



Uno strano caso di febbre persistente

Lorenzo Andrea Bassi, Tiziana Boggini, Luca Bosa, Federico Cattaneo,
Valentina Domenech, Thomas Foiadelli, Chiara Gagliardone, Roberta Maragliano,
Amelia Mascolo, Giovanni Pieri, Giulia Rossetti, Antonietta Marchi

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Uno strano caso di febbre persistente

La febbre di origine sconosciuta (FUO) è stata descritta per la prima volta nel 1961 come una febbre documentata e persistente da almeno 2 settimane associata alla negatività di un esame obiettivo accurato e dei principali accertamenti diagnostici. È una condizione di difficile diagnosi per il pediatra e spesso tale quadro clinico richiede lunghi periodi prima di essere definita. Le principali cause di FUO possono essere suddivise in quattro gruppi principali: infettive, infiammatorie, neoplastiche o altre cause. Il caso clinico descritto è quello di un ragazzo di 15 anni giunto alla nostra attenzione per febbre persistente da oltre 8 mesi e se da un lato ci consente di focalizzare l'attenzione su quanto complessa sia la gestione e la diagnosi delle febbri di origine sconosciuta, soprattutto in presenza di sintomi estremamente aspecifici quali quelli riferiti dal paziente in esame, dall'altro ci permette di sottolineare come risultino fondamentali, nella valutazione di questi pazienti, un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e degli esami che siano il più possibile mirati sulla base del sospetto diagnostico. Questo ci ha permesso, nonostante la quasi totale assenza di sintomatologia gastroenterica nel nostro paziente, di porre diagnosi di Morbo di Crohn, una condizione clinica molto eterogenea con presentazione che, in alcuni casi, può essere molto sfumata e non presentare all'esordio la classica triade sintomatologica (dolore addominale, diarrea spesso muco-ematica e calo ponderale).

A strange case of persistent fever

Fever of unknown origin (FUO), firstly described in 1961, is defined by the presence of persistent fever lasting at least 2 weeks without the definition of a clear aetiology after history-taking, physical examination, and initial screening laboratory tests. It is one of the most challenging clinical evaluations for paediatric clinician and it often requires a long period of investigations before being defined. The main causes of FUO can be divided into four main groups: infection, inflammatory and neoplastic diseases, others. We report the case of a 15 year old boy with persistent fever for over 8 months; this case, if on the one hand underscores the complexity of a correct management and diagnosis of fever of unknown origin, especially when patient refers few aspecific symptoms, on the other emphasizes that a careful history-taking, an appropriate physical examinations and focused laboratory tests, are the most useful tools in evaluating children with FUO. This approach allows us, despite the almost total absence of gastrointestinal symptoms in our patient, to diagnose Crohn's disease, a very heterogeneous clinical condition which, in some cases, presents at onset without its classical symptoms (abdominal pain, mucous-bloody diarrhoea and weight loss).

Introduzione

La febbre di origine sconosciuta è una condizione di difficile diagnosi per il pediatra e spesso tale quadro clinico richiede lunghi periodi prima di essere definita [1]. Viene definita febbre di origine sconosciuta (FUO, fever of unknown origin) la persistenza di febbre per due settimane associata alla negatività di un esame obiettivo accurato e dei principali accertamenti diagnostici [2].

Le principali cause di FUO possono essere suddivise in quattro gruppi principali: infettive, infiammatorie, neoplastiche o altre cause. In circa il 50% dei casi viene identificata una causa infettiva: batterica (brucellosi, malattia da graffio di gatto, salmonellosi, tubercolosi, infezione da Micobatteri atipici, tularemia, malattia di Lyme, infezione da Chlamydia e Rickettsie, leptospirosi) e frequentemente responsabile di quadri clinici tipici quali ascessi, endocarditi, otomastoiditi, osteomieliti ed infezioni delle vie urinarie; virale (CMV, EBV, coxackie, HIV, virus epatitici); parassitosi (toxoplasmosi, malaria, leishmania, amebiasi, giardiasi); fungine (micosi profonde). Nel 20% dei casi l'eziologia è infiammatoria (artrite cronica giovanile, lupus eritematoso sistemico, malattie infiammatorie croniche intestinali, sarcoidosi, vasculiti). Nel 10% viene definita la presenza di un quadro tumorale all'origine della FUO, in particolare leucemie/linfomi ed il neuroblastoma. In percentuale minore si identifica una forma iatrogena, un diabete insipido, una forma di febbre familiare o fittizia, la malattia di Kawasaki, la malattia di Behcet, la neutropenia ciclica, la tireotossicosi e l'esordio di una febbre periodica quale la PFAPA, la malattia mediterranea familiare, la sindrome da iperIgD o la TRAPS [2-8].

