan ensikäynnille tuloa. Kaikilla oireistaan ennen ensikäyntiä parantuneista potilaista oireisto oli kestänyt korkeintaan vuoden, ja lähes kaikki heistä (n=8) oli kuumeilijoita, joilla oireilu oli alkanut edeltävän ylähengitystieinfektion jälkeen.

Liitännäisoireet

Kaikilla tutkimuspotilailla oli kuumeilun tai lämpöilyn yhteydessä jokin liitännäisoire (taulukko 5). Näistä yleisimpiä olivat väsymys ja hengitystieoireet, joista kumpaakin esiintyi yhteensä 33 (64.7 %) potilaalla. 15 (29.4 %) potilasta toi vastaanotolla esille epäilleensä sisäilmaongelmia mahdollisesti oireitaan selittävänä tekijänä. Heistä valtaosa (n=10) kuului lämpöilijöihin.

TAULUKKO 5. Yleisimmät liitännäisoireet

Oire	n (%)
Väsymys	33 (64.7)
Hengitystieoire	33 (64.7)
Tuki- ja liikuntaelinperäinen oire	19 (37.3)
Maha-suolikanavan oire	18 (35.3)
Iho-oire *	6 (11.8)
Muut, joista:	
– päänsärky	14 (27.5)
– laihtuminen	9 (17.6)
– silmäoire **	6 (11.8)
– sydänperäinen oire ***	5 (9.8)
– yöhikoilu	3 (5.9)
– Lisääntynyt virtsaamisen tarve	2 (3.9)

*ihon kuumotus (n=2), urtikaria (n=1), ”näppyjä” (n=1), verenpurkauksia (n=1), atooppisen ihottuman paheneminen (n=1), ihon punoitus (n=1), ihon sinerrys (n=1)

**silmien kaiherrus (n=2), kuivasilmäisyys (n=1), silmien kutina (n=1), silmien punoitus (n=1), näön heikentyminen (n=1), silmien vuotaminen (n=1), silmien turpoamisen tunne (n=1)

***sydämen tiheälyöntisyys (n=3), rytmihäiriötuntemus (n=1), rintakipu (n=1)

Hengitystieoireista yleisin oli yskä, jota esiintyi 17 potilaalla. Myös hengenahdistusta (n=11), kurkkukipua (n=11), limaisuutta (n=7), nuhaa (n=6), hengästymistä (n=4) ja äänen käheyttä esiintyi useammalla hengitystieoireisella. Yksittäiset henkilöt ilmoittivat lisäksi muista hengitystieoireista (tukkoisuuden tunne, hengitysteiden kuivuuden tunne, tarkemmin määrittämätön kurkkutuntemus tai flunssainen olo)

Hengitystieoireista yleisin oli yskä, jota esiintyi 17 potilaalla. Myös hengenahdistusta (n=11), kurkkukipua (n=11), limaisuutta (n=7), nuhaa (n=6), hengästymistä (n=4) ja äänen käheyttä esiintyi useammalla hengitystieoireisella. Yksittäiset henkilöt ilmoittivat lisäksi muista hengitystieoireista (tukkoisuuden tunne, hengitysteiden kuivuuden tunne, tarkemmin määrittämätön kurkkutuntemus tai flunssainen olo)

Myös tuki- ja liikuntaelinperäiset oireet olivat potilailla yleisiä. Nivelkipua esiintyi 8 potilaalla ja lihaskipua 7 potilaalla. Muita oireita (raajakipu, kylkikipu, kaulakipu, selkäkipu, kallonpohjan kipu, niskahartiaseudun kipu, kainalokipu, laaja-alaista yleissärkyä, kaulatuntemusta, niveltuntemusta) esiintyi vain harvoin (n=1–3). Nivelturvotuksia raportoi vain 2 potilasta.

Maha-suolikanavan oireista yleisin oli vatsakipu, jota esiintyi 10 potilaalla. Löysiä ulosteita esiintyi 5:llä, ripulia 2:lla ja oksentamista 2 potilaalla. Yksittäiset henkilöt ilmoittivat lisäksi muista maha-suoliperäisistä oireista (veriuoste, nielemisvaikeus, limaiset ulosteet, ulostuskertojen lisääntyminen, vatsan turvotus tai ummetus). Huomionarvoista oli, että peräti 8 potilasta (15.7 %) ilmoitti laihtuneensa tahattomasti oireiston aikana. Keskimääräinen painonpudotus oli 6 kg.

4.3.2 Tutkimukset

4.3.2.1 Kliininen tutkimus

Kliininen tutkimus oli merkitty täysin normaaliksi 18 (35.3 %) potilaalla. 33 (64.7 %) potilaalla todettiin kliinisessä tutkimuksessa löydöksiä, mutta suurin osa niistä oli epäspesifejä eivätkä ne johtaneet diagnoosiin. Yleisin löydös kliinisessä tutkimuksessa oli iholeesio (n=8). Lisäksi usealta todettiin palpoituvia imusolmukkeita (n=7), mutta vain yhdellä imusolmukkeet olivat suurehkoja (2cm halkaisijaltaan), ja vain yhdellä niitä oli suuri määrä. Muita löydöksiä olivat vatsan palpaatioaristusta (n=6), nivelten palpaatio- tai liikearistus

(n=5), lihasten palpaatioaristus (n=2), sydämen sivuääni (n=2), suurentuneet nielurisat (n=2) ja vatsan poikkeava resistenssi (n=1). Kliinisessä tutkimuksessa jatkotutkimuksia suuntaavia löydöksiä todettiin yleisesti sekä kuumeilijoilla (66 %) että lämpöilijöillä (63 %). Kohdennettuihin jatkotutkimuksiin kliinisessä tutkimuksessa havaitun löydöksen vuoksi ohjattiin 14 (27.5 %) potilasta. Jatkotutkimuksia olivat ferritiini-koe Stillin taudin poissulkemiseksi (n=2), sydämen ultraäänitutkimus sivuäänen vuoksi (n=2), vatsan kuvantamistutkimus vatsakivun (n=2) ja vatsan resistenssin (n=1) vuoksi sekä kaulan ultraäänitutkimus kaulan imusolmukkeiden runsaan määrän vuoksi (n=1). Potilaita ohjattiin korva-, nenä- ja kurkkutaudeille suurentuneiden nielurisojen (n=2) ja tukkoisuuden (n=1) vuoksi, reumataudeille nivelten palpaatio-/liikearistuksen vuoksi (n=2), gynekologille vatsakivun ja kuukautishäiriöiden vuoksi (n=1), hammaslääkärille leukaklaudikaation ja leukanivelen jäykkyyden vuoksi (n=1) sekä perusterveydenhuollon lääkärin jatkotutkimuksiin lihasjäykkyyden vuoksi (n=1).

Kliininen tutkimus oli pääsääntöisesti kirjattu puutteellisesti potilasasiakirjoihin. Vain kolmelle (5.9 %) potilaalle oli merkitty kattava kliininen tutkimus (iho, sydämen ja keuhkojen auskultaatio, vatsan palpaatio, kilpirauhasen palpaatio, nivelten tutkimus, suun tutkimus ja kaikkien imusolmukealueiden (kaula, soliskuopat, kainalot ja nivustaipeet) palpaatio) potilaskertomusjärjestelmään. Kliinistä tutkimusta ei ollut lainkaan merkitty kahden potilaan potilasteksteihin.

