

Lavori
originali

Original
articles

Incidenza di febbri di difficile diagnosi (FDD) osservate dall'1-90 all'8-98

Incidence of fever of difficult diagnosis observed from 1-90 to 8-98

Salvatore Sica, Stefano Avino, Gianfranco Glielmi, Sergio Rosario Cicero
Dipartimento di Malattie Infettive-Università Federico II*, Napoli

INTRODUZIONE

La Febbre di Origine Sconosciuta (F.U.O.) costituisce ancora oggi uno dei problemi più complessi, specie per il clinico infettivologo, dal momento che la maggior parte dei pazienti con febbri di lunga durata vengono ricoverati nei reparti di malattie infettive. La febbre infatti viene da sempre riconosciuta soprattutto come segno d'infezione, anche se varie altre eziologie possono essere chiamate in causa [1]. La definizione attualmente in uso e comunemente accettata dai vari autori è quella di Petersdorf e Beson [2], secondo i quali per FUO va intesa una malattia febbrile della durata di almeno tre settimane, con valori di temperatura corporea (TC) eccedenti i 38°C in più di una occasione e la cui causa rimanga indagnosticata dopo un ricovero di una settimana. Non sempre nei tempi dello studio dell'eziologia delle febbri si addivene alla diagnosi: molti i casi dubbi e di difficile diagnosi (FDD). Le FDD, in senso letterale, sono quelle con temperatura corporea maggiore di 38°C la cui diagnosi non deriva da un'accurata anamnesi ed esame obiettivo o dalle comuni tecniche di laboratorio, strumentali e di "imaging" [3].

Si conviene, generalmente, che più aumenta la durata della febbre più diminuiscono le probabilità di una eziologia infettiva.

Lo scopo del lavoro consiste nel valutare l'incidenza, la durata e l'eziologia di FDD in una casistica di febbri di origine oscura osservate presso il nostro Dipartimento di Malattie Infettive dall'1-90 all'8-98; inoltre, nel pieno rispetto del rapporto costo-beneficio delle indagini effettuate viene disegnato un iter diagnostico che agevola l'approccio alle febbri più intricate, facilitando, anzitutto, l'esclusione precoce delle forme *sine materia*.

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati, in parte retrospettivamente, 169 casi di F.U.O.; i pazienti mostravano un'età media di 45 anni (range 13-81), 96 di sesso maschile e 73 di sesso femminile, tutti anti-HIV negativi e con anamnesi negativa per viaggi all'estero negli ultimi tre anni e per recenti interventi chirurgici. Nella nostra casistica, tra i pazienti con FDD, sono stati compresi solo quelli con un lungo iter di accertamenti precedenti il ricovero malgrado i quali non si è pervenuti a diagnosi e nei quali gli episodi febbrili si perpetuavano nonostante diversi trattamenti combinati ex-adiuvantibus con antibiotici, FANS, steroidi e colchicina. I pazienti responders temporaneamente agli steroidi prima di giungere alla nostra osservazione e dei quali non fu definita la patologia sottostante, sono stati inclusi nello studio e riconsiderati clinicamente. Nello studio abbiamo incluso anche le febbricole (TC inferiore ai 38°C) diversamente valutate in base ai sintomi obiettivi concomitanti ed al comportamento degli indici di fase acuta. Tutti i pazienti hanno seguito un approccio diagnostico articolato in 4 fasi (Tabella 1): 1) Esami di screening; 2) Esami strumentali di "imaging"; 3) Esami invasivi; 4) Risposte a terapie ex-adiuvantibus. 10 pazienti sono risultati drop out dopo sei mesi di osservazione. In Tabella 2 sono descritte le potenzialità diagnostiche delle principali tecniche strumentali adoperate nel nostro iter di indagini.

RISULTATI

Dei 169 casi di F.U.O. osservati 60 (35.5%) sono risultate ad eziologia infettiva, 53 (31.36%) ad eziologia non infettiva, 6 (3.55%) indagnosticati e 50 di difficile diagnosi (FDD) (29.58%). Nel-

la Figura 1 è riportata la suddivisione percentuale delle categorie di diagnosi nella nostra casistica. Nella categoria delle FDD è interessante rilevare la distribuzione nelle tre fasce di età: al di sotto dei 30 anni dominano l'ipertermia abituale 10/50 (20%) e le febbri fittizie 3/50 (6%); tra

i 30 e 60 anni prevalgono le connettiviti 13/50 (26%); nei pazienti oltre i 60 anni la polimialgia reumatica/arterite di Horton, 12/50 (22%) e 6 febbri steroid-responders (SR)(12%). Fanno eccezione a tale categorizzazione anagrafica i tre casi di linfoma (6%), le due epatiti granuloma-

Tabella 1 - Iter diagnostico delle febbri di origine indeterminata, nei pazienti anti-HIV negativi.