La valutazione clinica del paziente con febbre persistente deve porre particolare attenzione all'anamnesi ed alla ricerca di segni di localizzazione di malattia (Tabelle 1 e 2) [1, 9].

Il paziente va quindi sottoposto agli esami di I livello: esami ematochimici (emocromo con formula e striscio di sangue periferico, indici di flogosi, funzionalità epatica e renale e profilo elettrolitico, proteine totali ed elettroforesi, autoimmunità e profilo immunologico, screening per malattia celiaca), sierologie infettive, esame urine completo con urocoltura, esami su feci (SOF, calprotectina, coproparassitologico), tampone faringeo e nasale, Mantoux, Rx torace, ecografia dell'addome. In caso di mancato raggiungimento della diagnosi è indicato procedere con gli approfondimenti diagnostici (esami di II livello: genetica per febbri ricorrenti e dosaggio IgD, markers tumorali, acido vanilmandelico e omovanillico, valutazione otorinolaringoiatrica, valutazione cardiologica, agoaspirato midollare, esofago-gastroduodenoscopia/colonscopia, PET, scintigrafia) [4, 10-11].

Descriviamo il caso clinico di un ragazzo di 15 anni, giunto alla nostra attenzione nel febbraio 2012, ricoverato presso il reparto Degenza della Clinica Pediatrica per febbre persistente da oltre 8 mesi.

Caso clinico

G.G. è nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa, adattamento neonatale fisiologico, sviluppo psicomotorio regolare. Allattato con formula, svezzamento dal 4-5° mese di vita; riferita ipoalimentazione per ridotto appetito durante i primi 5-6 anni di vita, con successiva ripresa di una dieta regolare. Alvo tendenzialmente stitico, non presenza di sangue o muco, diuresi nella norma. Crescita riferita regolare, sempre ai limiti inferiori (3° p.le) secondo il target genetico.

A 2 mesi di vita comparsa di dermatite atopica non riconducibile ad allergie alimentari. A 4 anni diagnosi di asma bronchiale per cui effettua cicli di Budesonide/Formoterolo fumarato della durata di alcune settimane/mesi, con Betametasone fosfato disodico in caso di acuzie; test allergologici positivi per aeroallergeni (acari, epiteli e graminacee).

A 8 anni di vita adenoidectomia per sindrome delle apnee notturne.

A 10 anni intervento di circoncisione per fimosi.

Valutazione auxo-endocrinologica a 13 anni risultata nella norma.

Ad aprile 2011, dopo somministrazione di dose vaccinale di richiamo per Difterite-Tetano e prima somministrazione di vaccino anti-Varicella, insorgenza di febbricola con inappetenza e astenia prolungate. A giugno 2011, per la persistenza dei sintomi, su indicazione del Curante è stato effettuato un ciclo di terapia antibiotica per 3 giorni con Azitromicina, senza beneficio. A luglio 2011, per la persistenza di febbricola e febbre (occasionali puntate febbrili $>38^{\circ}\text{C}$) e per la comparsa di tosse stizzosa, viene nuovamente prescritto dal Curante ciclo di terapia con Levofloxacin in associazione a Betametasone fosfato disodico, senza beneficio; è stato pertanto prescritto ciclo di Claritromicina, interrotto dopo 3 giorni per insorgenza di vomito ed addominalgia. Per la persistenza della sintomatologia, il paziente è stato ricoverato presso altra sede nei mesi di luglio ed agosto 2011 e, dopo esser stato sottoposto ad accertamenti ematochimici (modesta leucocitosi neutrofila associata a persistenza di elevazione degli indici di flogosi) e strumentali di I livello (negativi), è stato dimesso con diagnosi di febbricola di n.d.d. Da ottobre a novembre 2011 viene riferito benessere del paziente, con incremento ponderale di 3 kg. A dicembre 2011 ricomparsa di febbricola prevalentemente serotina per cui il ragazzo è stato nuovamente sottoposto a terapia antibiotica con Cefdoxima per 12 giorni per il riscontro di tampone faringeo positivo per SBEGA. Tuttavia, alla sospensione del trattamento, si è assistito a ricomparsa della febbre prevalentemente serotina, a volte associata a tosse stizzosa e saltuaria dispepsia.

