

·论著·

317例儿童不明原因发热的临床分析

曹励之,王颖超,殷小成

(中南大学湘雅医院儿科,湖南长沙 410008)

[摘要] 目的 探讨儿童不明原因发热(FUO)的病因,诊断方法和思维方式。方法 回顾性地总结分析1996年1月至2000年12月符合FUO诊断标准的住院患儿317例。结果 317例中明确诊断有298例,确诊率为94.0%。感染性疾病160例(53.7%),非感染性疾病138例(46.3%),两者之比为1.15:1。最终确定诊断的方法分别为:临床综合诊断140例(47.0%);血清和骨髓细菌培养检查64例(21.5%);组织活检37例(12.4%);影像学检查35例(11.7%);尸体解剖11例(3.7%);骨髓形态学确诊6例(1.9%);回顾性诊断5例(1.7%)。结论 根据临床经过和必要的实验室检查大部分FUO病例可以明确病因诊断,病理学检查对疑难病例的诊断提供重要依据,极少数病人最终只能依赖尸检明确诊断。感染性疾病、结缔组织病和恶性肿瘤性疾病是该组FUO的主要原因。

[关键词] 发热;原因不明;诊断;儿童

[中图分类号] R441.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2001)02-0154-04

Clinical Analysis of 317 Children with Fever of Unknown Origin

CAO Li-Zhi, WANG Ying-Chao, YIN Xiao-Cheng

Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: **Objective** To review the etiology of fever of unknown origin (FUO) and the methods used to establish a diagnosis. **Methods** A retrospective review of the medical records of 317 patients with FUO admitted between January, 1996 and December, 2000 was performed. **Results** Of the 317 children, 298 cases (94.0%) had a definitive etiology established. Of the 298 cases, 160 (53.7%) had infectious diseases and noninfectious diseases, such as collagen vascular disease, and neoplasm which accounted for a large fraction of the remainder. A diagnosis was established in 140 (47.0%) by comprehensive clinical analysis alone. Culture of bacteria in serum and biopsy specimens established a diagnosis in 64 cases (21.5%) and 37 cases (12.4%), respectively. Non-invasive imaging techniques (35 cases; 11.7%), autopsy (11 cases; 3.7%), bone marrow examination (6 cases; 1.9%) and retrospective diagnosis (5 cases; 1.7%) accounted for the remainder of the diagnosis. **Conclusions** Most cases of FUO can be diagnosed by clinical characteristics of the patients and by essential laboratory studies. Pathological examination is very important in diagnosing the etiology of FUO. Infectious diseases, collagen vascular disease and neoplasm are the major causes of FUO in children.

Key words: Fever of unknown origin; Diagnosis; Child

发热待查(fever of unknown origin, FUO)是儿科常见的疑难病症之一,本文对1996年1月至2000年12月在我科收住的317例患儿临床资料进行回顾性分析总结并加以讨论,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 FUO的诊断标准

在入院前发热至少持续2周或以上;中度以上

的发热(38.1~39℃);在条件较好的综合医院中,经常规检查而仍未确诊者^[1]。

1.2 对象

选择从1996年1月1日至2000年12月31日的期间收住院的FUO患儿共317例,其中男189例(59.6%),女128例(40.4%),男女之比1.48:1;小于3岁131例(41.3%),~7岁59例(18.6%),~14岁127例(40.1%)。

1.3 方法

[收稿日期] 2001-01-30; [修回日期] 2001-02-20
[作者简介] 曹励之(1950-),女,大学,副教授,儿科副主任。

分别对上述病例的临床表现、实验室检查、最终确诊方法及随访结果进行回顾分析,最终诊断以出院记录为准。

1.4 统计学处理

疾病种类与发热时间的关系应用多个样本比较的 χ^2 检验,计算检验统计量,查 χ^2 界值得出 P 值,然后作样本间两两比较。疾病种类与ESR,CRP的关系采用多样本均数间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 q 检验。

2 结果

2.1 一般资料

5年中我科住院病人7102人,因FUO住院317人,占总住院人数的4.46%,其中感染性疾病160例(53.6%),非感染性疾病138例(46.3%),两者之比为1.151;年龄最小者56d,平均年龄6.9岁。

2.2 发热类型、发热时间及与疾病的关系

稽留热29例(9.1%)其中伤寒6例;弛张热88例(27.7%),其中全身性幼年类风湿性关节炎(JRA)46例;不规则热200例(53.2%)。热程2~4周128例(40.3%),4~8周88例(17.8%),大于8周101例(31.9%)。不同病种之间的发热时间有显著性差异($P < 0.05$),感染性疾病与结缔组织病、恶性肿瘤及其他诊断不明的疾病之间发热时间差异显著($P < 0.01, 0.05, 0.05$),感染性疾病的热程以2~4周为主。结缔组织病、恶性肿瘤及其他疾病的发热时间无显著性差异($P > 0.05$),一般热程较感染性疾病为长(见表1)。

