

ภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ (Fever of Unknown Origin)

สิริอร วัชรานันท์

จุดประสงค์ของบทความนี้มีไว้เพื่อให้ผู้อ่าน ได้เข้าใจคำจำกัดความและการแบ่งชนิดของภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ (fever of unknown origin (FUO)) และทราบถึงแนวทางในการตรวจ สืบค้น และวินิจฉัยภาวะดังกล่าว

คำจำกัดความของภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ (FUO)

คำจำกัดความเดิมของ FUO คือ ภาวะการตรวจพบอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3 องศาเซลเซียส (38.3°C) หรือ มากกว่า 101 องศาฟาเรนไฮต์ (101°F) ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 สัปดาห์ โดยไม่สามารถตรวจพบสาเหตุ แม้จะได้รับการตรวจวินิจฉัยในโรงพยาบาล (inpatient investigation) อย่างน้อย 1 สัปดาห์ หรือ แม้จะได้รับการตรวจแบบคนไข้นอกหรือขณะนอนโรงพยาบาลอย่างน้อย 2 ครั้งหรือ 3 วันขึ้นไปตามลำดับ ตามนิยามที่ถูกดัดแปลงในปัจจุบัน

ด้วยความก้าวหน้าของวิทยาการและเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบัน แพทย์สามารถวินิจฉัยและบำบัดรักษาโรคที่เคยทำไม่ได้ในอดีตหลายอย่าง ได้มากขึ้น และง่ายขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น และการดูแลรักษาและติดตามผู้ป่วยสามารถทำได้ในลักษณะผู้ป่วยนอกมากขึ้น และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตรากรนอนโรงพยาบาล หลังการรักษาโรคด้วยเทคโนโลยีสมัยใหม่หรือ การทำหัตถการหรือการผ่าตัด ทำให้สาเหตุ นิยามและชนิดของ FUO ได้เปลี่ยนไปตามลักษณะพื้นฐานของโรคของผู้ป่วยแต่ละราย

ชนิดของ FUO ในปัจจุบัน

1. Classic FUO
2. Nosocomial FUO
3. Immuno-deficient or neutropenic FUO (not HIV-related)
4. HIV-related FUO

รายละเอียดของภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ (FUO) แต่ละชนิดได้ระบุไว้ใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 **Summary of Definitions and Major Features of the Four Subtypes of Fever of Unknown Origin** (จาก Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PA, ed. Fever. Basic Mechanisms and Management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:237–249)

	Classic FUO	Nosocomial FUO	Immuno-deficient FUO	HIV-related
Definition	>38.0° C, >3 wk, >2 visits or 3 d in hospital	>38.0° C, 3 d, not present or incubating on admission	>38.0° C, >3 d, negative cultures after 48 h	38.0° C, >3 wk for outpatients, >3 d for inpatients, HIV infection confirmed
Patient location	Community, clinic, or hospital	Acute care hospital	Hospital or clinic	Community, clinic, or hospital
Leading causes	Cancer, infections, inflammatory conditions, undiagnosed, habitual hyperthermia	Nosocomial infections, postoperative complications, drug fever	Majority due to infections, but cause documented in only 40–60%	HIV (primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis
History emphasis	Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder	Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment	Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder	Drugs, exposures, risk factors, travel, contacts, stage of HIV infection
Examination emphasis	Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia, rectum or prostate, lower limb deep veins	Wounds, drains, devices, sinuses, urine	Skin folds, IV sites, lungs, perianal area	Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs, perianal area
Investigation emphasis	Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin tests	Imaging, bacterial cultures	CXR, bacterial cultures	Blood and lymphocyte count; serologic tests; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow, and liver for cultures and cytologic tests; brain imaging
Management	Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments	Depends on situation	Antimicrobial treatment protocols	Antiviral and antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition
Time course of disease	Months	Weeks	Days	Weeks to months
Tempo of investigation	Weeks	Days	Hours	Days to weeks

