

## Fieber unklarer Genese

# Immunsuppression und persistierendes Fieber

Coralie Galland-Decker<sup>a</sup>, Gilbert Greub<sup>b</sup>, Matteo Monti<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine Interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>b</sup> Institut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne

Ein 68-jähriger Patient mit seit 23 Jahren bestehender Haarzelleukämie und einer Riesenzellerarteriitis (Arteriitis temporalis, Morbus Horton) wird zur Abklärung eines persistierenden Fiebers hospitalisiert. Die Leukämie war mittels Splenektomie therapiert worden; gegenwärtig wird mit Rituximab behandelt. Die Arteriitis temporalis wird seit vier Jahren mit 5 mg Prednison/Tag unter Kontrolle gehalten. Der Status febrilis begann zwei Monate vor Spitalaufnahme. Gemäss Patientenangaben war das Fieber zwei Tage nach einer Rituximab-Injektion aufgetreten und zeigt sich intermittierend, verbunden mit einem verschlechterten Allgemeinbefinden, trockenem Husten, Appetitlosigkeit und einem Gewichtsverlust von 10 kg in zwei Monaten.

## Frage 1: Welche Massnahmen gehören zur Eingangsuntersuchung? (mehrere Antworten möglich)

- A Ernährungsanamnese
- B Hepatitistests
- C Transösophageale Echokardiographie
- D Thorax/Abdomen-CT
- E HIV-Test

Der Patient erfüllt die Kriterien eines Fiebers unklarer Genese (*fever of unknown origin*, FUO), definiert als Fieber über 38,3°C, mehrfach über eine Dauer von mehr als drei Wochen gemessen und ohne erkennbare Ursache, trotz dreitägiger Hospitalisierung oder drei ambulanter Arztbesuche [1]. Tabelle 1 fasst die minimale Basisdiagnostik bei FUO zusammen.

Eine vollständige Anamnese ist obligat und oft auch mehrfach durchzuführen. Von besonderer Wichtigkeit sind:

- Medizinische und chirurgische Vorgeschichte
- Begleiterkrankungen sowie deren Behandlung/Betreuung
- Reisen
- Sexuelle Gewohnheiten
- Lebensgewohnheiten/-umstände (Drogenkonsum, Kontakt mit Tieren, Hobbys, Leben in der Stadt oder auf dem Land, Essgewohnheiten wie Verzehr nicht pasteurisierter Produkte oder rohen Fleisches)
- Medikamente

Bei FUO ist jedes Symptom als potenziell relevant anzusehen [5]. Die klinische Untersuchung ist äusserst gründlich und mehrmals durchzuführen und muss die Bereiche Neurologie, HNO, Dermatologie, lymphatisches und Urogenital-System sowie Ophthalmologie (Augenfundus) einschliessen [5].

Unser Patient lebt in der Stadt, ist nie ausserhalb Mitteleuropas gereist, hat keine Tiere, ist verheiratet und ohne aussereheliche Beziehung und hat keine speziellen Essgewohnheiten. Die klinische Untersuchung liefert keine Hinweise.

Die Laborbefunde zeigen eine normochrome normozytäre Anämie (Hb 82 g/l), eine Lymphopenie (Leukozyten 5,2 G/l, davon 0,41 G/l Lymphozyten) und ein Entzündungssyndrom (CRP 132 mg/l und BSG >100 mm/h). Die antinukleären Antikörper sind positiv bei 1:1280. Proteinelektrophorese, *M. tuberculosis*-spezifischer ELIS-POT, Urinuntersuchungen und HIV-Test sind negativ. Vier Blutkultur-Paare erweisen sich als steril, Röntgenthorax und Thorax/Abdomen-CT sind unauffällig. Bei FUO ist aktiv nach Hinweisen auf eine infektiöse Endokarditis zu suchen [3]. Als Erstuntersuchung ist eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchzuführen; die transösophageale Echokardiographie ist bestimmten Fällen vorbehalten (Empfehlungen der *European Association of Echocardiography*). Bei unserem Patienten zeigte die TTE keine Anzeichen für eine Endokarditis.