4.3.2.2 Kuvantamistutkimukset

Yleisin potilaille tehty kuvantamistutkimus oli keuhkojen natiiviröntgenkuva, joka tutkittiin yhteensä 47 (92.2 %) potilaalta. Enemmistöltä (n=37, 72.5%) tutkittiin myös nenän sivuonteloiden röntgenkuva (NSO) ja ortopantomografia eli leukojen panoraamaröntgenkuva (OPG) (n=34, 66.7 %). Useimmiten keuhkojen röntgenkuva (80.4 %) ja NSO-kuva (60.8 %) oli tutkittu jo lähettävässä yksikössä. Sen sijaan OPG-kuva (n=24, 47.1 %) tutkittiin tavallisemmin vasta infektio- ja poliklinikan ensikäyntiä edeltävästi. Ultraäänitutkimuksia (UÄ) (vatsan (n=22, 43.1 %), sydämen (n=10, 19.6 %) ja kaulan (n=5, 9.8 %), rintarauhasen (n=1) tai nivelen (n=1)) ja TT-tutkimuksia (vartalon (n=6, 11.8 %), rintakehän (n=6, 11.8 %), vatsan (n=4, 7.8 %) ja sivuonteloiden (n=2, 3.9 %)) tehtiin potilaille yleisesti. Sen sijaan magneettikuvausta (MRI) käytettiin selvästi harvemmin (vatsan (n=4), pään (n=3) kaularangan (n=2), vartalon (n=1) tai sydämen (n=1)).

Peräti 24 potilaalla OPG-kuva oli poikkeava, mutta vain 10:llä todettiin mahdollinen hammasinfektiofokos eli mahdollisesti oireilua selittävä löydös. Lisäksi yhden potilaan sivuonteloiden kartiokeila TT-tutkimuksesta löytyi mahdollinen hammasinfektiofokos. Yksikään NSO-kuva ei ollut poikkeava eikä vatsan UÄ-tutkimuksista löytynyt oireilua selittävää. Keuhkojen natiiviröntgentutkimuksissa, MRI-tutkimuksissa ja muissa TT-tutkimuksissa löytyi ainoastaan sivulöydöksiä, muttei potilaiden oireita selittäviä löydöksiä.

4.3.2.3 Laboratoriotutkimukset

TVK ja tulehduskokeista CRP sekä lasko määritettiin jokaiselta potilaalta ainakin kertaalleen. Myös maksa-arvot (alaniiniaminotransferaasi eli ALAT (n=49), alkalinen fosfaatti eli AFOS (n=43), bilirubiini (n=40)), kreatiniini (n=45) ja TSH (n=41), tyroksiini eli T4v (n=37), elektrolyytit (n=36) ja virtsanäyte (n=36) tutkittiin usein. Yleensä edellä mainitut kokeet oli tutkittu jo lähettävässä yksikössä, jossa myös nielunäytettä (n=21) otettiin paljon. Lisäksi HIV-tutkimus (HivAgAb, n=46), immunoglobuliini G (kokonais-IgG- ja/tai IgG-alaluokkatutkimus, n=41), A (n=38), M (n=33) ja E (n=33) sekä D-vitamiinipitoisuus (n=33) tutkittiin usein, mutta yleensä vasta infektiosairauksien käynnin yhteydessä. Lisäksi usein tutkittiin ionisoitu kalsium (n=25), mykoplasmaplasti- (n=26), keuhkoklamydia-, (n=24) EBV- (n=19) ja sytomegalovasta-aineet (n=19). Edellä mainittujen laboratoriotutkimusten lisäksi muita tarkentavia laboratoriotutkimuksia määritettiin yhteensä 49 (96.1 %) potilaalta.

Tavanomaisissa laboratoriotutkimuksissa todettiin harvoin poikkeavuuksia. CRP oli koholla yhteensä 7:llä (13.7 %), valkosolut 6:lla (11.8 %) ja lasko 5 (9.8 %) potilaalla. Ne todettiin kohonneeksi useammin kuumeilijoilla (25.0 %) verrattuna lämpöilijöihin (15.8 %). Mykoplasmaplasti-aineet tutkittiin 31 potilaalta, ja heistä 25:llä (80.6 %) todettiin IgG-luokan vasta-aineita, mutta vain 7:llä mykoplasmainfektion katsottiin selittävän oireita. EBV-vasta-aineet tutkittiin 21:ltä, ja heistä 15:llä (71.4 %) todettiin IgG-vasta-ainetason nousu, mutta vain yhdellä EBV-infektio tulkittiin oireilun aiheuttajaksi. IgG-vasta-aineita oli todettavissa keuhkoklamydian osalta 9:llä ja sytomegaloviruksen osalta 11 potilaalla, mutta heillä löydökset eivät selittäneet oireita. Kokonais-IgE todettiin kohonneeksi 9 potilaalla mahdollisesti allergiasta johtuen. Maksa-arvoista ALAT oli koholla 6 potilaalla, joista kaikki olivat ylipainoisia ja samoin GT oli koholla 6 potilaalla, myös heistä lähes kaikki olivat ylipainoisia. Yllättäen 10 potilaalla todettiin matala D-vitamiinipitoisuus (alle 50nmol/litra). Laboratoriotutkimuksissa todetut poikkeavuudet eri diagnoosiryhmittäin on esitetty taulukossa 6.

Diagnoosin johtaneita laboratoriotutkimuksia olivat TSH ja tyreoidiperoksidiaasivasta-aineet (TPOAb), nieluviljely, mykoplasma- ja EBV-vasta-aineet, virusvasta-ainetutkimus (Vir-Ab) sekä CRP.

TAULUKKO 6. Viitearvoista poikkeavien laboratoriotutkimusten löydökset*

Poikkeava laboratorioarvo	Syy epäselvä (n= 36)	Aiemmin sairastetun infektion jälkeinen oireisto (n=11)	Muu oireilun selittävä syy (n= 4)
CRP >3 g/l	6 (17 %) 23 (5 – 46)	1 (9 %) 7	0 (0 %)
Leukosyytit > 8.2E9/l	5 (14 %) 9.1 (8.3 – 9.9)	1 (9 %) 9.1	0 (0 %)
Lasko > 15 mm/h	4 (11 %) 41 (19 – 75)	1 (9 %) 17	0 (0 %)
ALAT > 35 U/l	3 (8 %) 53 (50 – 57)	3 (27 %) 62 (49 – 70)	0 (0 %)
TSH > 4.2 mU/l	1 (3 %) 4.41	1 (11 %) 5.42	1 (25 %) 22.83
D-25 ↓: – alle 50 mmol/l	7 (19 %) 41 (26 – 48)	2 (18 %) 38 (31 – 45)	1 (25 %) 25
IgG ↓ tai IgG-alaluokkakuutos	3 (8 %)	2 (18 %)	1 (25 %)
– IgG (< 6.77 g/l)	5.64 (4.89 – 6.39)	6.23 (6.01 – 6.45)	–
– IgG1 (< 5.2 g/l)	3.45	–	4.7
– IgG2 (< 1.69 g/l)	1.26	–	–
– IgG3 (< 0.28 g/l)	0.22	–	0.11
– IgG4 (< 0.03 g/l)	–	–	–
MypnAb: – IgG +	15 (42 %)	8 (73 %)	2 (50 %)
– IgM +	0 (0 %)	1 (9 %) matala positiivinen	0 (0 %)
ChPnAb: – IgG +	5 (14 %)	5 (45 %)	1 (25 %)
– IgM +	1 (3 %) raja-arvotulos	1 (9 %) raja-arvotulos	0 (0 %)
EBVAb: – IgG +	11 (31 %)	3 (27 %)	1 (25 %)
– IgM +	1 (3 %) positiivinen	0 (0 %)	0 (0 %)
CMVAb: – IgG +	9 (25 %)	2 (18 %)	0 (0 %)
– IgM +	1 (3 %) raja-arvotulos	1 (9 %) raja-arvotulos	0 (0 %)
HivAgAb +	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

*Taulukossa on ilmoitettu poikkeavien tulosten lukumäärä ja prosentuaalinen osuus (n (%)) sekä poikkeavien tulosten keskiarvo ja/tai vaihteluväli