A febbraio 2012, per persistenza della sintomatologia, il ragazzo giunge alla nostra attenzione. Un'accurata raccolta anamnestica ha permesso di escludere recenti viaggi; viene inoltre riferito dal ragazzo contatto con insetti (allevamento a domicilio di blatte dell'Amazzonia). Nel corso del primo ricovero presso il nostro Reparto, il paziente è stato nuovamente sottoposto ad accertamenti ematochimici, microbiologici e strumentali che hanno confermato il precedente riscontro di leucocitosi neutrofila associata ad innalzamento degli indici di flogosi e della calprotectina fecale, lieve rialzo delle IgA e positività sierologica per Bordetella pertussis (IgA e IgG positive) e per Mycoplasma pneumoniae (borderline 1:80) per cui è stata intrapresa terapia antibiotica con Claritromicina per 14 giorni. La valutazione dello stato ormonale ha rilevato soppressione dell'ACTH (<0.5 pg/ml) e testosterone pari a 121 ng/dl (valori borderline per l'età) in paziente con macrorchidismo in terapia con Budesonide/Formoterolo fumarato per asma allergico cronico; il restante assetto endocrinologico è risultato nella norma. Gli altri accertamenti ematochimici (autoimmunità e markers neoplastici), microbiologici (sierologie batteriche e virali ed esami colturali), l'indagine genetica per TRAPS, la ricerca del sangue occulto fecale, la radiografia del torace, la valutazione ORL con fibroendoscopia, l'esame morfologico da agoaspirato midollare sono risultati negativi. Di particolare interesse è stato il reperto ecografico addominale che ha evidenziato lieve ispessimento (spessore max 6 mm) ed ipotonia della parete della seconda porzione duodenale, associata a numerosi tumefazioni linfonodali in sede retroperitoneale e nel ventaglio mesenterico. Per questo motivo G. è stato sottoposto ad EGDS con biopsie multiple con riscontro, dal punto di vista macroscopico, di mucosa gastrica iperemica ad aspetto maculato per diffuse aree rosso-scuro e, dal punto di vista microscopico, parziale atrofia dei villi con infiltrato polimorfo associata ad aree di metaplasia gastrica a livello duodenale, aree di flogosi cronica a livello gastrico e iperplasia dello strato basale a livello della mucosa esofagea. G. è stato inoltre sottoposto a colonscopia con biopsie multiple risultata negativa dal punto di vista macroscopico con riscontro, a livello microscopico, di flogosi cronica diffusa, ed a PET total body con l'evidenza di marcata attività a carico delle anse del piccolo intestino, affastellate nell'emiaddome sinistro. Dato il miglioramento del quadro clinico, G. è stato dimesso con indicazione ad approfondimento diagnostico strumentale ambulatoriale mediante TC addome che ha confermato i reperti PET, con il riscontro di affastellamento delle anse ileali in sede centro addominale ed in ipogastrio, a tratti con pareti ispessite, associato ad iperemia del meso contiguo (segno del pettine) ed a numerose tumefazioni linfonodali mesenteriche.