<p><i>Anamnesi:</i> sintomi specifici? viaggi recenti? esposizione ad animali? pregresse punture di insetti? immunizzazioni attive recenti e/o richiami? pregresso intervento chirurgico? contatto con malati contagiosi? periodicità? assunzione di farmaci? rash transitori? alimenti sospetti? stile di vita a rischio (rapporti sessuali non protetti)? rischio occupazionale? ereditarietà?</p>
<p><i>Esame obiettivo:</i> documentazione di febbre e della curva termica; verifica del grado di sudorazione; esame generale con speciale attenzione alla cute, ai linfonodi, all'occhio (orbita, cornea, congiuntiva, retina, uvea) al cuore, ai polmoni, all'addome e alle articolazioni; ricerca ematomi criptici, del segno di Foget(a).</p>
<p><i>Esami di routine:</i> esame emocromocitometrico completo e differenziale, VES(b), quadro proteico elettroforetico, PCR, esami di funzionalità epatica e renale, esame chimico-fisico delle urine e del sedimento; trigliceridemia.</p>
<p><i>Esami mirati:</i> emocolture (almeno 6; per aerobi, anaerobi, micobatteri, funghi, virus), urinocolture (con eventuale PAR test), tampone faringeo e tonsillare, esame colturale e citologico dell'espettorato e di altri liquidi organici (es. liquor, liquido pleurico, etc.), se ottenibili, striscio periferico, proteinuria delle 24 ore, sierologia per brucellosi, salmonellosi, sifilide, malattia di Lyme, HIV; CMV; EBV, amebiasi; toxoplasmosi, clamidia; ANA; FR, TAS; Ca sierico, fosfatasi acida, CIC, C3, C4, CPK; markers tumorali: CEA, αFP, Ca125, Ca153, Ca199, ferritina, beta2 microglobulina, NSE, PSA; test funzionalità tiroidea più autoanticorpi; produzione di immagini: rx torace, rx seni nasali e paranasali, ecografia addome, ortopantomografia, ecocardiogramma; altri esami: test cutanei (PPD e controllo); ECG, aspirato midollare(?); visita ginecologica, ricerca sangue occulto nelle feci.</p>
<p><i>Approccio non invasivo per diagnosi sospetta:</i> TAC addome (ascessi o tumori addominali; ascessi epatici); TAC torace (tumori del polmone); TAC testa (linfoma, toxoplasmosi, ascesso); TAC total body; TAC spirale (neoplasie occulte); HRTAC. Radiogrammi: pielo-gramma endovenoso (alterazioni delle vie urinarie); strisci del midollo (osteomieliti); colangiografia retrograda (colangite). Endoscopia: apparato gastro-intestinale (morbo di Crohn); albero bronchiale (tumori bronchiali) più BAL e ricerca in PCR di agenti sospetti (dei quali esistono i primers), cistoscopia. Studi con radionuclidi: midollo (osteomieliti); ghiandola tiroide (tiroiditi); perfusione/ventilazione polmonare (emboli); tests immunologici.</p>
<p><i>Approccio invasivo per diagnosi sospetta:</i> biopsie midollare, linfonodale, epatica, gastrica (eco/tac guidate), rettale, transbronchiale, dell'arteria temporale (almeno 5 cm), fegato, lesioni cutanee, midollo, tumori. Puntura lombare. Cateterismo retrogrado delle vie biliari. Isterografia. Angiografia cardiaca. Mielografia. Linfografia B. Arteriografia periferica. Cavografia. Laparatomia. Laparoscopia.</p>
<p><i>Fallimento nello stabilire la diagnosi:</i> controllare il paziente ad intervalli regolari (se lo stato clinico non si deteriora rapidamente). Terapia empirica: farmaci antiinfiammatori non steroidei; corticosteroidi; colchicina; f.ci antitubercolari; antibiotici. (c)</p>