## Frage 2: Welcher diagnostische Ansatz ist bei dem immunsupprimierten Patienten in dieser Phase Ihrer Meinung nach am wenigsten angezeigt?

- A Mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs
- B Prüfung auf invasive Pilzinfektion
- C Abklärung einer Infektion mit *Haemophilus influenzae*
- D Prüfung auf Mykobakterieninfektion
- E Durchführung einer Toxoplasmose-Serologie

Fieberzustände ohne weitere Symptome bei einem Patienten mit Haarzelleukämie weisen in erster Linie auf ein Rezidiv der hämatologischen Erkrankung hin. Im Falle eines Rückfalls sind im peripheren Blut Haarzellen nachweisbar; in diesem Fall konnte dies ausgeschlossen werden.

Der Patient ist von einer dreifachen Immunsuppression betroffen:

- Splenektomie
- Rituximab-Therapie
- Langzeit-Kortikoidtherapie

Eine Splenektomie erhöht die Anfälligkeit gegenüber bekapselten Keimen wie *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) und Meningokokken (*Neisseria meningitidis*).

Die immunsuppressive Therapie mit Rituximab erhöht das Risiko für opportunistische Infektionen (z.B. mit *Pneumocystis jirovecii*, Zytomegalievirus, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* und *Cryptosporidium parvum*) [6]. Eine Prednison-Therapie kann schon in geringen Dosen zu einer signifikanten Lymphopenie beitragen, wie es bei unserem Patienten zu beobachten war [7]. Die CD4-positiven T-Lymphozyten sind hier vermindert ( $141/\text{mm}^3$ ), was das Risiko für Virusinfektionen (insbesondere mit Herpes zoster), Tuberkulose und opportunistische Infektionen (*Pneumocystis jirovecii*) erhöht.

Die Abwehr gegen Pilzinfektionen beruht vorrangig auf der Zellimmunität (Neutrophile und andere Phagozyten), die durch Steroide geschwächt wird. Dennoch ist eine invasive Mykose bei unserem Patienten wenig wahrscheinlich. Niedrig dosierte Steroide haben, im Gegensatz zu hohen Dosen, nur geringe Auswirkungen auf die Phagozytenfunktionen. Patienten mit dem Risiko der Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion (Candidose und Aspergillose) weisen typischerweise eine starke, anhaltende Neutropenie auf (vor allem unter aplasierender

Chemotherapie oder bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen im Falle akuter Leukämie).

Bei unserem Patienten sind Serologie und PCR für *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (ZMV), Parvovirus B19, *Bordetella pertussis*, Herpes simplex, Herpes zoster, Herpes-Virus 6 und 8 (HHV-6/8), *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae* und *Legionella pneumophila* allesamt negativ. Zuvor durchgeführte Röntgenaufnahme und Thorax-CT zeigten keine Anzeichen für *Pneumocystis jirovecii*, was durch eine bronchoalveoläre Lavage bestätigt wird. Die Stuhluntersuchungen auf Parasiten einschliesslich Kryptosporidien und *Isospora* sind ebenfalls negativ.

### Frage 3: Welcher der folgenden Schritte erscheint Ihnen zur weiterführenden Abklärung am wenigsten geeignet?

- A Ösophagogastroduodenoskopie
- B PET/CT
- C Drei- bis vierwöchige Bebrütung von Blutkulturen
- D Knochenmarkspunktion

Bei FUO sind auch bestimmte schwer anzüchtbare Keime wie die Bakterien der HACEK-Gruppe sowie bestimmte langsam wachsende, gramnegative Bakterien (*Brucella*, *Bartonella*) in Betracht zu ziehen, deren Detektionsrate erhöht werden kann, indem die Gesamtbebrütungsdauer der Blutkulturen auf 21 bis 28 Tage ausgeweitet wird. Weitere Keime wie beispielsweise *Coxiella burnetii* (Q-Fieber) und *Tropheryma whipplei* bedürfen zum Wachstum spezieller mikrobiologischer Verfahren [2]. Bei diesen beiden Spezies und bei *Bartonella* ermöglicht die PCR im Serum oder EDTA-Blut mitunter eine Diagnose. Bei *Bartonella* und *Coxiella* hat die Serologie einen ausgezeichneten prädiktiven Wert und wird bei Verdacht auf Endokarditis mit negativen Blutkulturen empfohlen.

