

# 成人经典型发热待查的诊断方法研究进展

杨曼<sup>1\*</sup>, 刘冀<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院老年科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

## 摘要

成人经典型发热待查的患者病因纷繁复杂, 症状体征多变, 往往是促使患者就医的最常见症状, 目前临床尚无统一诊断标准, 使得经典型发热待查至今仍是一个具有挑战性的临床问题。同时, 患者遭受疾病和心理双重压力, 医疗资源耗费巨大。因此, 制定个体化、科学、有效的诊断与治疗方案是十分必要的, 这就要求临床医生必需具备扎实的医学技能、清晰的临床思路和仁爱的医德风尚, 从全面的病史采集及细致的体格检查中, 获取潜在的诊断线索, 判断可能的疾病诊断方向, 完善必要的化验检查, 从而制定个体化诊疗方案, 及早明确诊治。

## 关键词

成人, 经典型发热待查, 诊断方法, 宏基因组二代测序技术, 血清高迁移率族蛋白B1, 18F-脱氧葡萄糖正电子发射断层显像/计算机体层扫描

# Research Progress on Diagnostic Methods of Adult Classical Fever of Unknown Origin

Man Yang<sup>1\*</sup>, Ji Liu<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gerontology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 13<sup>th</sup>, 2022; published: May 20<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The etiology of adult patients with classical fever of unknown origin is complex, and their symp-

\*第一作者。

#通讯作者。

toms and signs are changeable, which are often the most common symptoms that prompt patients to seek medical treatment. At present, there is no unified clinical diagnostic standard, so typical fever to be examined is still a challenging clinical problem. At the same time, patients suffer from disease and psychological double pressure, huge consumption of medical resources. Therefore, to develop individualized, scientific and effective diagnosis and treatment is very necessary, this requires that clinical doctors should possess solid medical skills, clinical thinking and clearly kindly of medical ethics, from a comprehensive history of acquisition and careful physical examination, to obtain the potential diagnostic clues and determine possible direction of disease diagnosis, perfecting the necessary laboratory tests in order to develop individual diagnosis and treatment plan, early diagnosis and treatment.

## Keywords

Adult, Classical Fever of Unknown Origin, Diagnostic Methods, mNGS (Metagenomics Next-Generation Sequencing), HMGB1 (High Mobility Group Box 1 Protein), 18F-FDG PET/CT (18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computer Tomography)

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

长期以来,发热一直是困扰临床医生的难题所在,它既是健康的衡量标准,也是疾病诊断的重要线索。1868年,德国医师卡尔的一篇专著论证了测量体温在各种疾病中的应用价值;1961年,美国医师彼得斯多夫和比森通过对一系列发热原因不明患者的观察后制定第一套不明原因发热的诊断标准,并正式提出“发热待查”的概念;20年后,彼得多夫和拉森又对105名患者进行了第二项研究,结果强调病史采集、体格检查和寻找诊断线索是至关重要的;1991年,为了应对不断演变的医学趋势和获得性免疫缺陷综合征的出现,杜拉克和斯特里特提出了将发热待查分为4个不同的类别:经典型、医院感染型、中性粒细胞减少型和人类免疫缺陷病毒相关型[1]。

2017年我国有关专家对发热待查的诊治流程进行了讨论,并形成《发热待查诊治专家共识》,该共识指出经典型发热待查定义为:发热持续3周以上,口腔体温至少3次 $>38.3^{\circ}\text{C}$ (或至少3次体温在1d内波动 $>1.2^{\circ}\text{C}$ ),经过至少1周在门诊或住院的系统全面的检查仍不能确诊的一组疾病。结合国内外文献及临床实践,可将发热待查分为4类:经典型发热待查、住院患者的发热待查、粒细胞缺乏患者的发热待查和HIV感染者的发热待查[2],由于特殊人群的发热待查(包括住院患者,粒细胞缺乏患者,HIV感染者)有其特殊的疾病谱及诊断与管理流程,本文不做总结。发热待查至今仍是一个具有挑战性的临床问题,在世界范围内发病率很高,有无数的鉴别诊断[3]。目前临床尚无统一诊断标准,本文将对国内外有关成人经典型发热待查诊断方法的相关研究进行归纳,以期探讨成人经典型发热待查的诊断方法的临床应用。