Note: (a) Condizioni in cui si riscontra il segno di Foget: febbre gialla, dengue, febbre Q, leptospirosi, legionellosi, psittacosi, infezioni da salmonella typhi, tularemia, brucellosi, infezioni da mycoplasmi, parotite, epatite infettiva, cuore d'atleta, cardiopatie, aumentata pressione endocranica, febbre simulata. (b) VES: l'associazione di VES molto aumentata (>100 lh) con piastrinopenia, secondo Wenstein è indice di sospetto per tubercolosi disseminata, neoplasie/linfomi o connettivite e, talora, l'endocardite subacuta. In corso di febbre la normalità degli indici di flogosi con presenza di alcuni segni costituzionali e l'età giovane è sospetto per l'ipertermia abituale (febbri benigne, Petersdof 1957, Gottpraid 1983). Casi aneddotici di linfoma hanno riportato una VES normale per oltre 5 anni dall'inizio della febbre. (c) Criteri ex-adiuvantibus: la risposta agli steroidi è una valutazione poco attendibile in quanto la maggior parte delle FUO risponde ad una dose media di corticosteroidi (prednisone 0.5-1mg/Kg). La mancata risposta deve far sospettare rapidamente una FMF od una amiloidosi. Si può ancora affermare che lo sfebbramento nelle connettiviti è drammatico, mentre nelle forme di altra natura, soprattutto infettive, ha un andamento più tardivo, ma si tratta di considerazione di massima che soffre di numerose eccezioni.

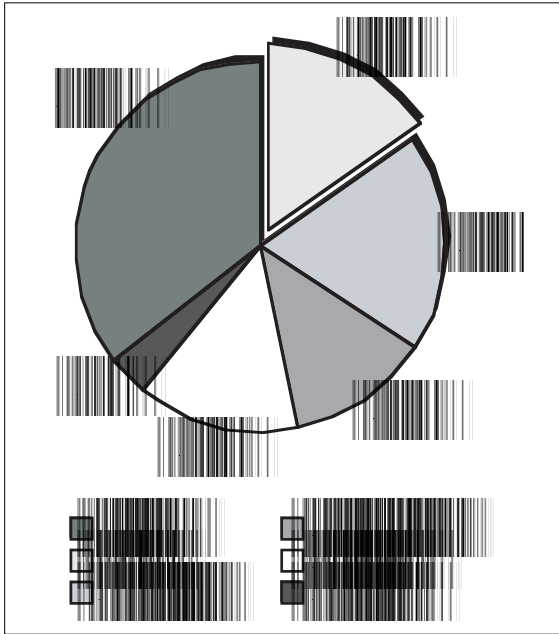


Figura 1 - Categorie di diagnosi della casistica (169 pazienti).

tose (4%) e due febbri-SR (4%) (Tabella 3). Dei pazienti con FDD 35/50 (70%) erano di sesso femminile, un risultato prevedibile dal momento che l'ipertermia abituale, il LES e la polimialgia reumatica prevalgono nelle donne; soltanto la panarterite nodosa è risultata esclusiva del sesso maschile (2/2). In tutte le patologie diagnosticate la febbre si è presentata ciclicamente, come sintomo isolato per alcuni mesi, resistendo ai più comuni trattamenti antibiotici. Le cause di FDD che hanno richiesto il maggiore tempo di studio (oltre i 12 mesi) sono risultate nell'ordine: le epatiti granulomatose (100%), le febbri fittizie (66%) e le febbri-SR (75%). Il tempo medio di latenza diagnostica, dall'inizio della sintomatologia alla definizione delle singole entità nosologiche, è riassunto in Tabella 4. Da sottolineare le caratteristiche dei pazienti con febbri-SR: essi (8 di età maggiore ai 60 anni) presentavano un aumento aspecifico degli indici di flogosi e malattia severa, assenza di una definita patologia, nonostante reiterate valutazioni cliniche e laboratoristiche, nessun reperto che orientava per la M. di Still dell'adulto, la patologia reumatica od altra collagenopatia, nessuna risposta a trattamenti antibiotici combinati e non, ad agenti antitubercolari o ad antimicotici ex-adiuvantibus, significativo miglioramento dei sintomi e dei segni con la terapia steroidea ed una prognosi a distanza relativamente buona. Non sono state individuate febbri iatrogene, ca-

si di febbre familiare mediterranea o attribuibili a malattia cronica intestinale.