Im Kontext einer Haarzelleleukämie sind fehlende Anzeichen für ein Rezidiv im peripheren Blutausschuss durch eine Knochenmarkspunktion zu bestätigen.

Ohne sonstige diagnostische Hinweise besteht ein zusätzlicher Ansatz in der Durchführung einer PET/CT mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT), mit der Entzündungsherde sowie granulomatöse, infektiöse und neoplastische Herde in einem frühen Stadium detektiert und lokalisiert werden können. Gegenwärtig existieren nur wenige Studien zur Evaluierung der diagnostischen Wirksamkeit der PET/CT bei FUO. In einer der Studien trug die PET/CT in 50% der Fälle zur finalen Diagnose bei, jedoch in lediglich 23% der Fälle in entscheidender Weise [8]. In diesem Stadium ist von den vorgegebenen Möglichkeiten die Ösophagogastroduodenoskopie diejenige Untersuchung, die am wenigsten angezeigt ist.

**Tabelle 1:** Eingangsuntersuchung bei Fieber ungeklärter Genese. Adaptiert nach [2, 3].

#### Minimales Untersuchungsprogramm

Wiederholte vollständige Anamnese mit Vor- und Begleiterkrankungen

Mehrmalige gründliche klinische Untersuchung

Vollständiges Blutbild

Entzündungsparameter: CRP, BSG\*

Sämtliche Hepatitisstests

LDH

Elektrophorese der Serumproteine/Immundefixation

TBC-ELISPOT

Untersuchung auf Auto-Antikörper (ANA, ANCA, RF)

Urinanalysen: Sediment und Kulturen

Wiederholte Blutkulturen

HIV-Test

Röntgenbildgebung (Thorax-Röntgen und Abdomen-Sonographie oder CT Thorax/Abdomen)

\* Sehr hohe Werte korrelieren relativ gut mit einer vorhandenen schweren Erkrankung, ohne jedoch eine Unterscheidung zwischen entzündlicher, infektiöser oder tumoraler Erkrankung zu erlauben. Obgleich diese Marker häufig verwendet werden, beschränken der fehlende Grenzwert für die verschiedenen Erkrankungen sowie die mangelnde Spezifität deren Nutzen [4].

Alle länger inkubierten Blutkulturen sowie Serologien und PCR haben bei unserem Patienten ein negatives Ergebnis. Histologie und immunologische Marker aus der Knochenmarkspunktion schliessen ein Rezidiv der Leukämie definitiv aus. Da der Patient weiterhin fiebert, zunehmend schwächer wird und immer weniger Appetit hat, wird eine Ganzkörper-<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT durchgeführt, die keinerlei hypermetabolische Läsion als Hinweis auf eine Neoplasie, Entzündung oder Vasculitis zeigt.

**Frage 4: Persistierendes Fieber und Appetitlosigkeit bestehen weiterhin; welche Diagnosestrategie ist in diesem Stadium zu wählen?**

- A Abklärung einer Leishmaniose
- B Ausschluss von Morbus Still
- C Lumbalpunktion
- D Prüfung auf Morbus Whipple
- E Erwägung einer erneuten Biopsie der Schläfenarterie

Da der Patient nie ausserhalb Mitteleuropas reiste, ist eine Leishmaniose wenig wahrscheinlich. Die Manifestationsformen von Morbus Still können sehr heterogen sein, jedoch sind die häufigsten Merkmale tägliche Fieberspitzen, makulopapuläre Hauteruption, Arthralgien sowie eine deutliche Ferritinerhöhung [9]. Trotz des hohen Ferritinwertes von 1863 mcg/l wird diese Diagnose aufgrund fehlender weiterer Merkmale verworfen. Eine Lumbalpunktion ist in diesem Stadium ohne richtungsweisende Befunde von geringem Nutzen.

