

Jussi Pohjonen

Aikuisen epäselvän kuumeilun selvittely

Tavallisesti kuumeen syyn selvittäminen on suoraviivaista. Anamnesi tai potilaan katsominen paljastavat syyn, kuten nuhakuumeen. Kuumeen pitkeytyessä ja etenkin muiden ilmeisten oireiden puuttuessa vaatavuus lisääntyy. Selvittelyn pyramidia tulee rakentaa säntillisesti perustuksista aloittaen, huolellisen anamnesin ja statuksen sekä kohdennettujen tutkimusten avulla. Yleiset infektiot, kuten hengitysteiden ja virtsateiden infektiot, tulisi sulkea pois ennen jatkotutkimuksien käynnistämistä. Yhtä lailla on tärkeää muistaa, että mikrobilääkkeiden perusteeton käyttö saattaa viivästyttää asianmukaista diagnostiikkaa. Tutkimusten kiireellisyyden määräävät ensisijaisesti potilaan vointi ja löydökset.

Kuume on yleinen syy hakeutua lääkärin vastaanotolle. Kehon lämpötila vaihtelee vuorokauden kuluessa, ja yksilöllinen normaali vaihteluväli on enintään asteen verran (36,5–37,5 astetta). Yli 38 asteen lämpötilaa pidetään yleisesti kuumeena. Kehon lämpötilasta on hiljattain julkaistu Aikakauskirjassa ansiokas katsaus (1).

Kuumetta aiheuttavia tekijöitä kutsutaan pyrogeeneiksi. Ne voidaan jakaa kehon ulkopuolisiin (eksogeenisiin) ja kehon sisältä tuleviin (endogeenisiin). Eksogeenisiä pyrogeenejä ovat tyypillisesti mikrobit, niiden osat kuten lipopolysakkaridit tai mikrobien tuottamat toksiinit. Endogeeniset pyrogeenit ovat tulehdusvälittäjäaineita, sytokiineja, kuten erinäiset interleukiinit (esimerkiksi IL-1 ja IL-6) ja tuumorinekroositekijä (2).

Käsittelen epäselvää ja pitkeyntynyttä kuumetta tässä kirjoituksessani yhtenä diagnostisena haasteena, asettamatta tarkkaa rajaa kuumeen kestolle. Pitkeyntyneen kuumeen klassinen määritelmä on ajoittainen yli 38,3 asteen kuumeilu, joka on jatkunut yli kolme viikkoa eikä syy ole selvinnyt rutiinitutkimuksilla. Englanninkielisessä kirjallisuudessa käytetään termiä FUO (fever of unknown origin) (3). Sen 1960-luvulla lanseerattuun klassiseen määritelmään kuuluu myös tilanteen jatkuminen epäselvänä viikon kestäneistä sairaalatutkimuksista huolimatta.

Käytännössä kuumeen selvittämiseen tähtäävät tutkimukset alkavat muutaman päivän jatkuneiden oireiden jälkeen. Aikuisen toista viikkoa jatkunut kuume ilman tutkimuksiin hakeutumista on jo melko harvinaista. Vaihtoehtoisena FUO:n määritelmänä on esitetty aikamääreen sijasta tilanteen pysymistä epäselvänä vähintään perustutkimusten suorittamisen jälkeen. Ennen tätä tulisi lisäksi tutkia niin sanotut diagnostiset vihjeet ja seurata oireiden etenemistä vähintään viikon ajan (4).

Keskityn aikuisen epäselvän kuumeen selvittelyyn, sillä eri-ikäisten potilaiden kuumeen syyt ovat erilaiset. Lasten itsestään rajoittuvat virusinfektiot ovat tavallisia, kun taas esimerkiksi autoimmuunitaudit ovat aikuisten merkittävä sairausryhmä. Erillisten katsausten aiheita olisivat immuunipuolustukseltaan vajavaisten (syöpälääkehoitoja saavat, HIV-potilaat, elinsiirtopotilaat) kuume tai matkailijoiden kuume.