สาเหตุของไข้ไม่ทราบสาเหตุ

ในปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องในแง่ของชีวิตความเป็นอยู่ ประชากรในโลกสามารถเดินทางไปมาหาสู่กันได้สะดวกขึ้น การกินอยู่ที่เปลี่ยนไป การเปลี่ยนแปลงของวัฒนธรรม วิถีชีวิตที่เปลี่ยนไป และชีวิตที่ยืนยาวมากขึ้น ทำให้สาเหตุของ FUO มีความแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น เรื่องถิ่นฐานที่อยู่ วิถีชีวิต สภาพแวดล้อม งานอดิเรก และโรคประจำตัว ภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ ในแต่ละชนคมิสาเหตุหลักที่ต่างกันไป ฉะนั้นการพิจารณาหาสาเหตุจึงขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้านของผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม classic FUO ยังเป็นภาวะที่พบได้มากที่สุด โดยสาเหตุหลักแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม ตาม ตารางที่ 2 ส่วนสาเหตุใหม่ ๆ (emerging causes) ของ FUO ได้ระบุไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 (จาก Cunha BA. Fever of Unknown origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. Infect Dis Clin N Am. 2007; 21: 867-915)

Classic causes of fevers of unknown origin

Category	Very common	Common	Uncommon
Infectious diseases	Subacute bacterial endocarditis Intra-abdominal abscesses Pelvic abscesses Renal/perinephric abscesses Typhoid/enteric fevers Miliary TB Renal TB TB meningitis	Epstein-Barr virus mononucleosis (elderly) Cytomegalovirus Cat scratch disease	Toxoplasmosis Brucellosis Q fever Leptospirosis Histoplasmosis Coccidioidomycosis Trichinosis Relapsing fever Rat bite fever Lymphogranuloma venereum Chronic sinusitis Relapsing mastoiditis Subacute vertebral osteomyelitis Whipple's disease
Rheumatic/inflammatory disorders	Adult Still's disease (adult juvenile rheumatoid arthritis) Polymyalgia rheumatica/temporal arteritis	Late onset rheumatoid arthritis Systemic lupus erythematosus Periarteritis nodosa/microscopic polyangiitis	Takayasu's arteritis Kikuchi's disease Polyarticular gout Pseudogout Familial Mediterranean fever Sarcoidosis
Neoplastic disorders	Lymphomas (HL/NHL) Hypernephromas	Hepatomas/liver metastases Myeloproliferative disorders (CML/CLL) Preleukemias (AML) Colon carcinomas	Atrial myxomas Primary/metastatic CNS tumors
Miscellaneous disorders	Drug fever Alcoholic cirrhosis	Crohn's disease (regional enteritis) Subacute thyroiditis	DVTs/pulmonary emboli (small multiple/recurrent) Hypothalamic dysfunction Pseudolymphomas Schnitzler's syndrome Hyper-IgD syndrome Factitious fever

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; CLL, chronic lymphatic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CNS, central nervous system; DVTs, deep vein thrombosis; HL, Hodgkin's lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; TB, tuberculosis.

ตารางที่ 3: สาเหตุใหม่ของไข้ไม่ทราบสาเหตุ (จาก Cunha BA. Fever of Unknown origin: Clinical Overview of Classic and Current Concepts. Infect Dis Clin N Am. 2007; 21: 867-915)

Recently described and emerging causes of fevers of unknown origin		
Patient population	Infectious causes	Noninfectious causes
Children/young adults	Scrub typhus ^a Murine typhus ^a Picornavirus ^b	Antiphospholipid antibody syndrome ^a
Adults	Bartonella ^a HIV ^a Visceral leishmaniasis (kala-azar) ^a Babesiosis ^a Ehrlichiosis ^a Meliodosis ^a Chicungunya fever ^b	Pancreatic carcinoma ^b Cervical carcinoma ^b Antiphospholipid antibody syndrome ^b
Elderly	EBV CMV Aortitis ^b	CML (with AML blast transformation) ^b CLL (with Richter's transformation) ^a Rectal carcinoma ^b Colon carcinoma ^b

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; CLL, chronic lymphatic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.

^a Emerging cause of FUO.

^b Recently described cause of FUO.

แนวทางในการวินิจฉัยภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ

เมื่อพบผู้ป่วยที่สงสัยไข้ไม่ทราบสาเหตุ แพทย์ที่ดูแลจำเป็นต้องตรวจยืนยันว่าคนไข้มีภาวะ FUO จริง (true FUO) การให้ผู้ป่วยใช้ปรอทวัดไข้และจดบันทึกอุณหภูมิร่างกายอย่างต่อเนื่อง เป็นวิธีง่ายที่แนะนำให้ทำเมื่อยืนยันได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ FUO จริง แพทย์ผู้ดูแลจะต้องประเมินคนไข้โดยอาศัยการซักประวัติที่ละเอียด โดยคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงและประวัติสำคัญต่าง ๆ ดังนี้