4.3.3 Jatkotoimenpiteet

Suurimmalle osalle 43:sta (84.3 %) poliklinikalla käyneestä potilaasta suositeltiin lisätutkimuksia ja/tai järjestettiin polikliininen seuranta. 4 (7.8 %) potilasta ohjattiin jatkotutkimuksiin sisätautivuodeosastolle. 22:lle (43.1 %) järjestettiin jatkoseuranta infektiosairauksien poliklinikalla, ja osalle heistä laadittiin lisäksi lähete toiselle erikoissairaanhoidon poliklinikalle (n=8) ja/tai suositeltiin lisäksi hakeutumaan itse jatkotutkimuksiin hammaslääkärille (n=6), gynekologille (n=2) tai muiden sairauksien poissulkuututkimuksiin perusterveydenhuoltoon (n=4). 18 (35.3 %) potilaan ei todettu tarvitsevan lainkaan jatkoseurantaa infektiosairauksien poliklinikalla, mutta heidät joko lähetettiin pelkästään toiselle erikoissairaanhoidon poliklinikalle (n=6) ja/tai suositeltiin hakeutumaan itse jatkotutkimuksiin hammaslääkärille (n=6), gynekologille (n=4) tai muiden sairauksien poissulkuututkimuksiin perusterveydenhuoltoon (muun muassa sisäilmaselvittelyt 2 potilaalle). 7 (13.7 %) potilaalle ei suositeltu lainkaan jatkotutkimuksia, heistä viidellä oireilu oli loppunut, mutta kahdelle muulle kirjoitettiin antibioottikuuri mykoplasmainfektion (n=1) ja mykoplasma/hinkuuskäinfektion (n=1) hoidoksi.

Kaiken kaikkiaan infektio-poliklinikan ensikävijöistä 12:lle laadittiin lähete toiselle erikoissairaanhoidon poliklinikalle. Potilaita lähetettiin jatkotutkimuksiin korva-, nenä- ja kurkkutaudeille korvaoireiden (n=1), tukkoisuuden (n=1) ja toistuvien tonsilliittien vuoksi (n=2). Lähetteitä laadittiin myös kardiologialle sivuäänen (n=2) ja sydänsarkoidoosiepäilyn (n=1) vuoksi sekä reumatologialle niveloireiden (n=2) vuoksi. Yksittäiset potilaat lähetettiin gynekologialle lämpöilyn gynekologisten syiden poissulkemiseksi, keuhkosairauksille allergiaoireiden ja astmaepäilyn vuoksi, suu- ja leukasairauksille poikkeavan OPG-kuvauslöydöksen vuoksi sekä silmätaudeille silmän tulehdusoireiden vuoksi. Vain 3 potilaalle määrättiin antibioottikuuri (mykoplasmainfektion (n=2) ja mahdollisen hinkuuskän/mykoplasmainfektion (n=1) hoidoksi). Yhdelle potilaista varattiin kontrollikäynti infektio-poliklinikalle.

Infektiosairauksien poliklinikan ensikäynnin tai siitä seuranneiden jatkotutkimusten perusteella löytyi todennäköinen tai mahdollinen syy 16 (31.4 %) potilaan oireilulle (taulukko 7). Sen sijaan 35 (68.6 %) potilaan oireilun syy jäi epäselväksi. Mykoplasmainfektion ajateltiin selittävän 7 (13.7 %) potilaan oireet. Muita asetettuja infektiodiagnooseja olivat pitkäaikainen poskiontelotulehdus (n=1), vyöruusu (n=1), aiemmin sairastettu EBV-viruksen

aiheuttama mononukleoosi (n=1), toistuvat Streptokokin aiheuttamat nielurisatulehdukset (n=1) ja influenssa A (n=1). Muita oireiston selittäviä syitä olivat autoimmuunityreoidiitti (n=1), PFAPA (n=2) sekä epäily työperäisestä alveoliitista homealtistuksen seurauksena (n=1). Kuumeilijoiden diagnoosi selvisi hiukan useammin (34.4 %) kuin lämpöilijöiden (26.3 %). Diagnoosin saaneilla lämpöilijöillä (n=5) todettiin lähes yksinomaan mykoplasmainfektioita (n=4). Infektiodiagnoosin saaneilla potilailla oireilu oli kestänyt tavallisesti lyhyemmän aikaa (tavallisesti alle 6 kuukautta) verrattuna muun diagnoosin saaneisiin potilaisiin.

Kaikkien potilaiden potilasasiakirjamerkintöjä seurattiin vuoden 2017 loppuun asti. Yhteensä 5 potilasta lähetettiin myöhemmin uudelleen KYS:n jatkotutkimuksiin. Heistä 3:lla, infektiosairauksien poliklinikan ensikäynnillä oireettomalla potilaalla, todettiin myöhemmin muiden erikoisalojen tutkimuksissa vakava sairaus. Näitä olivat rintasyövän relapsi (diagnoosi 10 kuukauden kuluttua, kuume korkeimmillaan 39.5 °C), paksusuolensyöpä (diagnoosi 9 kuukauden kuluttua, kuume korkeimmillaan 38 °C) ja neurosarkoidoosi (diagnoosi 4 kuukauden kuluttua, kuume korkeimmillaan 38 °C). Syöpiin sairastuneet potilaat kuolivat melko pian diagnoosin jälkeen. Näille vakavasti sairastuneille potilaille ei järjestetty alun perin jatkoseurantaa infektiosairauksien ensikäynnin jälkeen, sillä heidät katsottiin oireettomuuden vuoksi parantuneiksi, joten oireilun mahdollisesti vakavampaa aiheuttajaa oli mahdotonta tässä vaiheessa ennustaa. Lisäksi IUO-potilas, joka oli infektiosairauksien seurannan päättyessä oireeton, lähetettiin myöhemmin gastroenterologian poliklinikalle oireilun käynnistyessä uudelleen. Tässäkään vaiheessa oireilulle ei löytynyt syytä. Myös yksi lämpöilijä lähetettiin vuoden kuluttua uudelleen infektiosairauksien poliklinikalle, mutta oireilulle ei edelleenkään löytynyt syytä.

TAULUKKO 7. Infektiosairauksien poliklinikalla potilaille asetettu diagnoosi.

Diagnoosi	n (%)
Aiemmin sairastetun infektion jälkeinen oireisto	12 (23.5)
Syy epäselvä	35 (68.6)
Muu oireiston selittävä sairaus	4 (7.8)

5 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata ja vertailla epäselvästä, pitkittyneestä kuumeesta tai lämpöilystä oireilevien potilaiden taudinkuvaa, löydöksiä ja diagnostiikkaa sekä selvittää miten taudinkuvat ja diagnostiset löydökset mahdollisesti erosivat diagnoosin saaneilla potilailla ja niillä, joiden oireille ei löytynyt selittäjää.

Tämän tutkimuksen tyypillisin potilas oli nuori nainen, jolla oli kuumeisen ylähengitystieinfektion jälkeen jatkunutta termostaattilämpöilyä ilman rutiinitutkimuksissa havaittuja löydöksiä. Valtaosalla (68.6 %) potilaista oireilun syy jäi epäselväksi. Vain alle kolmasosalla potilaista oireilulle löytyi todennäköinen selittävä sairaus, yleisimmin infektio. Kuumeilijoiden diagnoosi selvisi hiukan useammin kuin lämpöilijöiden ja kuumeilijoilla todettiin useammin koholla olevat tulehdusverikokeet. Lämpöilijöillä todettiin lähes yksinomaan mykoplasmainfektioita, kuumeilijoilla muitakin syitä. Kvantamistutkimuksista vain OPG- ja sivuonteloiden TT-tutkimuksessa todettiin mahdollisesti oireita selittävä löydös. Diagnoosin johtaneita laboratoriotutkimuksia olivat CRP, TSH, tyreoidaaperoksidaasivasta-aineet, nieluviljely, mykoplasma- ja EBV-vasta-aineet sekä virusvasta-aineet. Diagnoosin jäljille johtavia esitietoja olivat ylähengitystieoireet, kuumeen periodisuus sekä tieto oireilun alkamisesta edeltävästi sairastetun infektion jälkeen. Oireet olivat loppuneet infektio-poliklinikan ensikäyntiin mennessä merkittäväällä osalla, ja heistä valtaosa oli kuumeilijoita, joilla oireilu oli alkanut edeltävän ylähengitystieinfektion jälkeen. Vain yksi lämpöilijöistä oli parantunut. Kaikilla potilailla oli liitännäisoreita, joista yleisimpiä olivat väsymys, hengitystieoireet ja tuki- ja liikuntaelinperäiset oireet.