Haaste kliinikolle

Epäselvää kuumetta käsittelevissä tutkimuksissa kohteena ovat usein klassisen FUO:n määritelmän täyttävät potilaat. Pitkeyntyneen tai epäselvän kuumeen taustalla olevien syiden osuudet vaihtelevat, samoin mukaanottokriteerit, väestöt ja vuosikymmenetkin. Alle kolme viikkoa oireilleista potilaista merkittävä osa on jo saanut diagnoosin tai parantunut spontaanis-



ti, eikä seurantatutkimuksia tällaisista populaatioista ole.

Tutkimustekniikoiden, etenkin kuvantamisen ja veriviljelytekniikoiden kehittymisen myötä klassisen FUO:n kriteerit täyttävät tilanteet ovat alati harvinaistuneet. Diagnoosivaihtoehtoja epäselvän kuumeen syyksi on kuvattu pitkälti kolmatta sataa (5). Kolme sairauksien pääryhmää pitkäkestoisen kuumeen taustalla ovat infektiot, muut tulehdukselliset sairaudet (autoimmuunitaudit) ja syövät (6–8). Todenäköisemmin taustalta paljastuu yleisen sairauden poikkeava ilmentymä kuin harvinaissairaus (9).

Merkittävällä osalla potilaista pitkittyneen kuumeen syy jää kattavista tutkimuksista huolimatta epäselväksi (10). Vakavat, kiireellistä hoitoa edellyttävät tilat löydetään nykyisin hyvin, kunhan tutkimuksia viedään eteenpäin määrätietoisesti. Klassisen FUO:n ennuste onkin nykyisin hyvä (11,12). Potilaalle tie siihen pisteseen on pitkä ja klinikolle tarkkuutta vaativa.

Tutkimusstrategia kannattaa rakentaa niin, että kuumeen saisi liitetyksi johonkin muuhun oireeseen tai löydökseen, jonka selvittämisessä diagnostiset vaihtoehdot ovat vähäisemmät, esimerkkinä erittäin suuri lasko (yli 100 mm/h). Potilaan ensimmäisestä kohtaamisesta alkaen olisi hyvä luoda hahmotelma siitä, mihin epäselvän kuumeen kategoriaan oireet parhaiten sopisivat: infektiioon, autoimmuunitautiin, syöpään vai muuhun syyhyn (5).

Suomen nykyoloihin sopivat perustutkimukset on listattu **TAULUKKON 1**. Nämä tutkimukset voidaan tehdä myös perusterveydenhuollossa, jos potilaan vointi sallii polikliiniset tutkimukset. Kuumeesta kärsivän potilaan aktiivinen tutkiminen voidaan aloittaa odottamatta klassisen määritelmän aikarajojen täyttymistä. Liitännäis-oireet voivat olla kuumetta määräävämpi tekijä tutkimusten joutuisuutta arvioitaessa.

Tulevaisuudessa apunamme saattavat olla verestä määritettävät virologiset nukleinihaponosoitustutkimukset (10). Kun huomioidaan infektioiden yleisyys pitkittyneen kuumeen synnä, on ajatus varhaisessa vaiheessa tehtävistä laajoista suuntaamattomista mikrobiologisista tutkimuksista houkutteleva. Niiden asema pitkittyneen kuumeen selvittelyssä ja

TAULUKKO 1. Epäselvän kuumeen perustutkimukset.

| | |
|---|--------------------------------------|
| B-TVK | Täydellinen verenkuv |
| P-CRP | C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus |
| B-La | Lasko |
| P-Krea | Kreatiniinipitoisuus |
| P-ALAT | Alaniiniaminotransferaasipitoisuus |
| P-AFOS | Alkalisen fosfataasin pitoisuus |
| P-GT | Glutamyyliitransferaasipitoisuus |
| P-Bil | Bilirubiinipitoisuus |
| P-TSH ja P-T4-V | Kilpirauhasen toimintakokeet |
| U-KemSeul | Virtsan kemiallinen seulonta |
| U-Solut | Virtsan partikkelien peruslaskenta |
| U-BaktVi | Bakteeriviljely virtsasta |
| B-BaktVi | Bakteeriviljely verestä |
| S-HIVAgAb | HI-virus, antigeeni ja vasta-aineet |
| S-HAVAb | Hepatiitti A -virusvasta-aineet |
| S-HBsAg | Hepatiitti B -virus, s-antigeeni |
| S-HCVAb | Hepatiitti C -virusvasta-aineet |
| S-PuumAb | Puumala-virusvasta-aineet |
| S-EBVAb | Epstein–Barrin viruksen vasta-aineet |
| S-CMVAb | Sytomegalovirusvasta-aineet |
| Keuhkokuva | |
| Poskionteloiden kaikukuvaus tai kuutamokuva | |

kustannusvaikuttavuus selviävät kuitenkin vasta tutkimusmenetelmien yleistymisen myötä. Toistaiseksi ne eivät klinikkoa auta.