ประวัติ (History)

- อาการนำและประวัติสำคัญ (chief complaint and present illness)
- โรคประจำตัวและประวัติการรักษาในโรงพยาบาล (past medical history and hospitalization)
- ประวัติการและการผ่าตัด ตามลำดับเวลา (past surgical history) เช่น ประวัติ pace maker placement ในอดีตอาจเป็นข้อมูลสำคัญที่ทำให้พบสาเหตุของ FUO จาก pacemaker related infective endocarditis
- การใช้ยา ทั้งที่แพทย์สั่งและซื้อเอง มีส่วนสำคัญ เพราะอาจจะเป็นสาเหตุของภาวะ FUO หรือเป็นอุปสรรคต่อการวินิจฉัยภาวะ FUO เนื่องจากทำให้ ลักษณะและการแสดงออกของโรคบิดเบือนไป หรือทำให้ไม่สามารถตรวจพบสาเหตุของโรคได้ เช่นการให้ยาปฏิชีวนะทำให้ไม่สามารถเพาะเชื้อขึ้นได้ง่าย และเป็นอุปสรรคต่อการวินิจฉัยภาวะติดเชื้ออื่น ๆ

- การเดินทาง (travel) โรคติดเชื้อบางอย่างไม่พบได้บ่อยในประเทศที่แพทย์ทำการรักษา แต่ถ้าผู้ป่วยมีประวัติการเดินทางสู่ถิ่นของโรค (endemic area) โดยไม่มีการป้องกันร่วมกับระยะเวลาการเกิดโรคที่เข้าได้ (incubation period) ก็สามารทำให้คิดถึงโรคนั้น ๆ ในคนไข้ นั้น ๆ ได้ เช่น visceral leishmaniasis ในคนที่เดินทางกลับมาจากประเทศในตะวันออกกลาง
- Animal exposure เช่น ประวัติแมวข่วนเป็นประโยชน์ต่อการสืบค้นหาโรค cat scratch disease
- อาชีพ (occupation) เช่น เกษตรกรเลี้ยงสัตว์
- อาหาร เช่น พบโรค brucellosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติดื่มนมแพะที่ไม่ได้รับการฆ่าเชื้อ
- ครอบครัว : การเจ็บป่วยในครอบครัว เช่น วัณโรค
- ประวัติจากคนรอบข้างก็มีส่วนสำคัญ เช่น บางครั้งผู้ป่วยไม่สังเกตว่าตนเองมีพฤติกรรมบางอย่างเปลี่ยนไป ซึ่งอาจพบได้ในบางโรค เช่น granulomatous meningitis

การตรวจร่างกาย (Physical examination)

ในการตรวจวินิจฉัย FUO ต้องอาศัยการตรวจร่างกายที่ละเอียดถี่ถ้วน ร่วมกับการตรวจซ้ำหลายครั้ง เนื่องจากอาจจะไม่พบความผิดปกติจากการตรวจในครั้งแรก ๆ อันเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆ (ตัวอย่างในตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 : ตัวอย่างของความผิดปกติที่พบจากการตรวจร่างกายซึ่งมีความสำคัญในผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ (จาก Mackowiak PA, Durack DT. Fever of Unknown Origin. In Mandell GL, Bennett JE and Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005;718-729