Tässä tutkimuksessa klassisen FUO:n kriteerit täyttyivät vain 9 potilaalla. Lisäksi osalla potilaista (n=6) kuume ylitti FUO:n kuumerajan (yli 38.3 °C), mutta oli alkanut ylähengitystieinfektion yhteydessä ja kesti vain joitakin päiviä korkea-asteisena jatkuen tämän jälkeen termostaattilämpöilyn tyypisenä. Suurimmalla osalla (n=36) ruumiinlämpö ei siis ylittänyt missään vaiheessa FUO:n kuumerajaa. Vähäinen klassista FUO:a edustavien potilaiden määrä selittyy hyvin todennäköistä sillä, että suurin osa korkeakuumeisista potilaista ohjautuu yleensä päivystyksellisiin selvittelyihin eikä infektiosairauksien poliklinikalle. Yhdellä potilaalla oli pitkäaikaista tulehdusarvojen koholla oloa ja oirekuva vastasi IUO:n määritelmää. Ei-FUO-potilaista LGF:n määritelmään (ruumiinlämpö 37.5 – 38.3 °C) sopi 31 potilasta eli heidänkin oireilua saattoi potentiaalisesti selittää orgaaninen sairaus. Lisäksi osalla

potilaista (n=4) oli lievää lämpöilyä (alle 37.5 °C). Voidaankin kysyä, oliko kaikilla potilailla lainkaan ruumiinlämpö koholla. Mackowiakin ym. (1992) mukaan ruumiinlämpö on kohonnut, jos se on aamulla yli 37.2 °C. Tutkimuspotilaista osalla (n=2) ruumiinlämpö ei ylittänyt 37.2 °C:n rajaa, joten Mackowiakin määritelmän perusteella näillä potilailla ei ollut missään vaiheessa koholla olevaa ruumiinlämpöä. Infektiosairauksien oppikirjassa taas 37.0 °C:n ruumiinlämpöä pidetään koholla olevana lämpöilynä (Rintala ja Mertsola 2011), joten yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki tutkimuksen lämpöilijät sopivat tähän määritelmään.

Huomattavaa on, että tässä tutkimuksessa kuumeen ja lämpöilyn syy jäi selvästi useammin epäselväksi verrattuna FUO:a ja epäselvää lämpöilyä käsitteleviin tutkimuksiin. Tämä selittyy ainakin osittain potilasvalinnalla: tutkimuksessa ei käytetty kuumerajoja ja lämpöilijöihin hyväksyttiin myös ne potilaat, joilla ei ollut tulehdusarvojen nousua tai muuta orgaaniseen sairauteen viittaavaa löydöstä. Näin ollen tämän tutkimuksen potilasjoukko oli heterogeenisempi kuin pelkkiä FUO-, IUO- ja LGF-potilaita käsittelevissä tutkimuksissa. Tutkimuksessa oli hyvin todennäköisesti paljon HH-potilaita tai termostaattilämpöilijöitä, joiden kuumeilua ei aiheuta orgaaninen sairaus. Affrontin ym. (2010) ovatkin aiemmin todenneet aikuispotilaiden lieväasteista kuumeilua (ruumiinlämpö alle 38.3 °C) selvittävässä tutkimuksessa, että ei-orgaaninen HH on hyvin yleistä, sillä lähes puolet lieväasteisista kuumeilijoista todettiin kyseisessä tutkimuksessa HH-potilaiksi.

11 (34.4 %) kuumeilijan diagnoosin selvisi, heistä neljä oli FUO-potilaista. Lämpöilyn syy selvisi hiukan pienemmällä osalla (26.3 %) potilaista. Ero voi selittyä sillä, että korkeamman kuumeilun taustalla on todennäköisemmin orgaaninen sairaus, kun taas lievän lämpöilyn taustalla todennäköisemmin hyvänlaatuinen HH. Voi myös olla, että kuumeilijoiden taustasairautta etsitään hanakammin. Infektioita todettiin tässä tutkimuksessa selvästi suuremmalla osalla (23.5 %) kuin viimeisimmässä prospektiivisessä FUO-tutkimuksessa (16 %) (Bleeker-Rovers ym. 2007). Toisaalta tulos on pienempi kuin LGF-tutkimuksessa (59 %) (Affronti ym. 2010). Diagnoosijakauman erot selittyvät ainakin edellä kuvatuilla potilasvalinnan eroilla tämän tutkimuksen ja muiden tutkimusten välillä. Vain yhdellä FUO-potilaalla todettiin infektio, A-influenssa, joka ei ole kirjallisuuden mukaan tyypillinen FUO:n aiheuttaja. Muut FUO-potilaiden diagnoosit (PFAPA (n=2), autoimmuunityreoidiitti (n=1)) ovat linjassa kirjallisuuden kanssa. Lämpöilijöiden diagnoosit olivat lähes ainoastaan infektioita

(80 %), joista kaikki olivat mykoplasman aiheuttamia. Kirjallisuudenkin perusteella lämpöily on usein hengitystieinfektion jälkeen alkavaa (Rintala ja Mertsola 2011).

Suurin osa (58.3 %) infektioista oli mykoplasmainfektioita. Mykoplasma-diagnoosin saaneilla, oli yhtä lukuunottamatta edeltävä ylähengitystieinfektio ja diagnoosi perustui oirekuvaan sekä yleensä IgG-luokan mykoplasmaplasta-aineiden toteamiseen. Mykoplasmaserologia tarkistettiin usein (n=31), ja heistä 80.6 %:lla todettiin IgG-luokan vasta-aineita. Kuitenkin vain pienellä osalla (n=7) mykoplasman ajateltiin aiheuttaneen lämpöily- tai kuumeiluoireilun. Kaikki mykoplasmaidagnoosit asetettiin vuonna 2012 ja suurin osa (52 %) potilaiden IgG-vasta-ainenosuista todettiin vuonna 2012. Tämä sopii yhteen tartuntatautirekisterin mykoplasmatilastojen kanssa, sillä vuosina 2011–2012 on Pohjois-Savossa raportoitu suurimmat mykoplasmaepidemit koko tilastointihistoriassa (yhteensä 896 raportoitua tautitapausta) (THL 2018). Ongelmallista kuitenkin on se, että mykoplasmaidagnoosit asetettiin lähes aina yksittäisen näytteen IgG-luokan vasta-aineiden, usein vähäisenkin koholla olon, perusteella. Mitään selvää logiikkaa ei ollut, miksi osa potilaista, joilla todettiin IgG-vasta-aineita, sai mykoplasmaidagnoosin, ja osa ei. Mykoplasman tiedetään aiheuttavan pitkittyneitä oirekuvia, ja kliininen kokemus osoittaa, että lämpöilyä todetaan mykoplasmainfektion jälkeen. Kuitenkin vain yksittäisen näytteen (eikä pariseerumeissa todetun kaksinkertaisen IgG-vasta-aineiden nousun perusteella) IgG-vasta-aineiden toteamisen perusteella asetettu diagnoosi on vastoin hoitosuosituksia. Mahdollisella mykoplasmaidagnoosilla voi olla potilaalle psykologista hyötyä, tieto rauhoittaa ja antaa pitkittyville oireille jonkun selityksen. Toisaalta, IgG-vasta-aineita todetaan potilailla erittäin usein ja jos näyte otetaan vain kertaalleen, onko sen ottaminen perusteltua? Mykoplasmaidagnooseista jäi yleensä epävarma vaikutelma ja kyseessä tuntui olevan lähinnä valistunut arvaus.