Anamneesi ja status

Kuumeen varmentaminen on selvittelyiden lähtökohta. Onko potilas todella mitannut kuumetta vai vain kokenut olonsa sairaaksi tai kuumeiseksi? Kuinka kauan kuume on jatkunut, ja esiintyykö siinä jaksoittaisuutta – vuorokauden ja viikon sisälläkin? Esimerkiksi niin aamun kuumepeikit kuin kuumeen päivittäinen kaksihuippuisuuskin sopivat muun muassa tuberkuloosiin, mutta myös malariaan ja Stillin tautiin.

Infektion yhteydessä esiintyy usein horkkaa, muiden syiden yhteydessä harvemmin ja reumaattisen ryhmän tautien yhteydessä ei juuri koskaan. Poikkeuksen tekee lymfooma, johon liittyvät infektion kaltaiset voimakkaat kuumejaksot ovat mahdollisia. Toisaalta kuumetta

Ydinasiat

- ▶ Epäselvän kuumeen selvittäminen perustuu järjestelmällisyyteen.
- ▶ Kertaalleen tehtyjä tutkimuksia ei tule perustelematta uusia.
- ▶ Kohdentamaton mikrobilääkehoito ei kuulu epäselvän kuumeen tutkimuksiin.
- ▶ Syyn selvittäminen vaatii kärsivällisyyttä ja aikaa.
- ▶ Epäilemällä ensisijaisesti yleisiä tauteja osuu todennäköisemmin oikeaan.

ylläpitävään syöpään liittyy usein merkittävä laihtuminen, joka taas infektion yhteydessä on epätavallista.

Kuumeen tyypistä voidaankin päätellä jotakin sen mahdollisesta etiologiasta (5). Maininnan arvoinen yksityiskohta on sykkeen tihenemisen puute kuumeen yhteydessä eli suhteellinen sydämen harvalyöntisyys (relatiivinen bradykardia). Ilmiö tunnetaan muun muassa lavantaudin, keskushermoston syöpien ja lymfooman yhteydestä. Vähemmän vakavista syistä suhteellinen harvalyöntisyys voi viitata lääkekuumeeseen tai itse aiheutettuun kuumeeseen. Tavallisesti syke tihenee vajaalla kymmenellä lyönnillä minuutissa kutakin kuumeen yhden asteen nousua kohden (13).

Kuume pitää pyrkiä liittämään muuhun oireeseen. Kohdentavat oireet tulee kysyä järjestelmällisesti ja elinkohtaisesti: esimerkiksi onko silmien oireita, onko päänsärkyä, ovatko nivelet särkeneet tai turvonneet, onko ollut vatsakipua, onko ihottumaa tai onko laihtumista. On oltava korva tarkkana pienten vihjeiden varalta, ja tarvittaessa niitä on osattava kysyä. Esimerkiksi ohimovaltimotulehdukseen viittaavat syödessä tuntuvat leukasäryt, kielen kipu tai ajoittaiset näköhäiriöt. Potilas saattaa pitää kokemiaan oireita asian kannalta vähäpätöisinä eikä osaa tuoda kaikkia vihjeitä spontaanisti esille.

Kokonaisuuteen liittyvät elinmanifestaatiot auttavat ajattelun ja tutkimusten kohdentamisessa. Jos subakuuttiin endokardiittiin liittyvä splenomegalia onkin klassinen ilmiö, ei hepato-

megalia sovi samaan tautiin, ja syytä kuumeelle tulee etsiä toisaalta (5).