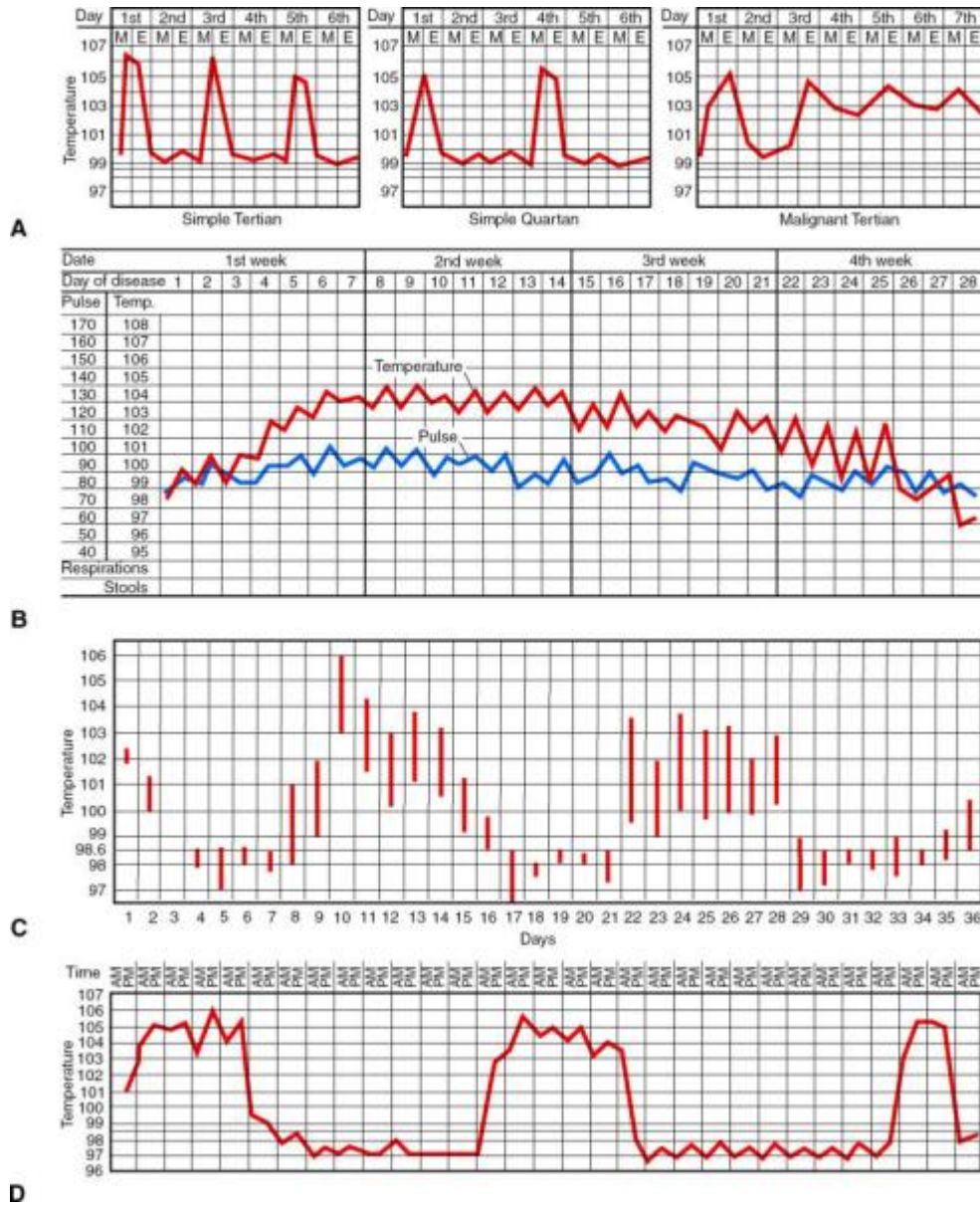
<i>Body Site</i>	<i>Physical Finding</i>	<i>Diagnosis</i>
Head	Sinus tenderness	Sinusitis
Temporal artery	Nodules, reduced pulsations	Temporal arteritis
Oropharynx	Ulceration	Disseminated histoplasmosis
	Tender tooth	Periapical abscess
Fundi or conjunctivae	Choroid tubercle	Disseminated granulomatosis *
	Petechiae, Roth's spot	Endocarditis
Thyroid	Enlargement, tenderness	Thyroiditis
Heart	Murmur	Infective or marantic endocarditis
Abdomen	Enlarged iliac crest lymph nodes, splenomegaly	Lymphoma, endocarditis, disseminated granulomatosis*
Rectum	Perirectal fluctuance, tenderness	Abscess
	Prostatic tenderness, fluctuance	Abscess
Genitalia	Testicular nodule	Periarteritis nodosa

<i>Body Site</i>	<i>Physical Finding</i>	<i>Diagnosis</i>
	Epididymal nodule	Disseminated granulomatosis
Lower extremities	Deep venous tenderness	Thrombosis or thrombophlebitis
Skin and nails	Petechiae, splinter hemorrhages, subcutaneous nodules, clubbing	Vasculitis, endocarditis

* Includes tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, sarcoidosis, and syphilis.