Die Riesenzellarteriitis stellt 16 bis 17% der FUO-Fälle dar [10] und tritt häufiger bei älteren Patienten auf. Bei länger anhaltendem Fieber sollte bei FUO-Patienten über 55 Jahre eine Biopsie der Arteria temporalis durchgeführt werden, selbst wenn keine weiteren Symptome vorliegen [2]. Bei unserem Patienten mit Arteriitis temporalis unter Kortikoidtherapie in der Anamnese wird eine Reaktivierung der Krankheit in Betracht gezogen; eine erneute Biopsie der Temporalarterie wird aber als unnötig erachtet, da die Diagnose bereits gestellt wurde. Nach Ausschluss einer aktiven Infektionserkrankung werden die Prednison Dosen versuchsweise erhöht, jedoch ohne Auswirkung auf das febrile Krankheitsbild.

*Tropheryma whipplei* ist ein ubiquitärer Keim, der zu chronischen Infektionen führen kann. Kaukasische Männer sind am häufigsten betroffen (73–87% der Fälle) [11]. Angesichts eines Gewichtsverlusts und länger andauernden Fiebers in Zusammenhang mit einer Immunsuppression ist eine Infektion mit *Tropheryma whipplei* abzuklären. Solange kein Serumtest verfügbar ist, kann die Prüfung auf eine Exposition gegenüber diesem Keim durch eine PCR aus Speichel und Stuhl erfolgen [12, 13].

Die Untersuchung auf Morbus Whipple mittels PCR aus Speichel und Stuhl ergibt bei unserem Patienten ein doppelt positives Ergebnis. Da die Untersuchung der Duodenalbiopsien mittels PAS-Reaktion und PCR die Absenz von Keimen zum Resultat hatte, kann die Diagnostik nun eine lokalisierte Infektion in den Blick nehmen. Die Liquoranalyse, die bei Verdacht auf Morbus Whipple grundsätzlich und auch bei fehlenden Symptomen durchzuführen ist, zeigt eine sterile, lymphozytäre Meningitis (Liquoreiweiss und lymphozytäre Pleozytose).

Bei zu vereinbarenden Klinik (Gewichtsverlust und länger anhaltendes Fieber), doppelt positiven PCR für *Tropheryma whipplei*, einer lymphozytären meningealen Erkrankung und fehlender Alternativdiagnose wird ein Morbus Whipple in Betracht gezogen und eine Probebehandlung mit Doxycyclin, Hydroxychloroquin und Sulfadiazin begonnen.

Zwei Wochen nach Therapiebeginn ist die klinische Entwicklung günstig, es treten keinerlei Fieberspitzen mehr auf, und der Patient nimmt langsam wieder an Gewicht zu. Zwei Monate darauf hat er wieder mit Schwimmen begonnen (er schwimmt täglich etwa 1 km) und hatte keine Fieberzustände mehr.

## Diskussion

Die Ätiologie des FUO wird in vier Gruppen eingeteilt: Infektionen, systemische Erkrankungen, Neoplasien und sonstige Ursachen (Tab. 2). Etwa ein Drittel der Fälle bleibt ohne Diagnose, aber die Prognose ist in diesen Fällen im Allgemeinen gut, und das Fieber bildet sich spontan zurück.

An erster Stelle ist eine infektiöse Ursache zu prüfen (20 bis 30% der FUO-Fälle); die Behandlung ist spezifisch und im Allgemeinen wirksam [14]. Bestimmte Erreger von nur sehr langsamem bzw. intrazellulärem Wachstum sind mit spezifischen Verfahren zu suchen. Viruserkrankungen kommen selten in Frage, es ist jedoch an das Zytomegalie- und das Epstein-Barr-Virus zu denken.

Ein neoplastischer Ursprung (15% der FUO-Fälle) ist meistens Folge von Lymphomen, aber auch von Sarkomen oder soliden, in der Regel bereits metastasierten Tumoren mit entsprechend schlechter Prognose.