DISCUSSIONE

Dal complesso dei dati della letteratura e delle nostre osservazioni si rileva che le FDD sono un evento non raro: l'incidenza del 29.58% (50/169) di tutte le FOU osservate, risulta superiore a quella delle principali casistiche. La frequenza delle febbri sine materia e delle connettiviti da un lato e quella delle forme indagnosticate dall'altro hanno rispettivamente rappresentato una cifra assoluta superiore ed inferiore rispetto a quelle indicate in Tabella 4, in cui è riassunta un'analisi comparativa delle esperienze internazionali più rilevanti dal 1952 al 1997 [4]. Sovrapponibili, invece, i dati riguardanti l'incidenza di febbri incluse nelle seguenti categorie: neoplasie (15.3%), malattie granulomatose (12.4%) e miscelanea (14.2%). La frequenza relativa delle diverse eziologie è funzione dell'età, della durata, della diversità degli ambienti in cui i dati sono stati raccolti e riguarda in genere il tipo di ospedale o di reparto, fattori economici o razziali e fattori geografici.

Le forme di difficile identificazione (FDD) sono state identificate in patologie che si presentano con aspetto insolito per la precocità della febbre rispetto al resto della sintomatologia o per l'assenza di segni rilevatori [5] che usualmente orientano l'iter diagnostico. Le febbri che spesso rimangono insolite appartengono a 4 condizioni: 1) Le febbri fittizie e le ipertermie abituali; 2) Le connettiviti sistemiche, per la maggior parte LES ANA negativi (4/7) per lungo tempo [6]; 3) La polimialgia reumatica [7, 8]; 4) Le febbri-SR. Quest'ultima categoria, essendo stata solo recentemente definita, non ha consentito confronti con i dati della letteratura internazionale, ma è verosimile che la maggior parte dei casi siano stati inclusi dagli AA nelle forme cosiddette "indagnosticate" nelle casistiche antecedenti al 1996. Dei pazienti con FDD 35/50 (70%) sono risultate di sesso femminile (poco più del 50% di tutti i casi di FOU osservati) fatto giustificabile dalla natura delle patologie diagnostiche: LES, polimialgia reumatica, ipertermia abituale.

Un articolato work up diagnostico (Tabella 1), intervallato da fasi libere da indagini, ha consentito in un tempo variabile da un minimo di due mesi ad un massimo di 49 mesi (Tabella 3), di giungere alla soluzione del problema: nel 44% dei casi la latenza diagnostica ha superato i 6

Tabella 2 - Potenzialità diagnostiche delle principali tecniche strumentali.