อย่างไรก็ตาม ลักษณะของไข้แม้ว่าอาจจะมีลักษณะเฉพาะในบางโรค เช่น P-Elstein pattern ใน Hodgkin's disease, pulse-temperature dissociation ใน typhoid fever (รูปที่1) สิ่งเหล่านี้ไม่ใช่ตัวตัดสินได้ว่าเกิดจากสาเหตุใด ยกเว้น malaria ที่อาจพบไข้ทุก 3 วัน tertian หรือไข้ทุก 4 วัน quartan pattern

รูปที่1.-ลักษณะของไข้ (Fever patterns) **A**, Malaria. **B**, Typhoid fever (demonstrating relative bradycardia). **C**, Hodgkin's disease (Pel-Ebstein pattern). **D**, Borreliosis (relapsing fever pattern) (จาก Woodward TE. The fever pattern as a clinical diagnostic aid. In: Mackowiak PA, ed. Fever. Basic Mechanisms and Management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:215–236



การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory investigations)

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการต้องอาศัยการพิจารณาเลือกตามพื้นฐานของคนไข้แต่ละราย สิ่งสำคัญที่สุดในการตรวจหาสาเหตุของคนไข้ใน FUO คือการซักประวัติและตรวจร่างกายที่ละเอียดถี่ถ้วนและการเข้าใจพื้นฐานธรรมชาติและอาการของโรคนั้น ๆ ที่สงสัย (spectrum of diseases) การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโรคโดยไม่วางแผนถึงเหตุผลและสิ่งที่จะมองหา เป็นการสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย เสียเวลา และอาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการตรวจวินิจฉัยโดยไม่จำเป็น สำหรับการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ FUO ไม่มี

gold standard diagnostic test ดังนั้น การเลือกส่งตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ขึ้นกับดุลยพินิจของ แพทย์ผู้ดูแล อย่างไรก็ตาม การตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1. Complete blood cell count with differential (CBC) and review of peripheral blood smear
2. Blood chemistry
 - liver enzymes
 - lactic dehydrogenase
 - bilirubin
3. Antinuclear antibodies rheumatoid factor
4. Blood culture (x3) ห่างกัน 2-3 ชั่วโมง ก่อนให้ยาปฏิชีวนะ
5. Urine culture
6. Human immunodeficiency virus antibody (Anti-HIV) ในคนไข้ที่ body test กรณีที่มีประวัติเสี่ยง
7. Cytomegalovirus IgM antibodies และ heterophil anti-body test กรณีที่สงสัย mononucleosis-like syndrome
8. Hepatitis serology

นอกจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการแพทย์ที่ดูแลคนไข้ต้องมีความรู้เรื่องการแปลผลทาง

ห้องปฏิบัติการ ดังเช่น กรณี การเจาะ Anti-HIV ในคนไข้ที่สงสัยว่าเพิ่งได้รับเชื้อ เพราะผล Anti-HIV อาจเป็นลบ แม้นคนไข้จะได้รับเชื้อแล้ว เพราะการที่ผลเลือดจะเป็นบวกต้องอาศัยระยะเวลาอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ โดยจะแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดของ Anti-HIV test ที่ใช้

นอกเหนือจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น การส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมขึ้นอยู่กับการสงสัยของ โรคที่สงสัย โดยขั้นตอนนี้ต้องรวบรวมข้อมูลทั้งหมดร่วมกับองค์ความรู้และศึกษาโรคต่าง ๆ เพิ่มเติม ทั้งจาก ตำรา รวมถึงสถานการณ์การเกิดโรคในแหล่งที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วงนั้น ๆ การตรวจเพิ่มเติมรวมถึง

- **Imaging studies**

Computed tomography (CT) of the abdomen เป็นการตรวจที่มีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม diagnostic yield ที่ได้ประมาณ 10% ฉะนั้นอาจจะยังไม่พบสาเหตุเนื่องจาก false negative test result

การตรวจอื่นๆ เช่น magnetic resonance imaging (MRI) มีประโยชน์บางกรณี เช่น การตรวจ central nervous system , spleen หรือ lymph nodes, indium 111 (¹¹¹In)-labeled mixed leukocytes, ¹¹¹In-labeled pure granulocyte, gallium-67 (⁶⁷Ga) scanning, positron emission tomography (PET) การตรวจเพิ่มเติมเหล่านี้ยังไม่ได้รับการรับรองให้เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยหลัก แต่ แต่การพิจารณาใช้กับคนไข้เป็นราย ๆ ไป

- **Invasive Diagnostic Procedures**

การตรวจชิ้นเนื้อ ต้องพิจารณาให้รอบคอบก่อนตัดสินใจกระทำ เนื่องจากแม้ว่าจะเป็นการนำไปสู่ definite diagnosis แต่คำตอบที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้ออาจไม่ถึง 50% และมีโอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงจาก หัตถการที่ทำ