表1 疾病种类与发热时间的关系

疾病种类	发热时间(周)			
	2~4	4~8	>8	合计
感染性疾病	93	64	28	185
结缔组织病	20	32	32	84 ^a
恶性肿瘤	8	10	11	22 ^b
其他(含诊断不明)	8	6	13	26 ^b

注: $\chi^2 = 29.99, P < 0.05$; 与感染性疾病比较, ^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.05$

2.3 病因分类

185例感染性疾病中,前6位分别为:败血症49例(致病菌见表2),反复呼吸道感染36例,传染性

单核细胞增多症及慢性EB病毒感染23例,结核病18例,伤寒等沙门氏菌感染15例,真菌感染7例。结缔组织病84例,前6位分别为:JRA46例,川崎病12例,风湿热8例,SLE6例,多发性大动脉炎4例,皮炎3例。恶性肿瘤22例,包括恶性组织细胞病8例,恶性淋巴瘤7例,白血病4例,神经母细胞瘤2例,颅内肿瘤1例。其他病因26例中,暑热症3例,先天性外胚层发育不良2例,坏死性增生性淋巴结炎2例,另有19例出院诊断仍为“未明热”。

表2 49例败血症致病细菌情况
Table 2 Pathogenic bacteria in 49 cases of sepsis

菌种	例数(%)	菌种	例数(%)
表皮葡萄球菌	18(36.7)	克雷伯杆菌	2(4.1)
金黄色葡萄球菌	11(22.4)	厌氧脆弱类杆菌	2(4.1)
大肠埃希氏菌	4(8.2)	不动杆菌	1(2.0)
绿脓杆菌	3(6.1)	阴沟杆菌	1(2.0)
专性厌氧菌	3(6.1)	铜绿假单胞菌	1(2.0)
产气杆菌	2(4.1)	肠间链球菌	1(2.0)

2.4

317例病例中,资料完整同时检测ESR与CRP值者104例,结果提示:结缔组织病、感染性疾病和恶性肿瘤3组间ESR的差异有显著性($F = 22.76, P < 0.01$),结缔组织病和恶性肿瘤组患儿ESR高于感染性疾病组(q 值分别为4.10,4.28, $P < 0.01$)。结缔组织病和恶性肿瘤组患儿ESR差异无显著性差异(q 值为0.175, $P > 0.175$)。结缔组织病、感染性疾病、恶性肿瘤3组患儿CRP各不相同,结缔组织病组最高,恶性肿瘤组次之(见表3)。

表3 疾病种类与ESR、CRP的关系

疾病种类	例数	ESR mm/h	CRP mg/L
		($\bar{x} \pm s$)	[中位值(范围)]
结缔组织病	104	72.88 $\pm$ 39.69 ^a	94.45(5.61, 319) ^b
感染性疾病	62	32.61 $\pm$ 22.42	14.30(0.06, 227) ^b
恶性肿瘤	10	74.60 $\pm$ 35.71 ^a	28.75(3.54, 49.9)

注:感染性疾病组比较, ^a $P < 0.01$; 与恶性肿瘤组比较, ^b $P < 0.01$

2.5 诊断

根据临床表现及常规实验室检查(血清学、X线、细菌培养等)即作出诊断239例。败血症、伤寒均由血和/或骨髓培养确诊(包括普通细菌培养、L

菌培养、厌氧菌培养)。肺炎 22 例、肺结核 13 例经胸片确诊。骨髓穿刺检查 103 例,根据形态学检查确诊 6 例中,恶组 2 例,淋巴瘤性白血病 1 例,急淋 2 例,急非淋 1 例。JRA 患儿 34/46 例的骨髓表现增生活跃,9 例红系增生低下,22 例中性粒细胞有中毒颗粒。病理活组织检查 67 例中,36 例为淋巴结活检,17 例为肝、脾穿刺或皮肤活检,8 例为剖腹探查活检,6 例经胃肠纤维镜活检。经病理确诊者 37 例,主要包括恶性淋巴瘤、结核、新型隐球菌、放线菌和坏死性增生性淋巴结炎等。尸解确诊 11 例,其中恶组 5 例,曲霉菌病 3 例,播散性结核 2 例,细菌性心内膜炎 1 例。临床随访回顾性诊断 5 例,其中 JRA 3 例,慢性 EB 病毒感染 2 例。