A seguito del peggioramento della sintomatologia, il paziente è stato nuovamente ricoverato presso il nostro Reparto a fine febbraio 2012 dove sono stati ripetuti accertamenti ematochimici (che confermano il precedente dato di leucocitosi neutrofila e innalzamento degli indici di flogosi) e sono stati effettuati approfondimenti endocrinologici (funzione ipofisaria, test GH-arginina e LHRH test) a distanza dalla sospensione della terapia steroidea inalatoria, risultati nella norma e rivalutazione autoimmunitaria con persistenza di positività degli ASCA-G; il paziente è stato inoltre sottoposto ad ecografia testicolare, ecocardiografia ed a valutazione oculistica con particolare attenzione allo studio della camera anteriore e indagine genetica per gene CFTR (risultate nella norma). Sono stati eseguiti esame coproparassitologico e ricerca del sangue occulto fecale che sono risultati negativi, con persistenza di franca positività della calprotectina. G. è stato quindi sottoposto a clisma del tenue a doppio contrasto (non potendo usufruire della videocapsula come strumento diagnostico per mancata espulsione della capsula di prova entro 24-48 ore) che ha riscontrato minimo ispessimento delle pareti intestinali con marcata alterazione del disegno mucoso, caratterizzato da plicatura diffusamente affastellata e diffusa irregolarità superficiale con presenza di fine cribratura come per presenza di fine erosione, descrivendo quindi un quadro suggestivo per sofferenza enteritica sia digiunale che ileale, peraltro aspecifica, senza segni significativi di morbo di Crohn. Per una valutazione endoscopica più accurata del piccolo intestino, G. è stato inoltre sottoposto ad enteroscopia con biopsie multiple in analgesedazione profonda con riscontro, a livello macroscopico, di quadro flogistico aspecifico a livello del digiuno prossimale e, dal punto microscopico, di mucosa del piccolo intestino con villi, dove ben valutabili, normoconservati con normale componente ghiandolare ed infiltrato infiammatorio nella lamina propria, senza aumento dei linfociti intraepiteliali, suggestivo per Morbo di Crohn. Tuttavia non è stato possibile esplorare e campionare con biopsie il digiuno distale e l'ileo, che dagli esami effettuati precedentemente risultavano essere le zone maggiormente interessate dal processo flogistico cronico, a causa di una secca angolatura di un'ansa intestinale che non ha permesso di poter proseguire l'esame in totale sicurezza (rischio di perforazione intestinale). Per il quadro istologico suggestivo di Morbo di Crohn e per la persistenza di positività degli ASCA-G, in accordo con i genitori, si è deciso di intraprendere terapia antinfiammatoria intestinale con Mesalazina a rilascio rapido. Dopo circa un mese dall'inizio di tale terapia sono stati ripetuti gli esami ematochimici, con netto miglioramento della formula leucocitaria e degli indici di flogosi, e ricerca del sangue occulto fecale negativa su 3 campioni. All'ultimo controllo, effettuato a giugno 2012, gli esami ematochimici hanno documentato una normalizzazione della formula leucocitaria e degli indici di flogosi associata, a livello ecografico, a completa remissione dell'ispessimento delle pareti dell'ultima ansa ileale; il paziente si è presentato in condizioni generali decisamente migliorate, con incremento ponderale di 4 kg dall'ultimo ricovero e netto miglioramento dell'umore.

Discussione

Dal caso clinico descritto si evince quanto complessa sia la gestione e la diagnosi delle febbri di origine sconosciuta. La pressoché totale assenza di sintomatologia intestinale del nostro paziente non ci ha tuttavia portato all'errore di escludere forme di pertinenza gastroenterica.

Il morbo di Crohn (MC) è ancora oggi una condizione clinica molto eterogenea con presentazione che, in alcuni casi, può essere molto sfumata e non presentare all'esordio la classica triade sintomatologica (dolore addominale, diarrea spesso muco-ematica e calo ponderale). Il morbo di Crohn è caratterizzato da un'infiammazione cronica del tratto intestinale conseguente ad un'abnorme risposta immunologica mucosale nei confronti di antigeni ubiquitari, quali la stessa flora batterica residente, in soggetti geneticamente predisposti. Il morbo di Crohn (CD) e la colite ulcerosa (UD) rappresentano le due forme

principali delle malattie infiammatorie croniche intestinali, anche se in una piccola percentuale (10-15%) si definisce una forma indeterminata caratterizzata da un'inflammatione cronica del colon con caratteristiche cliniche, radiologiche, istologiche ed endoscopiche non specifiche né di CD, né di UC. Il decorso della malattia è caratterizzato da periodi di remissione, di durata variabile, alternati a riascerbazioni di malattia. Si manifesta prevalentemente in giovani adulti (2°-4° decade di vita); tuttavia il 25% dei pazienti sviluppa sintomi in età pediatrica (CD:UD=2.8:1) [12-14]. Una diagnosi tempestiva e l'impostazione di un'ideonea terapia farmacologica e nutrizionale sono, infatti, indispensabili per il recupero di un corretto accrescimento e di una buona qualità di vita.