Suuri diagnosoimattomien potilaiden määrä voi selittyä myös sillä, että lääkärit asettivat diagnooseja hyvin eri perustein. Suurimmalle osalle potilaista asetettiin ensisijaisesti epäselvä kuume(R50.9)-diagnoosi, vaikka todettiin mykoplasman, EBV:n, CMV:n tai keuhkoklamydian IgG-vasta-aineita. Tässä yhteydessä oireilun ei ajateltu vakuuttavasti selittyvän aiemmin sairastetulla infektiolla. Osalle potilaista taas asetettiin herkästi infektidiagnoosi, jos esimerkiksi IgG-luokan mykoplasmaplasta-aineita todettiin vähäisessäkin määrin. Diagnoosien asettamisessa oli myös epätarkkuuksia: esimerkiksi eräälle potilaalle asetettiin vyöruusudiagnoosi, vaikka kuumeoireilu oli alkanut jo lähes puoli vuotta aiemmin kuin todettu

vyöruusuinfektio. Diagnosoinnin erojen ja epätarkkuuksien vuoksi diagnoosin saaneita ei voi luotettavasti verrata diagnosoimattomiin potilaisiin ja siksi diagnoosien prosentuaalinen jakauma on vain suuntaa antava.

Suurin osa tämän tutkimuksen lämpöilijöistä oli nuoria naisia, mikä on yhtenevä löydös Af-fronti ym. (2010) HH-potilaita käsittelevän tutkimuksen löydösten kanssa. Naisten yliedustus voi selittyä osittain hormonaalisilla tekijöillä. On yleisesti tiedossa, että naisella ruumiinlämpö vaihtelee kuukautiskierron aikana ja nousee ovulaation aikana 0.6 °C pysyen samalla tasolla kuukautisten alkamiseen asti. Eräässä tapauselostuksessa on havainnollistettu kuukautiskiertoon yhteydessä oleva itsepintainen matala-asteinen kuumeilu (Yang ja Currier 2016). Hormonaalista selitystä tukee myös se, että tässä tutkimuksessa naisista yli 50-vuotiaita (postmenopaussia lähellä olevat) oli vain 16.2 %. Toisaalta naisten määrä oli suurempi jokaisessa ikäryhmässä, ja myös nuoria miehiä oli enemmän kuin vanhempia miehiä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten hormonaaliset muutokset eivät siis selitä koko ikäskupulijakaumaa. Olisi ollutkin mielenkiintoista selvittää tutkimuspotilaiden oireilun yhteyttä kuukautiskiertoon. Voisiko yhtenä selityksenä naisten suurempaan määrään olla myös se, että naiset hakeutuvat herkemmin lääkärin vastaanotolle ja että miehet hakeutuvat tutkimuksiin kenties keskimäärin vasta voimakkaampien oireiden ilmaantuessa?

Mielenkiintoista on se, että isolla osalla tutkimuspotilaista oli aiemmin diagnosoitu mielen-terveydenhäiriö (27.5 %), mikä on enemmän kuin väestössä keskimäärin (noin 20 %) (Suvisaari ym. 2017). Mielen-terveyshäiriöiden esiintyvyydestä kuumeilussa ei ole tietoa, mutta tiedetään, että krooniseen väsymysoireyhtymään liittyy usein masennusta tai ahdistusta. Osa tutkijoista pitää HH-käsitettä vanhentuneena ja pitääkin kyseisestä tilasta oireilevia potilaita kroonista väsymysoireyhtymää sairastavina potilaina. Lisäksi kirjallisuudessa esitetään, että stressin ja väsymyksen tunne (joita esim. masennuksessakin esiintyy) voi mahdollisesti ylläpitää termostaattilämpöilyä (Valtonen 2017). Voisiko olla, että osalla tämän tutkimuksen lieväoireisista potilaista oli tosiasiaassa krooninen väsymysoireyhtymä tai psyykinen syy lämpöilyä, väsymystä ja muita oireita selittävänä tekijänä?

Vaikka hyvin monella potilaalla oli oireena väsymystä (64.7 %), ei krooninen väsymysoireyhtymä(KVOY) -diagnoosia asetettu kenellekään, vaikka tutkimushypoteesimme oli, että osa potilaista todennäköisesti sairastaa KVOY:ää. Ainoastaan yhdelle potilaalle suositeltiin hakeutumista perusterveydenhuoltoon KVOY:n selvittelyihin. Potilaiden oirekuvat eivät

olleet pääsääntöisesti aivan tyypillisiä KVOY:lle. Väsymystä ei yleensä kuvattu vahvasti toimintakykyä rajoittavaksi ja potilailla oli lisäksi paljon muita oireita (mm. hengitystieoireet, mahasuolikanavan oireet ja säryt), jotka voivat liittyä moneen sairauteen ja viedä kliinikon ajatuksia muihin diagnooseihin. Yhden käynnin perusteella on myös haastavaa ehtiä tehdä KVOY-diagnoosia, joka vaatii kokonaisvaltaista tilanteen selvittämistä ja ensin vakavien syiden poissulkemista. On myös mahdollista, että infektiosairauksien poliklinikalla ei ole totuttu diagnosoimaan KVOY:ää, vaan siellä on pyritty ensisijaisesti poissulkemaan vakavammat syyt ja ennen kaikkea infektiosairaus.

Monet potilaat (n=15), etenkin lämpöilijät (n=10), epäilivät huonoa sisäilmaa tai kosteusvauriota oireidensa aiheuttajana. Sisäilmaoireilu on hankala käsite, sillä potilaat epäilevät nykyisin usein sairas rakennus-oireyhtymää oireitaan selittävänä tekijänä. Vahvaa näyttöä kosteusvaurioiden yhteydestä eri tauteihin ja oireisiin ei kuitenkaan ole. Vain hengitystieoireista (ylähengitystieoireet, yskä, hengityksen vinkuna, hengenahdistus) sekä astman kehittymisestä tai sen pahenemisesta on kohtalaista näyttöä (Käypä hoito 2017). Vain yhdellä potilaalla sisäilmaoireilua pidettiin hyvin todennäköisenä oireilua selittävänä tekijänä, kahdelle suositeltiin jatkotutkimuksia työterveyshuollossa, ja yhdellä potilaalla kodin kosteusvaurion spekulointiin vaikuttavan osaltaan oireiluun. Suurinta osaa potilaista ei ohjattu jatkotutkimuksiin todennäköisesti sen vuoksi, että oireilu oli jo helpottanut, sisäilmaselvittelyt olivat jo käynnissä tai oireiden yhteys sisäilmaan vaikutti epätodennäköiseltä (esim. korvien suhina ja kipu).

Esitiedot oli kirjattu potilasasiakirjoihin vaihtelevasti. Erityisesti kuumeen keston ja tarkan ruumiinlämmön lukeman kirjaamisessa oli puutteita. Kuumepäiväkirjan pitoa ei suositeltu juuri kenellekään eikä kuumetta mitattu yhdeltäkään potilaalta ensikäynnillä. Kliininen tutkimus oli pääsääntöisesti kirjattu puutteellisesti, ja vain kolmelle (5.9 %) potilaalle oli merkitty kattava kliininen tutkimus potilasasiakirjoihin. Tämä voi selittyä sillä, että kliinisessä työssä on tavallista, ettei etenkään esitietoihin kirjata puuttuvia oireita. Retrospektiivisesti oli täten mahdoton sanoa, kuinka hyvin potilaat oli ensikäynnillä todellisuudessa tutkittu. Kirjallisuuden perusteella huolellista kliinistä tutkimusta ja esitietojen selvittämistä ei voi kuitenkaan liikaa korostaa, jotta turhilta jatkotutkimuksilta vältytään. Jos potilaalle on tehty kattava kliininen tutkimus ja esitietojen selvittely jo lähettävässä yksikössä, ei tämäkään ole perusteltu syy jättää potilasta tutkimatta erikoissairaanhoidon käynnillä. Etenkin FUO-

potilailla tavallisten sairauksien kliininen kuva voi olla ilmiasultaan epätyypillinen ja usein vasta toistettu kliininen tutkimus ja esitietojen kertaus johtaa diagnoosin jäljille.