Potilaan aikaisemmat sairaudet kysytään, etenkin sairastetut syvät infektiot, autoimmuunitaudit ja syövät. Tieto potilaan käyttämästä lääkityksestä, myös käsikauppalääkkeistä, on tärkeää. Kehoon asennetut vierasesineet, saati elinsiirteet, muuttavat ajattelua, ja esimerkiksi sydämen tekoläppä pakottaa pitämään endokardiitin mielessä.

Ammatti ja kontaktit eläimiin kysytään. Tieto edeltävistä, esimerkiksi hampaisiin kohdistuneista toimenpiteistä on tärkeää. Lähivuosien aikana tehdyt ulkomaanmatkat tiedustellaan. Veriteitse tarttuviin tauteihin mahdollisesti liittyvä riskikäyttäytyminen selvitetään.

Anamneesin laajuus riippuu tietysti tutkimustilanteesta. Päivystyspoliklinikassa ei ole tarkoituksenmukaista pyrkiä kaikenkattavaan anamneesiin, vaan keskitytään hahmottamaan ongelman selvittämisen kiireellisyys.

Siinä kuin anamneesi, on statuskin laajuudeltaan tilanteeseen sopiva. Ennen runsaamman säderasituksen aiheuttavien tutkimuksien käynnistämistä sen on kuitenkin syytä olla kaikenkattava. Sydän ja keuhkot auskultoidaan. Tunnustellaan vatsa ja samassa yhteydessä pinnalliset imusolmukealueet ja rinnat. Myös kilpirauhanen ja ohimovaltimot tunnustellaan. Suuhun katsotaan ja arvioidaan hampaiston kuntoa ja nielua. Iho tarkastellaan raajojenkin osalta, ja ääreisosista etsitään endokardiitille viitteellisiä petekioita. Joskus on sattunut niinkin, että diabeetikon jalkainfektio on todennettu leukosyyttikartalla – ennen sukien riisumista.

Koko haastattelun ja tutkimisen tavoite on saada aikaan työdiagnoosi vähintään epäselvän kuumeen taustalla olevan sairausryhmän osalta. Klassisia syitä epäselvän kuumeen taustalla ovat muun muassa syöpätaudeista lymfooma ja munuaissyöpä, infektiosairauksista tuberkuloosi, autoimmuunitaudeista jättisoluarteriitti ja Stillin tauti sekä muista syistä lääkekuume (5).

Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset

Epäselvän kuumeen selvittelyä tukevia erilaisia vuokaavioita on luotu runsaasti (3,14). Anam-

neessin ja statuksen jälkeen joudutaan usein jatkamaan laboratorio- ja kuvantamistutkimuksiin. Perustutkimukset olisi syytä tehdä epäselvästä syystä kuumeilevilta ennen kohdentamattomien jatkotutkimuksien teettämistä (**TAULUKOT 1 ja 2**).

Tavalliset kuvantamistutkimukset ovat keuhkokuvaus sekä poskionteloiden kaiku- tai kuumamokuvaus. Näiden saatavuus on hyvä, niillä osoitettavat infektiot yleisiä ja säderasitus vähäinen tai puuttuva. Keuhkokuvan anti on tärkeä muidenkin kuin infektiotautien kannalta. Se saattaa antaa viitteitä esimerkiksi kasvintaudista tai sarkoidoosista. Mikäli anamneesi ja status, yhdistettyinä peruslaboratoriotutkimuksiin ja yksinkertaisiin kuvantamistutkimuksiin, eivät johdata syyn jäljille, voi lähete tai konsultaatio erikoissairaanhoidon olla tarpeen.

Erikoissairaanhoidossa, toisessa vaiheessa tehtävien laboratoriotutkimusten jälkeen tai tarvittaessa yhtäaikaisesti, on usein loogista edetä vartalon tietokonetomografiaan (TT). Jos laboratoriotutkimuksien tulokset ovat täysin normaalit, TT tuskin paljastaa elimellistä syytä. Jos kuvantaminen kuitenkin katsotaan perusteluksi, ei vastaavaa tietoa ja tarkkuutta saavuteta vatsan kaikukuvauksella, saati tavallisella keuhkokuvalla.

Niin laboratorio- kuin kuvantamistutkimukset tuottavat väistämättä diagnostiikan kannalta hyödyllisten löydösten lisäksi myös vääriä positiivisia löydöksiä, mikä lisää ylimääräisten tutkimusten tarvetta (12). Anamneesiin ja statukseen onkin syytä palata, jos tutkimukset tuottavat uusia löydöksiä tai niissä vedetään vesiperä (4).