## 2. 病因诊断

经典型发热待查的诊断应以寻找潜在的诊断线索(PDCs)为中心,指导临床制定诊断和治疗方案[4]。从发热待查相关个案报导中得出结论,许多情况下,应从病史和体检中获取的可用信息[5][6]。因此,病史、体检、实验室和设备诊断、影像学和组织学检查有助于最终诊断。新的诊断方法,尤其是DNA扩增、宿主基因测序和核医学技术,为诊断过程提供了精确和快速的手段[7]。

## 2.1. 病史采集

详细的病史采集是全面了解患者病史的主要手段。必须包括近期旅游接触史、牙科就诊史、手术输血史、异物植入史、长期口服药物史等等。另外, 医生应该考虑使用温度计(电子体温枪、水银体温计)的位置(腋窝、口腔、直肠), 正确测量体温的方法; 若出现异常发热模式, 用正常的炎症标志物无法解释的发热现象, 包括体温非常高, 然而患者临床表现无与之相对应的心动过速或明显出汗等症状, 或者发热迅速退热等, 尤其是青少年、医务工作者或有精神病史等特殊人群应该特别注意伪装热(人为发热)的发生。发热症状开始出现的时间, 伴随症状或体征(见表 1), 症状随时间发展的变化情况, 加重或缓解因素, 病程发展过程中新出现的其他症状或体征等。将每一症状与体征联系起来, 仔细评估综合分析。

**Table 1.** Common accompanying symptoms and signs of each system

**表 1.** 各系统常见伴随症状、体征

|        | 常见伴随症状、体征   |
|--------|---|
| 全身症状   | 畏寒、寒战、盗汗、消瘦、皮疹、皮肤颜色改变(黄疸、发绀等);                    |
| 呼吸系统   | 咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、胸痛;                                   |
| 消化系统   | 纳差、吞咽困难、恶心、呕吐、呕血、便血、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、口腔及肛门溃疡;          |
| 循环系统   | 胸痛、胸闷、心悸、发绀、心脏杂音;                                 |
| 泌尿生殖系统 | 血尿、蛋白尿、泡沫尿、尿量异常、排尿困难、尿路刺激征、腰背酸痛、月经异常、生殖器溃疡、生殖器水肿; |
| 内分泌系统  | 多饮、多食、多尿、甲状腺区疼痛、毛发生长、男性乳房发育;                      |
| 血液系统   | 皮肤黏膜出血、淋巴结肿大;                                     |
| 运动系统   | 肌肉酸痛、骨痛、肌无力、关节疼痛、关节僵硬;                            |
| 神经系统   | 头痛、眩晕、晕厥、抽搐、惊厥、肢体麻木无力、意识障碍、意识丧失、深浅反射异常、脑膜刺激征阳性等。  |

既往病史可能为诊断提供线索, 例如, 癌症会复发或远处转移; 既往结核感染可能是当前结核感染或复发的一个危险因素, 尤其是未曾完全治愈者; 既往心内膜炎病史是再发心内膜炎的危险因素; 既往溃疡性结肠炎的诊断可能会增加溃疡恶化和发展为结肠癌的风险;

确定患者长期或正在服用的药物、保健类食品、吸烟及饮酒史是病史采集的关键因素。一方面, 不恰当使用退热药、类固醇激素和非甾体类抗炎药可能会影响发热的热型, 改变疾病的进程, 掩盖疾病的真相, 使诊断更加困难。另一方面, 任何药物相应的又可以引起发热。因此, 详细询问患者用药情况, 尤其是对于我国四川、新疆、内蒙古、云南、青海、宁夏等部分少数民族聚居地区, 应特别询问藏药、蒙药、苗药、傣药等特殊的未知药理特性的民族医药使用情况。另外, 静脉药瘾者有发生乙肝、丙肝、艾滋病、心内膜炎、骨髓炎等传染性疾病的风险。