การทดลองรักษาคคนไข้ (Therapeutic trials)

ในอดีตมีการใช้ steroid, aspirin หรือยาปฏิชีวนะเพื่อคาดหวังว่าจะเป็น indirect diagnostic test กล่าวคือ ถ้าผู้ป่วยดีขึ้น ก็น่าจะเป็นโรคบางอย่างที่ต้องรักษาด้วยยานั้น ๆ ในปัจจุบันไม่นิยมการปฏิบัติ

ดังกล่าวนี้ ยกเว้นกรณี FUO บางรายที่สงสัยว่าจะเป็นจากการติดเชื้อในกลุ่มวัณโรค และได้พยายามตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมแล้วก็ยังไม่สามารถตรวจพบเชื้อได้

การทดลองรักษา (empirical therapeutic trials) นี้ ส่งผลเสียตาม แม้อาจจะดูเหมือนเป็นการรักษาที่ทำให้ใช้ลดลงได้ เนื่องจากทำให้การวินิจฉัยสาเหตุของ FUO ที่แท้จริงล่าช้าออกไป และอาจจะทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ฉะนั้นการทดลองรักษาจึงสงวนไว้สำหรับกรณีผู้ป่วยที่ได้ตรวจหาทุกอย่างแล้วและมีอาการหนักจนกระทั่งไม่สามารถยืดระยะเวลาการสังเกตอาการต่อไปได้อีก

การรักษา FUO (Management)

ขึ้นกับสาเหตุของโรคนั้น ๆ ที่พบ อย่างไรก็ตามแพทย์ที่อ่านบทความนี้ ขอให้เข้าใจว่าการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่ม FUO นี้ cost-effective approach เน้นว่าไม่ใช่การลองรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (empirical antimicrobial therapy) ก่อนที่จะพิจารณาตรวจค้นหาทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นและจำเพาะเจาะจง ยกเว้นผู้ป่วย neutropenic FUO มีโอกาสจะได้รับการติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรง และควรได้รับการรักษาอย่างทันทีด้วย broad spectrum antibiotics ร่วมกับการค้นหาสาเหตุต่อไป

สรุป

ภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุ เป็นภาวะที่ยังพบได้ในเวชปฏิบัติ และยังเป็นโรคที่มีความยากลำบากในการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามด้วยเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ดีขึ้น ทำให้ภาวะนี้มีความเปลี่ยนแปลงทั้งในแง่ของการวินิจฉัยสาเหตุที่ทำได้ง่ายขึ้น และสาเหตุสำคัญของภาวะที่ได้เปลี่ยนไปในช่วง 20 ปี ที่ผ่านมา โดยมีการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนจากโรคเนื้องอกหรือมะเร็ง (neoplastic disease) และการลดลงของโรคติดเชื้อ (infections diseases) และโรคภูมิต้านทานผิดปกติ (rheumatic diseases)

นิยามของ FUO ได้ถูกดัดแปลงในปัจจุบัน แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะนี้ จึงจำเป็นต้องพยายามใช้เวลาในการซักประวัติ และตรวจร่างกาย เพื่อใช้เป็นพื้นฐานในการแบ่งแยกชนิดของ FUO และสืบหาสาเหตุของโรค อย่างไรก็ตาม การเลือกตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ต้องเป็นไปอย่างสุ่มรอบคอบ เนื่องจากความไม่จำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) ของการตรวจ อาจจะนำแพทย์ผู้ตรวจหลงไปสู่การวินิจฉัย (diagnosis) และการลำดับความน่าจะเป็นของโรค (differential diagnosis)) ที่ผิดไปทำให้เสียเวลา และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยใช่เหตุ บทความนี้ต้องการให้ผู้อ่านเข้าใจถึงพื้นฐาน และแนวทางการวินิจฉัย เพื่อไปสู่การหาสาเหตุต่อไป เมื่อได้ข้อมูลทางการแพทย์ที่จะนำไปสู่การตรวจเพิ่มเติม แพทย์จำเป็นต้องศึกษาหาข้อมูลของโรคแต่ละโรคเพิ่มเติมอย่างละเอียด เพื่อวิเคราะห์หาความน่าจะเป็นของโรคนั้น ๆ และพิจารณาหาการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมต่อไป