Toisinaan on perusteltua edetä positroniemissiotomografia (PET) -kuvantamiseen (14). Esimerkiksi suurten suonten vaskuliittien tai vierasesineinfektioiden kuvantamisessa PET-TT on paras (5). Pitkittyneen kuumeen systemaattisessa selvittelyssä sen rooli on toistaiseksi vakiintumaton ja kiisteltykin (15–17). Ongelma on ennen kaikkea ollut PET:tä edeltävien tutkimusten vajavainen kuvailu julkaisuissa. Tavallinen TT on saatavuudeltaan merkittävästi parempi ja edullisempi, joten ainakin toistaiseksi se säilyttää paikkansa PET-TT:tä edeltävänä kuvantamistutkimuksena.

TAULUKKO 2. Epäselvän kuumeen jatkotutkimukset.

| Autoimmunitaudit | |
|--|--|
| S-ANA | Tumavasta-aineet |
| S-DNAnAb | DNA-natiivivasta-aineet |
| P-RF | Reumatekijä |
| S-CCPAb | Sitrulliinipeptidivasta-aineet |
| P-Ferrit | Ferritiinipitoisuus |
| Infektiot | |
| S-TrpaAb | <i>Treponema pallidum</i> -vasta-aineet |
| B-TbIFNg | Tuberkuloosille herkistyneet solut |
| S-BorrAb | Borrelia-vasta-aineet |
| F-BaktVi1 | Bakteeriviljely 1 (salmonella, shigella, yersinia, kampakyobakteeri) |
| S-FrtuAb | <i>Francisella tularensis</i> -vasta-aineet |
| S-SindAb | Sindbis-virusvasta-aineet |
| Harkinnan mukaan matkailijan kuumeen tutkimukset, kuten B-Plas-O (malaria) | |
| Syöpä | |
| S-Prot-Fr | Proteiinifraktiot |
| Muut | |
| P-LD | Laktaattidehydrogenaasipitoisuus |
| P-CK | Kreatiiniinikaasipitoisuus |
| fS-ACE | Angiotensiini 1-konvertaasipitoisuus |
| Vatsan tai vartalon tietokonetomografia tai vatsan kaikukuvaus | |

Muista kuvantamistutkimuksista väriddopplerkaikukuvaus voi osaavissa käsissä olla kelpo tutkimus temporaalieritiitin todennäköisyyden selvittämiseksi, erityisesti jos potilas on ikääntynyt. Myös laskimotutkimukset ovat maininnan arvoinen syy iäkkäiden kuumeen taustalla, ja siten alaraajalaskimoiden kaikukuvaus voi harkitusti olla perusteltu. Sydämen kaikukuvaus kuuluu sairaalassa tehtävien tutkimusten valikoimaan, eivätkä vaikkapa eteismyksooma tai viljelynegatiivinen endokardiitti saa unohtua epäselvän kuumeen syiden listalta. Suuntaamattomiin kuvantamistutkimuksiin ei kuitenkaan tule edetä. Aika on diagnostisena työkaluna käyvämpi kuin potilaan piinaaminen erikoistutkimuksilla, etenkin jos diagnosoinnissa on edetty järjestelmällisesti sulkien pois vakavia ja kiireellistä hoitoa edellyttäviä tiloja. PET-TT saattaa tehdä poikkeuksen tähän sääntöön.

Erilaiset kuvantamistutkimukset tähtäävät elinmuutoksen ja näytteenottoon soveltuvan kohteen löytämiseen. Kajoavista tutkimuksista yleisin on imusolmukebiopsia. Sen kohdentamisessa on syytä käyttää harkintaa, sillä eri imusolmukealueiden näytteiden diagnostinen arvo vaihtelee. Esimerkiksi kainaloiden, kaulan etuosan ja nivusten näytteiden osuvuus voi olla vaatimaton ja löydös epäspesifinen (5).

Luuydinbiopsia ja -aspiraatti otetaan myös herkästi, kun huomioidaan muun muassa lymfooman keskeisyys epäselvän kuumeen taustasyynä. Histologian lisäksi biopsioista otetaan usein mikrobiologisia näytteitä. Näytteenoton suunnittelussa kannattaa herkästi konsultoida infektiolääkäreitä.