<p><i>Ecografia precoce:</i> la sua efficacia diagnostica paragonata ai metodi più classici utilizzati nello studio della FUO, quali la scintigrafia con gallio o la TC, rivela una sensibilità diagnostica pari al 91%, contro il 65% o 99% delle altre due tecniche. Solo nel quadro assai particolare delle febbri post-operatorie la TC rivela una certa superiorità rispetto all'US sia in campo diagnostico sia come guida al drenaggio percutaneo. Inoltre la validità diagnostica della TC e degli US nello studio delle stazioni linfoghiandolari dell'addome alto è sovrapponibile. Il limite rispetto alla linfografia riguarda solo le dimensioni dei linfonodi detectabili, ma per contro la linfografia è gravata dal limite di visualizzare solo le catene gangliari iliache o lomboaortiche. Inoltre tumori a localizzazione renale ed epatica, raramente responsabili di FUO possono essere correttamente diagnosticati dagli US.</p>
<p><i>TC addome in fase precoce:</i> secondo alcuni AA solo nel 25% dei casi consente una diagnosi rapida. Nella nostra casistica di pazienti con FUO si è rivelata decisiva solo nel 15% essendo minori i casi di ascessi intra-addominali. Indubbi i vantaggi: diminuisce l'impiego di metodiche invasive, riduce i tempi di ospedalizzazione, riduce i falsi positivi e negativi, diminuisce le complicanze delle esplorazioni classiche. È la metodica più efficace per lo studio dello spazio retroperitoneale.</p>
<p><i>TC total body:</i> diminuisce il numero dei falsi positivi alla scintigrafia.</p>
<p><i>Uso dei radionuclidi:</i> evidenzianti gli epifenomeni su base infiammatoria indotti dagli agenti eziologici può consentire l'esplorazione dei "santuari" di difficile studio come lo spazio retroperitoneale e subfrenico, la pelvi e gli organi addominali; la s. con GA 67 citrato è soggetta a molti risultati falsi positivi o negativi, pertanto, tranne che negli HIV-positivi, è stata abbandonata; la s. con leucociti marcati con Indio può essere più attendibile nella diagnosi di ascessi addominali. Risultati migliori sia in termini di sensibilità che di specificità sono ottenibili con l'impiego di polimorfonucleati autologhi marcati sia in vitro che direttamente con l'impiego di anticorpi monoclonali marcati con Tc 99 o I 123: questi consentono un maggiore rapporto focolaio/tessuti normali. S. ossea: l'uso del Tc 99 ha il duplice vantaggio di essere molto penetrante e poco ionizzante. S. renale con diuretico mercuriale marcato (HG²⁰³). S. polmonare: uso di gallio 67. S. epatica e polmonare per dirimere un ascesso subfrenico; non indicata nello studio delle patologie granulomatose epatiche poiché risulta scarsamente sensibile.</p>
<p><i>Prelievo biotipico:</i> è giustificato solo quando vi siano criteri di orientamento su un determinato organo; la tecnica delle biopsie multiple alla cieca non ci convince, mentre può essere giustificata una biopsia epatica (varie cause di granulomatosi) o renale (tubercolosi, PAN, etc.) quando già altri mezzi diagnostici hanno fallito, in soggetti con febbre elevata ed interessamento delle condizioni generali.</p>
<p><i>Laparotomia esplorativa:</i> era largamente diffusa prima dell'introduzione delle nuove tecniche di immagine (Keller e Williams 1965). Conserva ancor oggi la sua validità (assai più dei prelievi ciechi) in pazienti in cui le condizioni vanno scadendo in assenza di dati che permettono un orientamento terapeutico: possono essere così evidenziati processi come i linfomi retroperitoneali, l'ascesso subfrenico o della pelvi, la TBC d'organo, la malattia infiammatoria pelvica, altrimenti non diagnosticabili. Nel caso clinico numero 13 anche il ricorso a questa procedura, in due momenti diversi, non è stato risolutivo.</p>

mesi (Tabella 4) di studio; soltanto un caso (n. 43) (meglio etichettato nella Tabella 3) di comorbidità febbrile caratterizzato dall'associazione di epatite granulomatosa da micobatteri atipici, sarcoma di Kaposi, linfocitopenia idiopatica ha presentato un'eziologia infettiva; dato, questo, da sottolineare se lo si confronta con i risultati di una analisi di 347 casi, studiati dal 1961 al 1977 al National Institute of Health, nei quali la febbre, indefinita nel 75% per oltre un anno, ha trovato una causa infettiva nel 6% dei casi e su un numero di pazienti di gran lunga superiore al nostro (Tabella 6). Inoltre si precisa che questo ha rappresentato l'unico caso di FDD a doppia eziologia. In altre casistiche la ricorrenza di questa condizione è segnalata con maggiore fre-

quenza: Govach ha documentato una comorbidità febbrile fino al 26% dei pazienti con FDD, tutti anti-HIV negativi. Da una metanalisi che ha esaminato l'incidenza di cause di FUO in pazienti adulti, nei quali la febbre persiste da oltre un anno senza addivenire alla diagnosi si è rilevato che in un terzo dei casi l'eziologia rimane indefinita; in un 13% dei casi si è diagnosticata un'epatite granulomatosa idiopatica, in circa un caso su dieci una neoplasia [9], una febbre simulata, o una connettivite; in un 8% dei casi un'infezione, in meno di un caso su 20 una febbre mediterranea familiare ed infine diverse eziologie più rare. Nel nostro studio, in larga parte retrospettivo, si evidenziano quattro particolarità:

Tabella 3 - Rappresentazione delle caratteristiche dei pazienti con F.D.D. dalla nostra osservazione alla diagnosi definitiva