近期前往疟疾、结核病、布鲁氏杆菌病等传染性流行地区旅行, 有动植物接触、暴露、咬伤及蛰伤, 食用生水、生质食物, 无保护性行为等在病史询问中也尤为重要。

最后, 对家庭成员中有无长期发热的类似症状也应加以询问, 因为在家庭成员之间可能存在遗传易感性或暴露于同一传染源的情况。

## 2.2. 体格检查

全面细致的体格检查可能会为疾病诊断提供潜在线索。这就要求临床医生在病情发展过程中不断更新诊断思路, 根据新出现的症状及临床表现完善体格检查, 因为一些体征可能在初次查体时尚未表现或表现不明显, 但可能会在再次查体过程中表现出来, 也有一些疾病随着病程发展, 一开始的异常阳性体征会弱化, 或转变为其他表现形式的阳性体征。除了全面的体格检查外, 对某些特定部位的症状及体征的评估还可能为疾病诊断提供有关信息, 如皮肤、眼睛、口腔、甲状腺、手掌或足底、外阴、心脏、上下肢脉搏、颞动脉、关节、淋巴结和脾脏等(见表 2)。必要时, 尚需进行眼底镜检查、直肠指诊或肛门镜检查。

**Table 2.** Special symptoms, signs and possible etiology of common sites

**表 2.** 常见部位的特殊症状、体征及可能的病因

| 检查部位  | 常见特殊症状、体征及可能的病因   |
|-------|---|
| 皮肤    | 瘀点(感染性心内膜炎、血液系统疾病)、荨麻疹(药物热)、斑疹/丘疹(伤寒、EB 病毒感染、肠道病毒感染、HIV 感染、SLE、皮炎、成人 still 病、血管炎、淋巴瘤、药物热)、疱疹/大疱(药物热)等                               |
| 眼睛    | 眼红/眼痛/视物模糊/怕光流泪(葡萄膜炎)、眼球突出(甲亢危象)、Roth 斑(感染性心内膜炎)、眼干涩(干燥综合征)、乳头水肿(颅内病变)、视力下降(贝赫切特病、巨细胞动脉炎)等  |
| 口腔    | 口腔反复发作痛性溃疡(贝赫切特病)、猖獗性龋齿(干燥综合征)等   |
| 甲状腺   | 甲状腺压痛(亚急性甲状腺炎)、甲状腺结节或肿瘤   |
| 手掌或足底 | Janeway 损害、Osler 结节(感染性心内膜炎)等   |
| 外阴    | 外阴溃疡(贝赫切特病、梅毒)  |
| 心脏    | 杂音(感染性心内膜炎、粘液瘤)   |
| 脉搏    | 无脉(大动脉炎)  |
| 颞动脉   | 老年人颞部头痛(巨细胞动脉炎)   |
| 关节    | 关节疼痛(风湿热、SLE、类风湿、多发性肌炎/皮炎、系统性硬化、成人 still 病、干燥综合征、贝赫切特病、血管炎、关节炎、布鲁菌病、戈谢病、类癌综合征等)   |
| 淋巴结   | 淋巴结肿大(布鲁菌病、结核病、感染性心内膜炎、EB 病毒感染、艾滋病、疟疾、SLE、成人 still 病、类风湿关节炎、皮炎、干燥综合征、贝赫切特病、复发性多软骨炎、血管炎、结节病、急性慢性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、药物反应、组织细胞增生性坏死性淋巴结炎等) |
| 脾脏    | 脾肿大(布鲁菌病、结核病、感染性心内膜炎、EB 病毒感染、艾滋病、淋巴瘤、白血病、SLE、成人 still 病、Castleman 病、噬血细胞综合征等)   |