Lääkekuume

Tunnistamaton lääkekuume voi pitkittää sairaalahoitoa ja tuottaa tarpeettomia lisätutkimuksia. Sen mekanismit ovat monet. Lääke voi esimerkiksi estää perifeeristä lämmönsäätelyä, voimistaa aineenvaihduntaa, aiheuttaa solu- tai vasta-ainevälitteisen immuunivasteen, toimia endogeenisen pyrogeenin tavoin tai aiheuttaa suoraan kudosaauriota. Useimmiten lääkekuumeeseen liittyy jokin muu ilmentymä, kuten ihottuma, munuais- tai maksavaurio tai veren eosinofilipitoisuuksien suureneminen.

Lääkekuume alkaa tyyppillisesti päivien tai

muutamana viikon kuluessa lääkkeen aloituksesta. Toisinaan viive voi olla vuosia. Aiemmin altistuneen potilaan kuume voi uuden altistuksen myötä alkaa tuntien kuluessa. Kuumeen pitäisi laskea viimeistään viikon kuluessa lääkkeen lopetuksesta. Periaatteessa mikä tahansa lääke voi aiheuttaa lääkekuumeen. Tyyppillisiä aiheuttajia ovat mikrobilääkkeet (etenkin beetalaktaamit) ja epilepsialääkkeet (esimerkiksi karbamatsepiini) (18).

Lopuksi

Tämän kirjoituksen askelmerkistöä noudattamalla pääsee pitkälle epäselvän kuumeen selvittelyssä. Yksittäisen potilaan kuumeilun selvittäminen voi olla huomattavan vaikeaa ja vaatia lukuisia tutkimuksia (19). Tutkimusten pitää olla loogisesti perusteltuja. Eri sairauksien patofysiologian tuntemisen ja kliinisten ilmentymien tunnistamisen tärkeys korostuu. Anamneesiin on säännöllisesti palattava. Oireiden ja voinnin kokonaisuus ratkaisee selvitysten kiireellisyyden.

Merkittävän osan potilaista kuumeilun taustalla ei lopulta ole vakavaa elimellistä syytä, ja kuumeen syy voi löytyä vaikkapa lääkityksestä. Tiivis seuranta mahdollistaa tutkimusten toteuttamisen usein polikliinisesti. Oirekokonaisuus ja potilaan vointi voivat edellyttää tutkimusten jatkamista sairaalassa. ■

JUSSI POHJONEN, LL, sisätautien erikoislääkäri
TAYS, sisätautien vastuualue

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET
Jussi Pohjonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Rissanen S, Mänttari S. Mikä on normaali kehon lämpötila? *Duodecim* 2021; 137:165–72.
2. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 2):S294–304.
3. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545–51.
4. de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997;76:401–14.
5. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015;128:1138.e1–15.
6. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, ym. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003;163:1033–41.
7. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006;38:632–8.
8. Naito T, Tanei M, Ikeda N, ym. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study. *BMJ Open* 2019;9:e032059.
9. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575–80.
10. Wright WF, Simner PJ, Carroll KC, Auwaert-er PG. Progress report: next-generation sequencing (NGS), multiplex polymerase chain reaction (PCR), and broad-range molecular assays as diagnostic tools for fever of unknown origin (FUO) investigations in adults. *Clin Infect Dis*, julkaistu verkossa 19.2.2021.
11. Knockaert DC. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618–20.
12. 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* 2007;86:26–38.
13. Karjalainen J, Viitasalo M. Fever and cardiac rhythm. *Arch Int Med* 1986;146:1169–71.
14. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis*, julkaistu verkossa 2.5.2020. doi:10.1093/ofid/ofaa132.
15. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, ym. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2018;2:100–7.
16. 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;77:70–7.
17. Geoga S, Exadaktylou P, Petrou I, ym. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with FUO. *J Clin Med* 2020;9:2112–30.
18. Alexander E, Allen J, Maddock K, Connor K. Drug fever: A patient case scenario and review of the evidence. *Adv Crit Care* 2020;31:233–8.
19. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013; 368:197–9.