Bei einer entzündlichen Ursache ist unter anderem auf Morbus Horton, Morbus Still bei Erwachsenen und systemischen Lupus erythematodes zu untersuchen.

Unter den sonstigen Ursachen ist zunächst das Arzneimittelfieber zu nennen; aus diesem Grund sollten vor Beginn der Untersuchungen sämtliche Medikamente abgesetzt werden (auch Arzneimittel, die bereits ein Jahr vor Auftreten der Symptome eingesetzt worden

**Tabelle 2:** Häufige Ursachen für Fieber unklarer Genese (FUO). Adaptiert nach [5, 15].

<b>Infektionen (15–30%)</b>	Bakteriell
	– Infektiöse Endokarditis
	– Extrapulmonale oder disseminierte Tuberkulose
	– Abdominalabszess
	– Prostatitis
	– Zahnabszess
	– Brucellose und sonstige systemische Infektionen durch sehr langsam wachsende Bakterien
	Viral
	– ZMV
	– EBV
	Parasitär
	– Malaria
	– Leishmaniose
<b>Neoplasien (10–30%)</b>	Hämatologisch
	– Lymphom
	– Leukämie
	Solide Tumoren
	– Lebermetastasen
	– Klarzelliges Nierenkarzinom
	– Pankreaskarzinom
<b>Entzündliche Erkrankungen (33–40%)</b>	Morbus Still
	Systemischer Lupus erythematodes
	Arteriitis temporalis
	Systemische Vaskulitis
	Polymyalgia rheumatica
	Entzündliche Darmerkrankung
Sarkoidose	
<b>Sonstige (5–14%)</b>	Arzneimittelfieber
	Familiäres Mittelmeerfieber
	Vorgetäushtes Fieber
	Lungenembolie/tiefe Venenthrombose
	Hyperthyreose
<b>Ohne Diagnose (20–30%)</b>	

waren, können in Betracht kommen). Des Weiteren sind vorgetäushtes Fieber (2% der FUO-Fälle, in der Regel durch Manipulationen am Thermometer oder Inokulation infizierten Materials) sowie das familiäre Mittelmeerfieber zu erwägen.

Bei Immunsuppression müssen weitere Erreger berücksichtigt werden. Das Verständnis über die Art der Immunsuppression (humoral oder zellulär) kann zu einer zielgerichteteren Suche beitragen.

Wenngleich der Platz der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT bei der FUO-Abklärung noch nicht klar definiert ist, belegen Studien, dass es sich um ein sehr erfolgversprechendes Diagnosewerkzeug handelt, das bereits im Frühstadium der Diagnosefindung eingesetzt werden kann [16].

Morbus Whipple ist eine Krankheit, an die nicht unbedingt gedacht wird; bei länger anhaltendem Fieber und ohne Alternativdiagnose ist es aber gerechtfertigt, daraufhin zu untersuchen, insbesondere wenn das Fieber mit Gewichtsverlust, Arthritis und/oder Abdominal-

symptomen assoziiert ist. Eine chronische Infektion mit *Tropheryma whipplei* kann in zwei Formen auftreten: der klassischen Form mit multisystemischer Beteiligung, dem sogenannten Morbus Whipple, und der lokalisierten Erkrankung. Die erste Form manifestiert sich gewöhnlich in einer intermittierend auftretenden Polyarthrit der grossen Gelenke, Gewichtsverlust und chronischen Diarrhoen. Die Manifestationsart ist jedoch variabel, und nicht immer sind Symptome am Verdauungsapparat zu verzeichnen [12]. Ein ungeklärtes, länger andauerndes Fieber, mediastinale bzw. mesenteriale Adenopathien und kognitive/neuropsychologische Störungen unklaren Ursprungs begründen insbesondere bei einem immunsupprimierten Patienten einen Verdacht auf diese Erkrankung. Die lokalisierten Infektionen werden überwiegend in Form einer Endokarditis, Uveitis oder Enzephalitis manifest [11, 17].