<i>N. pz</i>	<i>età</i>	<i> sesso</i>	<i>diagnosi presunta</i>	<i>flogosi</i>	<i>diagnosi accertata</i>	<i>latenza diagnostica (a)</i>
1	13	f	febbricola post-virale	assente	ipertermia abituale	7
2	14	f	connettivite	assente	ipertermia abituale	15
3	15	f	febbre reumatica	assente	ipertermia abituale	14
4	18	f	glomerulonefrite	presente	les	15
5	18	f	febbricola/ tonsillite	assente	ipertermia abituale	5
6	19	f	F.D.D.	assente	febbre fittizia	17
7	20	m	F.D.D.	assente	febbre fittizia	15
8	20	f	febbricola	assente	ipertermia abituale	10
9	21	f	ipertiroidismo	assente	ipertermia abituale	20
10	21	f	febbre reumatica	assente	febbre fittizia	4
11	23	m	febbre da farmaci	assente	ipertermia abituale	5
12	24	f	connettivite	assente	ipertermia abituale	8
13	24	m	linfoma	presente	granulomatosi sistemica idiopatica	49
14	25	f	F.D.D.	assente	ipertermia abituale	10
15	27	f	febbre ricorrente	assente	ipertermia abituale	7
16	29	f	F.D.D.	presente	linfoma	4
17	30	f	F.D.D.	assente	les(b)	8
18	33	m	Wegener	presente	s. Churg. Strauss(c)	6
19	33	m	vasculite	presente	morbo di Still(d)	12
20	34	m	glomerulonefrite	presente	g. di Wegener(e)	10
21	34	f	connettivite	presente	les	10
22	36	f	F.D.D.	presente	les	7
23	38	f	malattia linfoproliferativa	presente	febbre steroid responder(f)	10
24	41	f	febbricola, microematuria	presente	les	5
25	42	m	connettivite	presente	panarterite nodosa(g)	

continua tabella 3 →

- 1) entrambe le epatiti granulomatose sono state diagnosticate oltre i 12 mesi di studio (intervallati da fasi alterne di osservazione dopo esito negativo del work up diagnostico delle F.U.O., includente anche procedure di tipo invasivo);
- 2) l'eziologia infettiva, nell'ambito delle FDD, è risultata pressoché nulla, così come non è stata mai rilevata la febbre da farmaci, la febbre familiare mediterranea e quella ascrivibile a malattie croniche intestinali;
- 3) una netta stratificazione dell'eziologia per età;
- 4) il numero rilevante di febbri-SR.

In conclusione la nostra esperienza ci suggerisce, ai fini di un iniziale orientamento diagnostico, di valutare pochi elementi: età, precedenti chirurgici, quadro generale del paziente, comportamento della VES e delle proteine di fase acuta [10, 11]. Infatti nella diagnostica differenziale

delle FDD è consigliabile considerare la patologia che più frequentemente si verifica in determinate fasce di età: una FDD senza rilievi obiettivi nell'anziano, ma con VES>100 alla prima ora, deve far anzitutto pensare alla polimialgia reumatica e condurre ad una serie di accertamenti e misure terapeutiche in grado di convalidare la diagnosi. Negli adulti di giovane età (tra i 15 ed i 30 anni nella nostra casistica) allorché alla febbre non si accompagnino evidenti segni obiettivi e gli indici di fase acuta risultino nella norma, è ipotizzabile con una certa verosimiglianza una condizione di febbre fittizia o di ipertermia abituale, termine, quest'ultimo, che indica una situazione priva di ogni pericolosità, ma fortemente angosciante per le famiglie e spesso di difficile soluzione psicologica. Le condizioni generali del paziente, poi, sono un

→ segue tabella 3

N. pz	età	sesso	diagnosi presunta	flogosi	diagnosi accertata	latenza diagnostica (a)
26	44	f	F.D.D.	presente	linfoma	2
27	48	m	F.D.D.	presente	panarterite nodosa	7
28	48	f	glomerulonefrite	presente	les	9
29	54	f	linfoma	presente	les	7
30	57	f	F.D.D.	presente	connettivite N.D.D.	9
31	60	f	artromialge	presente	polimialgia reumatica(h)	5
32	60	m	connettivite	presente	febbre steroid responder	14
33	61	f	linfoma	presente	febbre steroid responder	17
34	61	f	linfoma	presente	febbre steroid responder	11
35	62	f	F.D.D.	presente	polimialgia reumatica	7
36	64	m	febbre paraneoplastica	presente	polimialgia/Norton	10
37	64	f	linfoma	-	febbre steroid responder	17
38	64	m	febbre paraneoplastica	presente	febbre steroid responder	19
39	65	f	poliartrite, cefalea	presente	polimialgia/Norton	6
40	67	f	flebite, eritema nodoso	presente	poliamialgia reumatica	4
41	68	f	arterite Horton	presente	polimialgia/Norton	8
42	69	m	F.D.D.	presente	polimialgia reumatica	3
43	70	f	brucellosi d'organo	presente	E. G. (i) micobatterica sarcoma di Kaposi	13
44	70	f	F.D.D.	presente	febbre steroid responder	15
45	71	m	mononucleosi	presente	febbre steroid responder	16
46	71	f	connettivite	presente	polimialgia/Horton	9
47	71	m	F.D.D.	presente	polimialgia reumatica	4
48	71	m	F.D.D.	presente	linfoma non Hodgkin	10
49	80	f	F.D.D.	presente	polimialgia reumatica	4
50	81	f	poliartrite	presente	polimialgia/Horton	4