Potilaat oli tutkittu pääsääntöisesti jo lähettämisvaiheessa kattavasti peruslaboratorio- ja kuvantamistutkimusten osalta, ja heiltä tutkittiin kaiken kaikkiaan hyvin laajasti laboratoriotutkimuksia, jotka kohdennettiin pääsääntöisesti asianmukaisesti potilaan oireiden mukaisesti. Kirjallisuudessa suositelluista seulontatutkimuksista lasko, CRP sekä TVK tutkittiin jokaiselta ja maksa-arvot, kreatiniini, elektrolyytit sekä virtsanäyte valtaosalta potilaista. Tumavasta-aineet ja reumatekijä sen sijaan tutkittiin vain kolmasosalta. Muista harkittavista alkuvaiheen tutkimuksista HIV-testi tutkittiin lähes jokaiselta, TSH valtaosalta, mutta muita verikokeita (LD, CK, ANCA-vasta-aineet, seerumin proteiinifraktiot, B- ja C-hepatiittitutkimukset, tuberkuloositesti, ferritiini) vain pieneltä osalta (n=1–11) potilaista. Lisäksi valtaosalta potilaista tutkittiin kokonais-IgG- ja/tai IgG-alaluokkatutkimus, D-vitamiini ja mykoplasma-vasta-aineet, joita ei mainita kirjallisuudessa.

Kirjallisuudessa suositeltavista seulontatutkimuksista keuhkojen natiiviröntgenkuva tutkittiin asianmukaisesti lähes jokaiselta, mutta vatsan ultraääni vain 43 %:lta potilaista. Peräti 8 potilasta (15.7 %) ilmoitti laihtuneensa tahattomasti oireiston aikana. Kolmen potilaan painon laskuun ei mielestäni kiinnitetty riittävästi huomiota, sillä jatkokuvantamistutkimuksia oireen selvittämiseksi ei järjestetty. Potilasasiakirjamerkintöjen perusteella nämä potilaat eivät kuitenkaan myöhemminkään ohjautuneet KYS:n tutkimuksiin vakavan sairauden epäilyn vuoksi. NSO-kuva otettiin pääsääntöisesti vain kohdeoireiden esiintyessä, kuten kirjallisuudessa suositellaan. Suurin tämän tutkimuksen ja kirjallisuuden eroavaisuus tutkimusten osalta oli, ettei kenellekään määrätty PET-tutkimusta. PET-tutkimuksen saatavuus on ollut menneinä vuosina huonompi verrattuna nykypäivään, mikä selittää osittain PET-kuvausten vähäisyyttä. Orgaanista sairautta epäiltiin kuitenkin osalla potilaista, sillä koko vartalon TT tai MRI tutkimuksia tehtiin lähes joka viidennelle. PET-tutkimusta suositellaan FUO:ssa ja IUO:ssa vartalon TT-tutkimuksen sijaan kaikille, joilta diagnostiset vihjeet puuttuvat tai joilla jatkotutkimukset eivät johda diagnoosiin. Myös LGF-potilaat (orgaanisen sairauden epäilyssä) suositellaan tutkimaan kuten FUO-potilaat. Aineistossa oli kolme diagnosoimattomia FUO-potilasta, joiden oireilu edelleen jatkui. Heille olisi mahdollisesti ollut hyötyä PET-tutkimuksesta.

Tavanomaisissa laboratoriokokeissa todettiin vain harvoin poikkeavuuksia, mikä oli kliinisen kokemuksen perusteella odotettava löydös. Laboratorio- ja kuvantamistutkimusten löydöksistä yllättävää oli, että D-vitamiini todettiin merkittävästi matalaksi 10 (19.6 %) potilaalla. FINRISK 2012-tutkimuksessa on todettu suomalaisten naisten keskimääräiseksi D-vitamiinipitoisuudeksi 66.5 mmol/l ja miesten keskiarvoksi 63.3 mmol/l (Raulio ym. 2017). Tässä tutkimuksessa D-vitamiinipitoisuuden keskiarvo oli hiukan väestön keskimääräistä tasoa matalampi (61.1 mmol/l). D-vitamiini tiedetään olevan rooli immuunipuolustuksen säätelyssä, tämä voi häiriintyä D-vitamiinin puutoksessa (Prietl ym. 2013). D-vitamiinin puutos on yhdistetty joihinkin infektiosairauksiin sekä PFAPA-oireyhtymään (Prietl ym. 2013, Watkins ym. 2015, Ali ym. 2016). Tämän tutkimuksen toisella PFAPA-potilaalla todettiin erittäin matala D-vitamiinipitoisuus (25 mmol/l). D-vitamiinilisän on todettu aiemmissa tutkimuksissa myös ehkäisevän hengitystieinfektioita (Martineau ym. 2017). Lämpöilyä ja kuumeilua esiintyi tässä tutkimuksessa usein juuri ylähengitystieinfektion jälkeen. Täten on perusteltua, että infektiosairauksien poliklinikalla tutkitaan potilaiden D-vitamiinipitoisuutta ja hoidetaan D-vitamiinin puutosta.

FUO-potilaita suositellaan seuraamaan kliinisin kontrollein, kunnes oireilu helpottaa tai oireiden syy selviää. Tutkimusaineistossa oli kolme oireista FUO-potilasta, joiden diagnoosi ei selvinnyt. Heistä yhdelle ei järjestetty jatkoseurantaa ensikäynnin perusteella eli jatkohoito ei toteutunut. Kaksi muuta ohjautui osastonselvittelyyn, jonka jälkeen toista potilasta seurattiin asianmukaisesti sisätautien klinikassa, mutta toisen seuranta päättyi osastonselvittelyn jälkeen, vaikka oireet jatkuivat. Ei-FUO-potilaista vain yhdelle järjestettiin kliininen kontrolli ja kahdelle potilaalle osastonselvittelyt. Muille potilaille järjestettiin jatkotutkimuksia (mm. laboratorio- ja kuvantamistutkimus, lähete toiselle erikoisalalla, jatkohoito terveyskeskuksessa) vaihtelevasti ja myös klinikosta riippuen. Yleisesti ottaen lämpöilijöille määrättiin jatkotutkimuksia harvemmin kuin kuumeilijoille. Diagnoosin tai todennäköisen syyn löytyessä tai oireiden loppuessa/lieventyessä jatkoseurantaa ei ymmärrettävästi järjestetty. Tiedetään, että jos oireilu jatkuu hyvin pitkään, diagnoosin löytymisen todennäköisyys pienenee. Monen tämän tutkimuksen potilaan oireilu olikin jatkunut infektiosairauksien poliklinikalle tullessa jo pitkään, jopa vuosia, ja potilaita oli seurattu usein pitkään myös lähettävässä yksikössä. On melko todennäköistä, että vakavat sairaudet ovat poissuljettu, jos vointi ei ole mennyt huonompaan infektiosairauksien ensikäynnille tullessa ja jos perustutkimuksissa ei ole todettu merkittäviä löydöksiä. Harva potilas (n=5) päättyi uudelleen KYS:n

jatkotutkimuksiin. Tästä voi ehkä päätellä, että potilaiden oireilu oli pääsääntöisesti asettunut ja infektiosairauksien poliklinikalla tehty arvio jatkoseurannan tarpeesta oli asianmukainen.