Der erste Diagnoseschritt besteht in der Untersuchung auf den Keim mittels PCR aus Speichel und Stuhl. Sind beide Proben positiv, ist Morbus Whipple sehr wahrscheinlich (positiver prädiktiver Wert: 95,2%); sind beide negativ, kann Morbus Whipple ausgeschlossen werden (negativer prädiktiver Wert: 100%) [11, 13]. Bei positiven PCR besteht der zweite Schritt in einer Duodenalbiopsie mit histologischer Analyse (PAS-Reaktion) und PCR. Eine positive Biopsie bestätigt einen Morbus Whipple, wohingegen eine negative Biopsie die Diagnostik in Richtung eines asymptomatischen Trägerstatus oder einer chronischen fokalen bzw. multifokalen Infektion öffnet.

Bei Verdacht auf Morbus Whipple ist grundsätzlich eine Liquoranalyse mit PCR vorzunehmen, da eine neurologische Beteiligung folgenschwere Auswirkungen haben kann [18].

Die Behandlung der Wahl besteht in einer Antibiotikatherapie mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin; bei neurologischer Beteiligung wird der Therapie Sulfadiazin (das die Blut-Hirn-Schranke passiert) hinzugefügt.

#### Antworten:

Frage 1: A, B, D, E. Frage 2: B. Frage 3: A. Frage 4: D

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Korrespondenz:  
Coralie Galland-Decker  
et Matteo Monti  
Service de Médecine Interne  
Centre hospitalier  
universitaire vaudois  
CH-1011 Lausanne  
coralie.galland[at]chuv.ch  
matteo.monti[at]chuv.ch

Gilbert Greub  
Institut de microbiologie  
Centre hospitalier  
universitaire vaudois  
et Université de Lausanne  
CH-1011 Lausanne  
gilbert.greub[at]chuv.ch

## Literatur / Références

- 1 Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Current clinical topics in infectious diseases* 1991,11:35-51.
- 2 Arnow PM, Flaherty JP: Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350(9077):575-80.
- 3 Mourad O, Palda V, Detsky AS: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Archives of internal medicine* 2003,163(5):545-51.
- 4 Monti M: [Old and new inflammatory biomarkers: what tility for general internist?]. *Revue medicale suisse* 2013;9(404):2008-10,2012.
- 5 Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T: Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *Bmj* 2010, 341:C5470.
- 6 Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. *The New England journal of medicine* 1999,341(12):893-900.
- 7 Haynes BF, Fauci AS: The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes. *The Journal of clinical investigation* 1978,61(3):703-7.
- 8 Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilgia J, Pasquali JL, Pflumio F, Goichot B, Blaison G, Weber JC, Christmann D et al: Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *International journal of clinical practice* 2010;64(1):55-60.
- 9 Dudler J, Revaz S: [Adult-onset Still's disease]. *Revue medicale suisse* 2008;4(149):702,704-6.
- 10 Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1993;41(11):1187-92.
- 11 Lagier JC, Fenollar F, Raoult D: [Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections in internal medicine. When thinking about it? How to treat?]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2014, 35(12):801-807.
- 12 Lagier JC, Fenollar F, Raoult D: [From Whipple's disease to Tropheryma whipplei infections]. *Medecine et maladies infectieuses* 2010;40(7):371-82.
- 13 Crisinel PA, Greub G: Whipple chez l'enfant: mythe ou réalité ? *Paediatrica* 2012 23:8-11.
- 14 E. Vidal KL, A.-L. Fauchais, J. Monteil: Fever of unknown origin. *Médecine nucléaire* 2009;33:522-32.
- 15 De Iaco AC, Praz G: [Various causes of fever of unknown origin]. *Revue medicale suisse* 2008;4(174):2139-40, 2134-42.
- 16 Poncini G, Nendaz M: [Approach to fever of unknown origin: the role of positron-emission tomography]. *Revue medicale suisse* 2010;6(234):249-53.
- 17 Puechal X: Whipple's disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72(6):797-803.
- 18 von Herbay A, Ditton HJ, Schuhmacher F, Maiwald M: Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 1997;113(2):434-41.