

Febbre di origine ignota: un approccio diagnostico multidisciplinare

La febbre di origine ignota in un adulto è una delle condizioni cliniche più impegnative, sia per il medico che per il paziente. La stessa definizione è controversa, sebbene essa rappresenti più frequentemente una presentazione atipica di una patologia nota e non una malattia “insolita”. Il medico deve sottoporre il paziente ad un’accurata raccolta anamnestica e ad un esame obiettivo completo, volti ad identificare possibili indizi diagnostici utili per impostare la valutazione iniziale

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Michele Carella**¹, **Marco Sperandeo**³, **Massimo Errico**⁴,
Gianluigi Vendemiale⁵, **Angelo Benvenuto**⁶

La febbre di origine ignota o sconosciuta (*Fever of Unknown Origin, FUO*) venne descritta per la prima volta nel 1961 in una serie di casi clinici, e venne definita una malattia febbrile (temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) prolungata, cioè presente da almeno tre settimane, per la quale non sia stato possibile identificare una causa eziologica malgrado una valutazione di almeno una settimana condotta durante un ricovero in ospedale. La definizione arbitraria di durata della maggior parte della febbre (pari almeno a tre settimane) consente un tempo sufficiente per la risoluzione delle patologie acute ed autolimitanti, nonché per condurre una valutazione iniziale del paziente.

La febbre di origine ignota ricevette una nuova definizione nel 1991; secondo tale definizione, la valutazione diagnostica minima doveva essere composta da almeno tre visite ambulatoriali o da tre giorni di ricovero in ospedale. Altri autori hanno proposto periodi di tempo più brevi di durata della febbre (es. due settimane); in effetti, attualmente, i pazienti si rivolgono al medico più precocemente e ricevono una diagnosi più rapidamente. Quindi, secondo una definizione qualitativa più recente, per porre diagnosi di febbre di origine ignota sarebbe sufficiente aver sottoposto il paziente ad una “ragionevole” valutazione diagnostica.

Altri sottotipi di febbre di origine ignota comprendono le forme contratte in ospedale, le forme con neutropenia, le forme associate all’infezione con il virus da immunodeficienza umana. Tali sottotipi necessitano di approcci valutativi diversi, e la loro discussione va al di là degli obiettivi del presente articolo.

► Diagnosi differenziale

Le patologie responsabili della febbre di origine ignota si sono modificate con il passare del tempo, in conseguenza di modificazioni dei pattern di malattia e dello sviluppo di nuove tecniche diagnostiche. La diagnosi differenziale comprende più di 200 patologie. Secondo diverse rassegne di casi clinici, tuttavia, l’eziologia della febbre di origine ignota sarebbe sostanzialmente limitata ad alcune dozzine di patologie; i pazienti presentano spesso una forma atipica di una patologia comune. Le più comuni cause di febbre di origine ignota sono elencate nella *tabella 1*.

► Metodologia diagnostica

Non esistono linee guida riguardanti l’approccio al paziente febbrile, e la maggior parte delle indicazioni sono basate sul consenso di esperti. In occasione della prima visita il medico esegue in genere una raccolta anamnestica ed un esame obiettivo, alla ricerca di se-

Ospedale “T. Masselli-Mascia” S. Severo ASL FG

¹Dirigente Medico SC Medicina Interna

²Dirigente Medico SC Cardiologia-UTIC

⁶Direttore SC Medicina Interna

IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”

San Giovanni Rotondo (FG)

³Dirigente Medico SC Medicina Interna

Ospedale Ente Ecclesiastico “F. Miulli”

Acquaviva delle Fonti (BA)

⁴Direttore SC Medicina Interna

Università degli Studi di Foggia

AOU Policlinico “Ospedali Riuniti”

⁵Presidente Facoltà di Medicina e Chirurgia

gni e sintomi di una causa infettiva. In assenza di indicazioni di una possibile localizzazione dell'infezione il medico deve approfondire la valutazione anamnestica e l'esame obiettivo, alla ricerca di possibili indizi diagnostici; gli indizi diagnostici consentono di giungere a una diagnosi nel 62% dei casi, indizi sono peraltro presenti nel 97% dei pazienti e possono pertanto essere fuorvianti.