## 2.3. 实验室检查

医生根据获得的诊断线索选择能够确认或排除常见疾病的检查, 并始终考虑当地的流行病学情况, 初始方法必须包括临床较为普及、敏感性较高的实验室检查方法, 如果非特异性试验未能获得诊断线索, 则应进行一系列更具针对性的特异性实验室检查[8]。用于病原体检测的宏基因组二代测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)作为一种在疑似感染病例中识别病原体的方法运用越来越广泛。mNGS 使用高通量测序技术分析患者样本的核酸含量, 以检测和表征微生物 DNA 或 RNA。这种有机体检测方法能够诊断出广泛的感染类型, 并能比任何单一的常规检测方法识别出更多的潜在病原体

[9]。成本效益研究表明,在某些情况下,使用 mNGS 检测发热待查病因是有用的,尽管高成本和低检出率是 mNGS 性能的负面因素。当病原体载量和检出率预计会更高时, MNG 作为一线诊断可能更实用。使用 MNG 等广泛的分子检测方法可以进行额外的诊断,尽管可行性和高成本往往限制了临床使用[10]。随着网络和纳米孔测序等快速诊断平台在全球研发,将有可能在更早的阶段检测和控制传染病暴发,拯救生命并降低成本。在不久的将来, mNGS 将不再是一种奢侈品,而是临床医生医疗设备中的必需品,因为我们要与传染病进行持久的斗争。另外,近年来许多研究表明,血清高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)作为一种免疫调节蛋白与慢性炎症性疾病(如结核性脑膜炎)和自身免疫性疾病的发病机制密切相关,尤其是系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等[11]。有最新研究表明, HMGB1/抗 HMGB1 抗体比率可以帮助临床医生识别经典型发热待查亚型,从而避免许多其他不必要的实验室检查,提高临床诊断和治疗经典型发热待查的有效性,是临床区分经典型发热待查亚型的恰当实验室选择[12]。

## 2.4. 影像学检查

影像学检查在发热待查患者应用时应做到尽可能减少患者辐射暴露和检查的成本花费,应尽最大努力逐步确定发热的可能原因。影像学检查方法应主要分为两个阶段。第一阶段检查应该是诊断的最低要求,包括经典的 X 射线检查和超声检查,第二阶段才是更具体的 CT 和 MRI 检查。在最近发表的研究中指出 18F-脱氧葡萄糖正电子发射断层显像/计算机断层扫描(18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography, 18F-FDG PET/CT)用于对发热待查患者的诊断非常有益,它突出显示了許多高代谢疾病中存在的细胞葡萄糖代谢增加,包括肿瘤、局部感染和非感染性炎症疾病,最近的一项荟萃分析报告称,在一系列全面检查后,在 58% 的经典型发热待查患者中, 18FDG-PET/CT 成功地确定了发热源[13]。在全面的化验检查后仍无法确定诊断的患者中,有近一半的患者用 18FDG-PET/CT 检查可被确诊,尤其对于伴随体重减轻和贫血的患者更有助于最终诊断[14] [15]。此外,与常规 CT 相比,标准 18FDG-PET/CT 对发热待查患者建立诊断和缩短诊断时间尤其有利,且使患者暴露于较少的辐射,且与肾毒性无关[16]。因此,临床医生应该意识到 18FDG-PET/CT 的临床应用,以及在基本临床实验室和影像检查无法确定诊断时, 18FDG-PET/CT 在经典型发热待查检查中的地位[15]。有研究人员得出结论[17],与检查结果阳性的患者相比, 18FDG PET/CT 阴性的患者自发发热缓解的可能性更高,预后良好。

## 2.5. 有创性检查

当病史、体检和基础研究表明存在某种疾病时或在广泛的非侵入性检查评估后,发热待查仍未确诊的患者通常需要进行有创性检查来确认假定的诊断或进一步检查评估,有创检查(如淋巴结穿刺或骨髓活检)应仅在确认假定的诊断或广泛调查未能揭示诊断时进行。有案例报导,患者符合经典型发热待查的诊断标准,经全面检查后,进行了纵隔镜检查 and 连续的淋巴结活检,最终通过组织病理学检查证实了结节的诊断[3]。怀疑血液系统恶性肿瘤(白血病、淋巴瘤和骨髓瘤)以及浸润骨髓的感染(如粟粒性结核、内脏利什曼病和播散性组织胞浆菌病)等,如果对细胞减少症患者选择性地进行骨髓活检会增加使用骨髓穿刺活检的频率。骨髓穿刺活检是一种有价值的微创诊断干预措施,具有良好的安全性和可靠的诊断率,通常可以用于评估多种引起经典型发热待查的疾病[18]。