Table e figure

Tabella 1. Anamnesi.

Caratteristiche della febbre:	<ul style="list-style-type: none"> • Quando? (serotina, mattutina...). • Continua-remittente-intermittente? • Temperatura corporea massima raggiunta? • Da quanto tempo? • Responsiva a Paracetamolo? • Ricorrente? primo episodio? • Altri sintomi associati? (anoressia, astenia, brivido, sudorazione, calo di peso, scarsa crescita...).
Contatti con animali? Morsi di zecche o insetti?	Bartonellosi, tularemia, leptospirosi, borreliosi, rickettsiosi, leishmaniosi.
Ingestione di alimenti sospetti?	Tularemia, brucellosi.
Bagno in acque di canali?	Leptospirosi.
Viaggi in aree endemiche per malaria?	Malaria.
Assunzione di farmaci?	Atropina, anticolinergici, amfetamine.
Anamnesi di infezioni ricorrenti?	Immunodeficienze.
Altri familiari affetti?	Febbre familiare mediterranea, forme virali.

Tabella 2. Esame obiettivo.

Condizioni generali, stato di coscienza, reattività	Salmonellosi, malattia di Lyme, leptospirosi.
Pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, diuresi	
Obiettività toracica	TBC, infezioni da Mycobatteri atipici.
Obiettività cardiaca (soffio cardiaco)	Malattia reumatica, endocardite.
Obiettività addominale:	<ul style="list-style-type: none"> • Splenomegalia: mononucleosi, leishmaniosi viscerale, febbre tifoide, brucellosi, salmonellosi. • Epatomeglia: epatite, mononucleosi, CMV, brucellosi, amebiasi extraintestinale. • Dolorabilità addominale: salmonellosi, amebiasi, giardiasi, Crohn, Rettocolite ulcerosa.
Linfoadenomegalia	Malattia da graffio di gatto, brucellosi, TBC, tularemia, mononucleosi, CMV, HIV, malattia di Kawasaki, linfomi.
Interessamento cutaneo	Forme virali (EBV, CMV, HIV, Coxsackie...), malattia di Lyme, febbre tifoide, leishmaniosi, malattia di Kawasaki, LES, vasculiti.
Artralgie-artriti	Forme virali, malattia di Lyme, ACG, vasculite, MC, RCU, malattia reumatica, LES.
Dolorabilità ossea	Osteomielite, mastoidite.

Bibliografia

1. Seashore CJ, Lohr JA. Fever of Unknown Origin in Children. *Ped Annals* 2011;40:1.
2. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7(1):5-10.
3. Pasic S, Minic A, Djuric P et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006;95:463-466.
4. Tolan RW. Fever of Unknown Origin: A Diagnostic Approach to This Vexing Problem. *Clinical Pediatrics* 2010;49(3):207-213.
5. Gartner JC. Fever of unknown origin. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992;7:1-24.
6. Gattorno M, Caorsi R, Meini A et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009;124(4):721-728.
7. Steichen O, Van der Hilst J, Simon A et al. A clinical criterion to exclude the hyperimmunoglobulin D syndrome (mild mevalonate kinase deficiency) in patients with recurrent fever. *J Rheumatol* 2009;36(8):1677-1681.
8. Padeh S, Livneh A, Pras E et al. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr* 2010;156(6):985-989.
9. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB et al. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Paediatr* 1996;129(3):419-423.
10. Akpede GO, Akenzua GI. Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. *Pediatr Drugs* 2001;3:169-193.
11. Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. *Paediatr Drugs* 2001;3:247-262.
12. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(4):321-326.
13. Keyashian K, Annunziata ML, Sakuraba A et al. Management of inflammatory bowel disease: past, present and future. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(4):303-305.
14. Michail S, Ramsy M, Soliman E. Advances in inflammatory bowel diseases in children. *Minerva Pediatr* 2012;64(3):257-270.