In assenza di indizi diagnostici il paziente va sottoposto ad una batteria minima di esami. Le cause infettive vengono identificate più frequentemente nelle fasi iniziali della malattia febbrile; pertanto, tanto più a lungo una febbre di origine ignota continua a restare senza diagnosi, tanto meno frequentemente la causa risulta infine di tipo infettivo.

Dopo le infezioni, le cause di febbre di origine ignota comprendono patologie infiammatorie non infettive e neoplasie maligne; la valutazione diagnostica va pertanto rivolta a queste condizioni patologiche. In qualsiasi momento, durante la valutazione, il medico deve prendere

in considerazione l'opportunità di ricoverare il paziente in ospedale, in particolare nei casi in cui si evidenziano segni di una malattia critica. Una percentuale compresa tra 15% e 35% dei pazienti muore per una causa associata alla febbre di origine ignota (in genere infezioni o neoplasie maligne); la maggior parte dei pazienti in cui non è possibile identificare una causa eziologica, d'altro canto, presenta infine un recupero o un'evoluzione benigna, con una buona prognosi.

In occasione della valutazione iniziale, gli esami per la ricerca delle infezioni più comuni devono comprendere un emocromo completo con formula leucocitaria, quadro elettrolitico, enzimi epatici, esame delle urine e urinocoltura, emocoltura, radiografia del torace. In assenza di indizi circa una possibile sede di infezione il paziente va sottoposto ad una valutazione diagnostica più approfondita.

• **VES, PCR e procalcitonina**

La velocità di eritrosedimentazione (VES) ed i livelli di proteina C reattiva (PCR) sono reattanti non specifici

di fase acuta che fanno parte di routine nella valutazione diagnostica di un paziente febbrile. La VES non consente tuttavia di discriminare tra patologie autoimmunitarie attive e infezioni; inoltre, sia neoplasie sia patologie infiammatorie non infettive possono causare innalzamenti di VES e di PCR. Il livello di PCR costituisce un marker sensibile per infezioni e infiammazioni, ma non possiede una sensibilità sufficiente per discriminare tra processi patologici specifici. Infine va ricordata la procalcitonina come marker specifico di infezioni batteriche.

• **Esami per identificare neoplasie maligne e patologie infiammatorie non infettive**

Nei casi in cui malgrado le indagini descritte la causa della febbre continua ad essere ignota, il medico deve procedere con alcuni esami volti ad identificare neoplasie maligne e patologie infiammatorie non-infettive.

Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi può essere indicativo di patologie infettive o maligne, come

Tabella 1

Cause comuni di febbre di origine ignota

Sottogruppo	Causa
Infezioni (20-40%)	Batteriche (ascessi addominali o pelvici, ascessi dentali, endocardite, sinusite, tubercolosi, infezioni delle vie urinarie). Virali (cytomegalovirus, virus di Epstein-Barr).
Neoplasie maligne (20-30%)	Carcinoma colon-rettale. Leucemie. Linfomi.
Malattie infiammatorie non-infettive (10-30%)	Malattie del connettivo (malattia di Still dell'adulto, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico). Malattie granulomatoze (malattia di Crohn, sarcoidosi). Sindromi vasculitiche (arterite a cellule giganti, polimialgia reumatica/arterite temporale).
Cause miste (10-20%)	Da farmaci (barbiturici, carbamazepina, fenitoina, cimetidina, ranitidina, carbapenemici, cefalosporine, eritromicina, isoniazide, rifampicina, sulfamidici, idroclorotiazide, metildopa, nifedipina, ibuprofene, salicilati, allopurinolo, eparina). Febbre "fittizia". Malattie tromboemboliche. Tiroidite.
Cause non individuate (più del 50% dei casi)	

malaria, linfomi, leucemie. Può essere utile anche la misurazione dei livelli di ferritina; in un paziente con malattia febbrile prolungata il riscontro di livelli elevati di ferritina può indicare la presenza di una neoplasia maligna (in particolare patologie mieloproliferative) o di altre patologie infiammatorie non infettive, come lupus eritematoso sistemico e arterite temporale.