## 3. 治疗及预后

发热待查治疗的一个基本原则是,在确定发热原因之前,应尽量不对非危重症患者使用经验性治疗,以便根据具体诊断进行治疗,只有少数特殊情况下需要基于初步诊断开始经验性治疗[19],如疑似感染性心内膜炎和败血症症状患者的抗微生物治疗;疑似活动性肺结核、粟粒性结核或中枢神经系统结核,尤其是老年患者和免疫抑制患者的抗结核治疗;有视力丧失风险的可疑巨细胞动脉炎患者的糖皮质激素治

疗; 无外周涂片证据的疟疾特征的抗疟药治疗等。虽然发热待查患者的预后取决于发热的原因和任何潜在疾病的性质, 但大多数长期未诊断发热待查患者通常预后良好, 有研究显示, 51%~100%的患者能自行康复[3]。日本一项研究表明[20], 评估和确定发热待查的原因是复杂的, 新的诊断技术、改进的培养技术和血清学检测的最新进展的出现, 都改变了引起发热待查的疾病谱和达到最终诊断所需的时间。这些进展, 再加上未来微生物和癌细胞检测工具的发展, 可能有助于更快地确定发热待查患者的病因, 并进一步改善预后。

#### 4. 结论

经典型发热待查仍然是一种具有挑战性的临床问题, 病因广泛, 目前尚缺乏多中心、高质量的研究, 以及可能的诊断技术的广泛性, 意味着临床诊断仍然是治疗的重要组成部分[21]。国外有最新相关研究[1]提出了一套标准化分类诊断方法, 每位患者必须通过定制的诊断方法进行评估, 使用病史、体检和化验检查线索, 诊断出经典型发热待查的病因, 从而为患者制定有针对性的治疗策略。检测技术的进步为经典型发热待查的诊治提供了帮助, 然而对于每位患者的诊治, 临床医生都应该从详细的病史记录、全面的体格检查、针对性的实验室及影像学检查中获取信息, 尝试做出诊断或缩小可能的鉴别诊断的范围, 单独仔细评估, 建立适用于每位患者的诊治方案。经典型发热待查相关研究道阻且长。