Miten epäselvästä, pitkittyneestä kuumeesta tai lämpöilystä oireilevat potilaat tulisi siis jatkossa tutkia, ja missä vaiheessa erikoissairaanhoidon lähettäminen olisi tarpeellista? Kirjallisuuden mukaan kaikki FUO-, IUO- ja LGF-potilaat tulisi tutkia ja hoitaa samalla tavalla, sillä taustalta löytyy samoja aiheuttajia. Tämän tutkimuksen potilailla todettiin myöhemmin vakavia syitä, kun kuume oli vähintään 38 °C. Kirjallisuuden perusteella lämpöilyn taustalta löydetään samoja syitä kuin FUO:ssa, ainakin, jos ruumiinlämpö on vähintään 37.5 °C (LGF). Toisaalta infektiosairauksien oppikirjan mukaan jo 37–37.5 °C:n lämpöilijöillä todetaan orgaanisia sairauksia. Suomalaisten hoitosuosituksen mukaan erikoissairaanhoidon lähettämistä tulee harkita, jos todetaan pysyvästi tai toistuvasti koholla olevat tulehdusarvot (IUO) tai toistuvia erillisiä kuumejaksoja (yleensä yli 37.8 °C) ilman selittävää syytä, vaikka rutiinitutkimukset olisivat normaalit (Sosiaali- ja terveysministeriö 2014, Hirso ja Kauma 2017). Näin ollen vähintään 37.9 – 38 °C:n kuumeilijat tulisi lähettää erikoissairaanhoidon, jos oireilu jatkuu eikä syy selviä. Erikoissairaanhoidon tutkimuksia ei yleensä suositella, jos oireena on vain epäselvä lievä pitkäkestoinen lämpöily (yleensä alle 37.5 °C) ilman muita oireita (paitsi väsymys) ja jos rutiinitutkimuksissa ei todeta merkittäviä löydöksiä (Sosiaali- ja terveysministeriö 2014, Hirso ja Kauma 2017). Käänteisesti voidaan ajatella, että jos potilaalla on väsymyksen lisäksi muita liitännäisoireita tai löydöksiä, voi erikoissairaanhoidon lähettämistä harkita, vaikka lämpöily on lievää. Potilailla onkin usein paljon oireita, kuten tässäkin tutkimuksessa todettiin. Toisaalta kliininen kokemus ja tämä tutkimus osoittavat, että hyvin usein potilaiden oireilun taustalta ei löydy selkeää selittävää syytä, vaan kyse on itsestään ohimenevästä termostaattilämpöilystä tai HH-tyyppisestä oireilusta. Haasteena onkin löytää lieväasteisista kuumeilijoista ja lämpöilijöistä juuri ne potilaat, joiden oireita aiheuttaa orgaaninen sairaus.

Affronti ym. (2010) ehdottavat seulomaan ”hyvänlaatuiset lämpöilijät” siten, että kaikilta potilailta, joilla ruumiinlämpö on toistuvasti vähintään 37.5 °C, tutkitaan seulontakokeet (TVK, CRP, lasko ja virtsan perustutkimus). Jos seulontakokeissa, huolellisessa kliinisessä tutkimuksessa tai esitiedoissa ei herää epäilystä orgaanisesta syystä, ehdottavat he seuraamaan potilaita edelleen säännöllisesti joka toinen kuukausi kliinisin kontrolein ja 6 kuukauden kohdalla vielä seulontalaboratoriokokeilla. Tämä kuulostaa järkevältä, tosin aina tiivis

seuranta ei ole terveydenhuollon resurssit huomioiden mahdollista. Ideaalitulanteessa tällaisessa pitkäaikaisessa seurannassa pystyisi arvioimaan myös kroonisen väsymysoireyhtymän tai psyykkisten syiden osuutta. Huolellisen kliinisen tutkimuksen, esitetietojen ja seulontalaboratoriokokeiden avulla etsitään diagnostisia vihjeitä, joiden avulla suunnataan jatkotutkimuksia. Jos seurannassa herää epäily orgaanisesta syytä, tulee kirjallisuuden perusteella tässä vaiheessa potilailta seuloa samat laboratorio- ja kuvantamistutkimukset kuin kirjallisuuskatsauksessa esitettiin FUO:n osalta. Nämä seulontakokeet olisi mielestäni järkevää tehdä perusterveydenhuollossa, ja jos näiden perusteella oireilun syy ei selviä tai jos löydöksen perusteella erikoissairaanhoidon jatkotutkimukset ovat aiheen, on erikoissairaanhoidon lähettäminen perusteltua. Yleistilan perusteella tulee harkita päivystyksellisten selvittelyiden tarve, ja jatkoselvittelyissä tulee harkita PET-kuvausta vartalon TT-tutkimuksen sijaan.

Tässä tutkimuksessa vain 12 potilaan oireilua selitti infektiosairaus. Onko infektiosairauksien poliklinikka siis oikea paikka kuume- ja lämpöilyoireen selvittelyyn, etenkin, kun reumasairauksien on todettu selittävän FUO:a ja IUO:a enenevässä määrin? Joka tapauksessa kyseessä on hyvin laaja kokonaisuus, jonka taustalta voi löytyä satoja syitä, joten näkisin järkevänä, että potilaat keskitettäisiin ensisijaisesti yhteen klinikkaan. Tärkeää olisi, että potilaat tutkitaan huolellisesti perusterveydenhuollossa, jossa toteutetaan myös kliiniset kontrollit, ei ainoastaan laboratoriokontrolleja. Näin hyvänlaatuiset lämpöilijät onnistutaan todennäköisemmin seulomaan orgaanisten sairauksien joukosta. Tärkeää olisi, myös että erikoissairaanhoidossa noudatettaisiin yhtenäistä diagnostista toimintatapoja eri klinikoiden välillä.

Tämän tutkimuksen vahvuutena oli se, että kyseessä oli tietävästi ensimmäinen Suomessa tehty aikuispotilaiden lämpöilyä ja kuumeilua käsittelevä tutkimus. Tutkimuksen heikkoutena oli retrospektiivinen asetelma. Potilasasiakirjamerkinnoissä oli huomattavan paljon eroja eri lääkäreiden välillä, ja merkintöjen puutteellinen ja vaihteleva merkintätapa vaikeuttivat löydösten vertailua ja johtopäätösten tekoa jälkeenpäin luettuna. Heikkoutena oli myös se, ettei potilasjoukko vastannut täysin kirjallisuutta, mikä vaikeutti johtopäätösten tekemistä. Vahvuutena oli kuitenkin ehdottomasti se, että potilasjoukko vastasi tosielämän tilannetta eli potilaita, joita infektiosairauksien poliklinikalla jatkuvasti tavataan ja joita oli tutkittu niillä keinoin, kun lääkäreillä tällä alueella on tapana.

LÄHTEET

Affronti M, Mansueto P, Soresi M, ym. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms. *The international journal of clinical practice* 2010; 64:316–21.

Alasaarela T. Kouluikäisen epäselvä, pitkittynyt kuume. Opinnäytetyö. Oulun yliopisto 2014.

Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol* 2016;34:482–6.

Arnouk PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575–80.

Balink H, Bennink RJ, Veeger, NJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ. Diagnostic Utility of 18F-FDG PET/CT in Inflammation of Unknown Origin. *Clinical Nuclear Medicine* 2014;39:419–425.

Beresford RW, Gosbell IB. Pyrexia of unknown origin: causes, investigation and management. *Intern Med J* 2016;46:1011–6.

Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, ym. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26–38.

Bofinger JJ, Schlossberg D. Fever of Unknown Origin Caused by Tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:947–62.