La ricerca di anticorpi anti-nucleo, fattore reumatoide, virus dell'immunodeficienza umana, virus di Epstein-Barr, cytomegalovirus, anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili, così come la misurazione dei livelli di creatina-chinasi, possono suggerire altre forme infettive ed alcune patologie infiammatorie non infettive, come lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, vasculiti.

In considerazione della diffusa disponibilità degli esami, del basso costo e dell'assenza di esposizione a radiazioni, la valutazione iniziale dovrebbe comprendere anche ecografie addominali e pelviche.

► Valutazione secondaria

Nei casi in cui dopo il completamento della valutazione iniziale la causa continua ad essere ignota, il paziente viene considerato affetto da una febbre di origine ignota e il medico deve intraprendere una valutazione ulteriore (secondaria).

Per i pazienti con febbre di origine ignota sono stati proposti diversi algoritmi diagnostici; solo pochi di essi, tuttavia, sono supportati da evidenze derivanti da studi prospettici. Alcuni indizi diagnostici possono essere utili per l'esecuzione di esami sierologici mirati, rivolti a determinati organi, oppure di esami radiologici più avanzati o di procedure diagnostiche più invasive.

Secondo una review la maggior parte delle diagnosi viene ottenuta grazie a procedure diagnostiche non invasive; tra le procedure invasive, la più utile dal punto di vista diagnostico è l'esame bioptico (biopsie epatiche, linfonodali, dell'arteria temporale).

Gli esami ematici maggiormente indicati nella fase di valutazione secondaria comprendono le crioglobuline (che risultano elevate in pazienti con endocardite, lupus eritematoso sistemico, leucemie, linfomi), esami del complemento, esami sierologici, esame di uno striscio di sangue periferico, elettroforesi delle proteine sieriche, esami di funzionalità tiroidea.

Nell'ambito della valutazione secondaria possono essere utili tomografie computerizzate (TC) del torace, della cavità addominale o dello scavo pelvico. In uno studio condotto su pazienti con febbre di origine ignota, TC di torace e addome hanno presentato elevata sensibilità (pari, rispettivamente, a 82% e 92%); gli autori hanno concluso consigliando l'esecuzione di

questi esami nei casi in cui la valutazione iniziale non consente di individuare la causa della febbre. L'ecocardiografia è consigliata in presenza di indicazioni cliniche di endocardite. L'ecografia Doppler venosa è indicata nei casi in cui si sospetta una tromboembolia. L'esame di imaging con risonanza magnetica dell'arco aortico e dei vasi principali del collo è utile nei casi in cui si sospetta una vasculite. Gli studi di imaging di medicina nucleare non sono invasivi, consentono di visualizzare l'intero organismo e di definire la localizzazione di cause infettive o infiammatorie di febbri di origine ignota.

Infine, va sottolineato come cicli terapeutici empirici con antibiotici o con corticosteroidi consentono raramente di definire la diagnosi e, in assenza di indicazioni cliniche specifiche, la loro utilizzazione nel trattamento di pazienti con febbre di origine ignota va scoraggiata.

In qualsiasi fase della valutazione il consulto con uno specialista (es. infettivologo, reumatologo, ematologo/oncologo) è appropriato.

Bibliografia essenziale

- De Luca P. Medicina Clinica. Manuale pratico di Diagnostica e Terapia. Enea Ed, Milano, 2016, pp. 219-220.
- Dioguardi N et Al. Moderni aspetti di Semeiotica Medica. Società Editrice Universo, Roma, 2002, pp. 195-197.
- Gasbarrini G. Trattato di Medicina Interna. Verduci, Roma, 2011, pp. 209-216.
- Grifoni S. Medicina d'Urgenza. Metodologia Clinica. Piccin, Padova, 2015, pp. 1331-1336.
- Hayakawa K. et al. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012; 344 (4): 307-316.
- Hot A et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009; 169 (21): 2018-2023.
- Limper M et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010; 60 (6): 409-416.
- Mourad O et al. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163 (5): 545-551.
- Nuti R. Metodologia Clinica. Minerva Medica, Torino, 2002, pp. 51-56.
- Siegenthaler W. Diagnosi differenziale. UTET, Torino, 2010, pp. 110-199.
- Vanderschueren S et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163 (9): 1033-1041.
- Varghese GM et al. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ* 2010; 341: C5470.