#### 参考文献

- [1] Wright, W.F., Mulders-Manders, C.M., Auwaerter, P.G. and Bleeker-Rovers, C.P. (2022) Fever of Unknown Origin (FUO)—A Call for New Research Standards and Updated Clinical Management. *The American Journal of Medicine*, **135**, 173-178. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.038>
- [2] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 发热待查诊治专家共识[J]. 上海医学, 2018, 41(7): 385-400.
- [3] Unger, M., Karanikas, G., Kerschbaumer, A., Winkler, S. and Aletaha, D. (2016) Fever of Unknown Origin (FUO) Revisited. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **128**, 796-801. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1083-9>
- [4] Khanna, P., Malluru, N., Pyada, R., Gupta, M., Akkihal, K. and Varkey, T.C. (2022) Fever of Unknown Origin: The Workup and Diagnosis of Pel-Ebstein Fever. *Cureus*, **14**, Article No. e21959. <https://doi.org/10.7759/cureus.21959>
- [5] Siddiqui, U.M., Matta, S., Wessolovsky, M.A. and Haas, R. (2018) Fever of Unknown Origin: Could It Be a Pheochromocytoma? A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Endocrinology*, **2018**, Article ID: 3792691. <https://doi.org/10.1155/2018/3792691>
- [6] Vella, S., Coleiro, B. and Mallia Azzopardi, C. (2018) Fever of Unknown Origin: A Challenging Case. *BMJ Case Reports*, **2018**, bcr-2017-224031. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-224031>
- [7] Bharucha, T., Cockbain, B. and Brown, M. (2016) Pyrexia of Unknown Origin in Clinical Practice. *British Journal of Hospital Medicine*, **77**, 579-583. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.10.579>
- [8] Zhou, G., Zhou, Y., Zhong, C., Ye, H., Liu, Z., Liu, Y., et al. (2020) Retrospective Analysis of 1,641 Cases of Classic Fever of Unknown Origin. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article No. 690. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3875>
- [9] Miller, S. and Chiu, C. (2021) The Role of Metagenomics and Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnosis. *Clinical Chemistry*, **68**, 115-124. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab173>
- [10] Wright, W.F., Simner, P.J., Carroll, K.C. and Auwaerter, P.G. (2022) Progress Report: Next-Generation Sequencing, Multiplex Polymerase Chain Reaction, and Broad-Range Molecular Assays as Diagnostic Tools for Fever of Unknown Origin Investigations in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, **74**, 924-932. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab155>
- [11] Chen, Y., Zhang, J., Wang, X., Wu, Y., Zhu, L., Lu, L., et al. (2016) HMGB1 Level in Cerebrospinal Fluid as a Complementary Biomarker for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *SpringerPlus*, **5**, Article No. 1775. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3478-5>
- [12] Chen, M., Zhu, L., Xue, M., Zhu, R., Jing, L., Wang, H., et al. (2021) HMGB1, Anti-HMGB1 Antibodies, and Ratio of HMGB1/Anti-HMGB1 Antibodies as Diagnosis Indicator in Fever of Unknown Origin. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5059. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84477-2>
- [13] Takeuchi, M., Dahabreh, I.J., Nihashi, T., Iwata, M., Varghese, G.M. and Terasawa, T. (2016) Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *The Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 1913-1919. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.174391>

- 
- [14] Letertre, S., Fesler, P., Zerkowski, L., Picot, M.-C., Ribstein, J., Guilpain, P., *et al.* (2021) Place of the  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in the Diagnostic Workup in Patients with Classical Fever of Unknown Origin (FUO). *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 3831. <https://doi.org/10.3390/jcm10173831>
- [15] Mahajna, H., Vaknin, K., Ben, S.J., Watad, A., Abu-Much, A., Mahroum, N., *et al.* (2021) The Utility of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in Diagnosing Fever of Unknown Origin: the Experience of a Large Tertiary Medical Center. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 5360. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105360>
- [16] Ly, K.H., Costedoat-Chalumeau, N., Liozon, E., *et al.* (2022) Diagnostic Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Vs. Chest-Abdomen-Pelvis CT Scan in Management of Patients with Fever of Unknown Origin, Inflammation of Unknown Origin or Episodic Fever of Unknown Origin: A Comparative Multicentre Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 386. <https://doi.org/10.3390/jcm11020386>
- [17] Wright, W.F. and Auwaerter, P.G. (2020) Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, Article No. ofaa132. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa132>
- [18] Tomasian, A. and Jennings, J.W. (2021) Bone Marrow Aspiration and Biopsy: Techniques and Practice Implications. *Skeletal Radiology*, **51**, 81-88. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03882-w>
- [19] Beresford, R.W. and Gosbell, I.B. (2016) Pyrexia of Unknown Origin: Causes, Investigation and Management. *Internal Medicine Journal*, **46**, 1011-1016. <https://doi.org/10.1111/imj.13180>
- [20] Naito, T., Tanei, M., Ikeda, N., Ishii, T., Suzuki, T., Morita, H., *et al.* (2019) Key Diagnostic Characteristics of Fever of Unknown Origin in Japanese Patients: A Prospective Multicentre Study. *BMJ Open*, **9**, Article ID: e32059. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032059>
- [21] Fusco, F.M., Pisapia, R., Nardiello, S., Cicala, S.D., Gaeta, G.B. and Brancaccio, G. (2019) Fever of Unknown Origin (FUO): Which Are the Factors Influencing the Final Diagnosis? A 2005-2015 Systematic Review. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 653. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4285-8>