Bor DH, Weller PF. Etiologies of fever of unknown origin. UpToDate (päivitetty 25.4.2016). www.uptodate.com/contents/etiologies-of-fever-of-unknown-origin-in-adults

Bor DH, Weller PF. Approach to the adult with fever of unknown origin. UpToDate (päivitetty 1.2.2018). www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-fever-of-unknown-origin

Bryan CS. Fever of Unknown Origin: The Evolving Definition. *Arch Intern Med* 2003;163:1003–4.

Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev* (päivitetty 11.9.2014). www-cochranelibrary-com.ezproxy.uef.fi:2443/

Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7:5–10.

Cunha A. Fever of unknown origin. Kirjassa: Schlossberg D, toim. *Clinical Infectious Disease*. New York: Cambridge University Press 2008, s. 3–8.

Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:111–27.

Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1137–87.

Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *Am J Med* 2015;128:1138.e1–1138.e15.

Cunha CB. Prolonged and perplexing fevers in antiquity: malaria and typhoid fever. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:857–66, vii.

Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Inf Dis* 1991;11:35–51.

Eklund K, Pettersson T. Suurten suonten vaskuliitit. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2011;127:1539–47.

Ekman P, Virtala M, Luukkainen R. Aikuisiällä alkanut Stillin tauti pitkittyneen kuumeilun takana. *Duodecim* 2007;123:345–8.

Epäselvän kuumeilun ja toistuvan tai pitkäaikaisen tulehdusarvojen nousun kiireetön erikoissairaanhoidon konsultaatio (sisätaudit). Julkaisussa: Yhteiset kiireettömän hoidon perusteet 2010. Helsinki: Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö 2014. http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/70296/URN_ISBN_978-952-00-3520-4.pdf

Gupta E, Mileno MD. Fever and Febrile Syndromes. Kirjassa: Ivor J, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, toim. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. Philadelphia: Elsevier, Saunders 2015. http://web.b.ebscohost.com.ezproxy.uef.fi:2048/ehost/ebookviewer/ebook/bmx1YmtfXzExNjc0NTdfX0FO0?sid=2053f467-249b-48ce-9dd6-73070b319a3e@pdc-v-sessmgr06&vid=0&format=EB&lpid=lp_821&rid=0

Habibzadeh F, Yadollahie M. Time for a change in the definition of fever of unknown origin. *Journal of Infection* 2008;57:2166–167.

Hall JE. Body Temperature Regulation and Fever. Kirjassa: Hall JE, toim. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier 2016. <https://elsevierlibrary-co-uk.ezproxy.uef.fi:2443/pdfreader/guyton-hall-textbook-medical-physiology70313>

Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012;344:307–16.

Hirschmann JV. Fever of unknown origin in Adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:291–302.

Hirsso P, Kauma H. Pitkittynyt kuumeilu. Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri hoitoketjut (päivitetty 31.3.2017). www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_haku=Aikuisen%20pitkittynyt%20kuumeilu

- Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982–1992. *Intern Med* 1994;33:67–73.
- Keating MJ, Klimek JJ, Levine DS, ym. Effect of aging on the clinical significance of fever in ambulatory adult patients. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32:282–287.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1187–92.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:184–96.
- 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.
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263–275.
- Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1189–211.
- Kosteus- ja homevaurioista oireileva potilas. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 (päivitetty 25.2.2017). www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus;jsessionid=D54768B8A2AD62B86B7C58AD2E161EB?id=kht00131
- Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: The Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2018;48:100–107.
- Lumio J. Krooninen väsymysoireyhtymä. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, toim. *Infektiosairaudet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011. www.oppiportti.fi/op/isa04203/do
- Lumio J. Tietoa potilaalle: Pitkittänyt kuume. Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim (päivitetty 9.11.2017). www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_haku=Aikuisen%20pitkittynyt%20kuumeilu
- Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268:1578–80.
- Mackowiak PA. Concepts of Fever. *Arch Intern Med* 1998;158:1870–1881.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, ym. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.

Moilanen E, Vuolteenaho K. Parasetamoli. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014 (päivitetty 15.11.2017). www.oppiporssi.fi/op/lft00843/do

Moilanen E, Vuolteenaho K. Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014 (päivitetty 15.11.2017). www.oppiporssi.fi/op/lft00833/do

Mourad O, Palda V, Detsky AS. Arch Intern Med. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. 2003;163:545–51.

Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30:789–801.

Newsholme W, Brown M. Pyrexia of unknown origin: a review of studies from the developing world. Trop Doct 2005;35:68–71.

Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:768–77.

Norman D.C. Fever and fever of unknown origin in the elderly. Clin Infect Dis 2000;31:148–151.

Norman DC, Wong MB, Yoshikawa TT. Fever of Unknown Origin in Older Persons. Infectious Disease Clinics of North America 2007;21:937–45.

Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called ‘fever’ – A review. Journal of Infection and Public Health 2011;4:108–124.

Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961;40:1–30.

Pirinen R. Lasten epäselvä, pitkittynyt kuume. Opinnäytetyö. Itä-Suomen yliopisto 2017.

Porat R, Dinarello CA. Pathophysiology and treatment of fever in adults. UpToDate (päivitetty 20.12.2016). www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults

Priehl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. Nutrients 2013; 5:2502–2521.

Rantala A, Huotari K. Vatsaontelon kirurgiset infektiot. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, toim. Infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011. www.oppiporssi.fi/op/isa04604/do?p_haku=abskessi#q=abskessi

Raulio S, Erlund I, Männistö S, ym. Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade. *Eur J Public Health* 2017;27:268–273.

Renko M. Kuume ilman muita oireita. Kirjassa: Rajantie J, Renko M, Heikinheimo M, toim. Lastentaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016. www.oppiporrtti.fi/op/lta00524/do

Rintala E, Mertsola J. Epäselvä kuumeilu. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, toim. Infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011. www.oppiporrtti.fi/op/isa04103/do?p_haku=1%C3%A4mp%C3%B6ily#q=1%C3%A4mp%C3%B6ily

Rintala E, Mertsola J. Lämmönsäätely. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, toim. Infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011. www.oppiporrtti.fi/op/isa04101/do

Rintala E, Saxén H. Kliiniset oireet: anamneesi ja status. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, toim. Infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011. www.oppiporrtti.fi/op/isa00201/do?p_haku=kuume#q=kuume

Roghamann MC, Warner J, Mackowiak PA. The relationship between age and fever magnitude. *Am J Med Sci.* 2001;322:68–70.

Ruuskanen O, Salokangas RK. Krooninen väsymysoireyhtymä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2015;131:1532–4.

Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, ym. The value of ¹⁸F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:70–77.

Speil C, Mushtaq A, Adamski A, Nancy BS, Khardori N. Fever of Unknown Origin in the Returning Traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1091–113.

Suvisaari J, Joukamaa M, Lönnqvist J. Mielenterveyden häiriöiden esiintyvyys Suomessa. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, toim. *Psykiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017. www.oppiporrtti.fi/op/pkr02603/do?p_haku=yleisyys#q=yleisyys

THL. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta. Helsinki: THL 2018 (päivitetty 4.11.2018). https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/shp/fact_shp?row=area-12260&column=time-12059&filter=reportgroup-12031

Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:796–801.

Valtonen V. Aikuisen pitkittynyt kuumeilu. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017 (päivitetty 7.7.2017). www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_haku=Aikuisen%20pitkittynyt%20kuumeilu

Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, ym. From Prolonged Febrile Illness to Fever of Unknown Origin: The Challenge Continues. *Arch Intern Med* 2003;163:1033–1041.

Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert DD. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009;20:415–8.

Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg* 2014;69:12–6.

Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:38.

Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ* 2010;341:878–881.

Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93:363–368.

Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)* 2008;8:526–30.

Yang OO, Currier JS. Reimann's "Habitual Hyperthermia" Responding to Hormone Therapy. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw127.