3 讨论

FUO 是儿科最常见的疑难疾病,本组资料病人占同期住院总数的 4.46%,高于北京儿童医院 744 例 FUO 占同期住院总人数 0.93%^[2],可能与我院在省内所处的地位有关,基层医院因受条件制约或对某些疾病的认识相对模糊,而将较多的此类病人转至我科。

一般情况下,按较严格的诊断标准,引起儿童 FUO 的主要原因是感染和结缔组织病(自身免疫性或风湿性),肿瘤性疾病也是常见的原因^[3]。本组资料基本符合此规律。在感染性疾病中,按病因排列,各家的报道有所不同。Chantada 等^[2]和国内徐保平^[4]报告,呼吸道感染占首位,董梅等^[5]的报道则为 EB 病毒感染。本组资料中病因占首位者为败血症,且 67% 为婴幼儿。许多原因不明的发热,是由一些症状不典型的常见病引起,婴幼儿败血症常缺乏局部症状与体征,仅表现为反复中、低度发热,部分有外周血象增高,使儿科医生感觉好象此类病人虽无明显感染病灶,但又不是非感染性疾病。实际上,婴幼儿的 FUO 常提示为细菌性疾病的可能,明确诊断的最有效方法是细菌培养。此类病人由于病程较长,反复使用抗生素,有时仅靠普通的血培养,阳性率不高。我院近 2 年细菌培养 3 万多份标本,其普通培养阳性率为 34.18%,高渗培养 35.51%,厌氧培养 18.88%。对怀疑感染性发热的患儿,入院即作 3 项血培养,大大提高了诊断率。本组资料败血症前 2 位致病菌为:表皮葡萄球菌(36.7%),其中耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)约占 68.6%;金黄色葡萄球菌(22.4%),其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)约占 67.8%;这些耐

药菌对青霉素的敏感率仅 7.30% 和 2.30%,对万古霉素的敏感率为 97.42% 和 100%。值得提出的是,本资料中真菌感染 7 例,均无免疫缺陷病和长期使用免疫抑制剂,其中 4 例为全身播散性的隐球菌病,临床症状极不典型。1 例发热时间半年,首诊因腹痛、腹腔淋巴结肿大。在当地剖腹探查淋巴结活检诊断为结核,三联抗痨 3 个月后,体温曾一度下降,却又出现头痛、呕吐等神经系统症状而转我院,经腰穿,脑脊液墨汁染色确诊,再复查当地腹腔淋巴结切片,为典型的隐球菌改变。另 2 例均为发热、黄疸、肝脾肿大,1 例经颈淋巴结活检确诊,临床虽无任何神经系统症状和体征,但脑脊液墨汁染色发现隐球菌;1 例 B 超怀疑肝脏占位性病变,手术探查发现肝脏、胆管内、胰腺旁多个质地较硬的结节,病理检查确诊。另 1 例第一次住我科诊断 JRA,激素治疗后,体温波动。3 个月后因头痛、颈抗再度住院确诊,脑脊液找到隐球菌。3 例曲霉菌感染者,均为尸解确诊。

在本组非感染性病例中,JRA 占首位(54.76%),与国外报道的全身性类风湿性关节炎是小儿长期发热的风湿性原因中最为常见的疾病这一观点相符^[6],值得临床医师高度重视。该病在本组资料中,男性明显多于女性,有 10 例小于 4 岁,这种性别与年龄的分布不同于其他结缔组织病,与国内多数报道一致。由于 JRA 病因迄今尚未阐明,很可能是一种多因素引起的综合征,而表现为全身性疾病。虽然发热、皮疹和关节痛是其三项主征,但均无特征性,致使临床诊断可更改多次^[7,8]。JRA 的发热与实验室检查酷似败血症,尤其当血培养阳性时,诊断十分困难。本组有 3 例血培养为葡萄球菌,初诊为败血症,依照药敏选用强有力的抗生素,但体温持续不降,且全身中毒症状轻,未出现迁徙性病灶,故修正诊断,改用激素治疗而愈。以 JRA 为代表的结缔组织病,目前无某一项检查为确诊的金指标,多项血清学检查的综合评价可为诊断提供依据。笔者认为,除恶性肿瘤外,ESR 和 C 反应蛋白同时增高,对结缔组织病的诊断有重要的参考价值。

在 FUO 的病因中,恶性肿瘤和某些罕见病的诊断难度较大。结外淋巴瘤以发热和组织浸润为主,不同于一般恶性淋巴瘤,临床诊断困难,最终需经病理确诊。本组中 1 例患儿因发热、腹胀、消瘦半个月后,当地抗痨治疗 20 d,病情加重迅速呈恶病质。我院 3 次腹水报告 WBC + + + ~ + + + +, PC + + ~ + + +,均提示感染,B 超提示肠壁广泛性增厚、粘连,考虑结核;腹部 CT 报告腹壁炎性包块。在 B 超引导下肿块穿刺,涂片为脓球和白细

胞;病理组织学检查诊断为 B 细胞性恶性淋巴瘤。另 1 患儿因反复发热、盗汗、纳差半年入院,体格检查无明显异常,肝右肋下 0.5 cm。腹部 B 超提示右肝实质非均质肿块,多为炎性;CT 检查示右肝占位性病变并腹膜后多发淋巴结肿大,考虑恶性病变。剖腹探查见右肝 7 cm ×5 cm ×4 cm 大小的质硬肿块,病理诊断为肝放线菌病。笔者认为,对于 FUO 中的复杂病例,尽可能地采用病理学包括尸解检查,是十分有益的。

[参 考 文 献]

[1] 魏书珍,张秋业. 儿科疾病的临床检验 [M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社,1998, 5.
[2] 徐保平,申昆玲,江载芳,等. 744 例儿童发热待查的临床分析

[J]. 中华儿科杂志,2000, 38(9): 549 - 552.
[3] Richard E, Robert M, Hal B. Nelson Textbook of Pediatrics [M], 16th. Harcourt Asia: W.B. Saunders 2001, 742 - 747.
[4] Chantada G, Casak S, Plata JD, et al. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases [J]. Pediatr Infect Dis J, 1994, 13(4): 260 - 263.
[5] 董梅,孙秀静,魏珉. 不明原因长期发热的临床分析 [J]. 中华儿科杂志,1999, 37(7): 426 - 428.
[6] Miller ML, Szer I, Yogev R, et al. Fever of unknown origin [J]. Pediatr Clin North Am, 1995, 42(5): 999 - 1015.
[7] Ragsdale CG, Petty RE, Cassidy JT, et al. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 1980, 7(1): 50 - 55.
[8] Citera G, Espada G, Maldonado Cocco JA. Sequential development of 2 connective tissue diseases in juvenile patients [J]. J Rheumatol, 1993, 20(12): 2149 - 2152.

(本文编辑:吉耕中)

病例报告 ·

无汗性外胚层发育不良症 1 例

蔡珣璇

(汕头市中心医院小儿科,广东汕头 515031)

[中图分类号] R758.5,R596 [文献标识码] E

患儿,男,6 个月。因反复发热,无汗 6 个月入院。病儿自出生后反复发热,5 月份以来体温持续 39 左右,高热时伴声嘶、轻咳,多次住院药物治疗无效。睡凉垫可降体温。从未出汗,喜欢饮水。体检:体温 38 ,体重 4 kg,营养不良 度,皮肤干燥苍白,无毳毛及眉毛,头发稀疏枯黄,睫毛少,眼周有色素沉着及皱纹,耳位低,鼻梁塌陷,唇厚突出,未萌牙,心、肺、腹均正常。下颌骨 X 线检查:牙胚未发育。皮肤病理活检:表皮薄,汗腺缺如。染色体形态及数量正常。其胞兄 5 岁,有类似症状,自幼怕热,夏季易发热,从无出汗。牙齿发育不良,外貌及体征与其弟相似。病儿之母,平常怕热,极少出汗。

先天性外胚层发育不良是一种极为少见遗传性疾病,主要是皮肤及其附件先天发育异常。临床分无汗型及出汗型。无汗型为 X 连锁隐性遗传,多见

于男性。由于汗腺、皮脂腺、毛发、牙齿、指趾发育不良,临床表现不出汗、发热、嘶哑,皮肤苍白干燥,牙齿、指甲异常,因呼吸道粘膜干燥而易患感染。有特殊面容,可伴智能低下,牙胚发育不良。皮肤活检显示附件缺如或萎缩。此二兄弟符合诊断。该病女性为性连锁隐性基因携带者,临床无明显症状或轻微皮肤症状。患儿其母属此。该病例因发热多次误诊为感染及夏季热,治疗无效。故对婴儿不明原因发热,且发热程度与环境温度相关,不出汗,具有特殊外貌特征者,应考虑本病可能,皮肤活检是诊断本病的主要依据。此病无特殊治疗方法,仅作对症处理,行有效物理降温,预防呼吸道感染及中暑,避免不必要的药物治疗。

(本文编辑:吉耕中)

[收稿日期] 2000 - 01 - 12; [修回日期] 2000 - 05 - 24
[作者简介] 蔡珣璇(1963 -),女,大学,主治医师。