(a) La durata (mesi) è riferita al tempo intercorso dall'inizio della sintomatologia febbrile alla nostra osservazione. (b) Criteri ARA 1982; (c) Criteri ARA 1990; (d) Criteri M.F. Konn, M. Delaire 1987; (e) Criteri ARA 1990; (f) Criterio ex-adiuvantibus; (g) Criteri ACR 1990; (h) Criteri ACR 1990; (i) E.G.: epatite granulomatosa.

Tabella 4 - Latenza diagnostica delle F.D.D. prima della nostra osservazione in rapporto alla patologia diagnostica.

Diagnosi definitiva	F.D.D.	<di 6 mesi	>di 6 mesi <di 12 mesi	>di 12 mesi
Ipertermia abituale	10	2/10	5/10	3/10
Febbre fittizia	3	1/3	0/3	2/3
Linfoma	3	2/3	1/3	0/3
Les	7	1/7	5/7	1/7
S. Churg-Strauss	1	0/1	1/1	0/1
G. Wegener	1	0/1	0/1	1/1
M. Still	1	0/1	0/1	1/1
Panarterite nodosa	2	1/2	1/2	0/2
Connettivite indifferenziata	1	0/1	1/1	0/1
Polimialgia Horton	11	6/11	5/11	0/11
Epatiti granulomatose	2	0/2	0/2	2/2
Febbri steroid-responder	8	0/8	2/8	6/8
Totale	50	13/50 (26%)	21/50 (44%)	16/50 (30%)

Tabella 5 - Cause di febbre di origine sconosciuta in 5 casistiche elaborate in diversi Istituti di Malattie Infettive dal 1952 al 1997.

<i>Categoria di malattia</i>	<i>Petersdorf e Beson (100 pz. 1952-1957)</i>	<i>Howard e coll (100 pz. 1969-1976)</i>	<i>Larson e coll. (105 pz. 1970-1980)</i>	<i>Knockaert e coll. (199 pz. 1980-1989)</i>	<i>Sica e coll. (169 pz. 1990-1997)</i>
Infezioni	36 (36%)	37 (37%)	32 (30.5%)	45 (22.6%)	60 (35.5%)
tubercolosi	11	3	5	10	7
ascesso addominale	4	9	8	4	5
epatobiliare	7	7	4	1	4
endocardite	5	9	0	3	4
delle vie urinarie	3	4	3	1	3
da CMV	0	0	4	8	2
altre	6	5	8	18	35
Tumori	19 (19%)	31 (31%)	33 (31.4%)	14 (7.0%)	26 (15.3%)
linfoma	6	20	11	2	12
leucemia	2	3	5	4	3
tumori solidi	9	8	6	7	12
altre	2	0	11	1	5
Connettiviti	13 (13%)	13 (13%)	8 (7.6%)	21 (10.6%)	32 (18.9%)
artrite reumatoide					
giovanile	2	1	4	6	4
vasculite sistemica	0	5	1	6	2
lupus eritematoso	5	3	0	1	11
febbre reumatica	6	0	1	0	2
altre	0	4	2	8	13
Malattie granulomatose	6 (6%)	7 (7%)	9 (8.6%)	28 (14.1%)	21 (12.4%)
epatite granulomatosa	2	0	4	3	2
morbo di Crohn	0	4	2	4	3
sarcoidosi	2	0	2	4	3
arterite a cellule giganti	2	3	1	17	13
Miscellanea	19 (19%)	7 (7%)	10 (9.5%)	43 (21.6%)	24 (14.2%)
febbre fittizia	3	0	3	7	3
ipertermia abituale	5	0	0	2	10
embolia polmonare	3	0	1	5	0
febbre da farmaci	0	2	0	6	0
altro	8	5	6	23	11
Non diagnosticate	7 (7%)	5 (5%)	13 (12.4%)	48 (24.1%)	6 (3.5%)

elemento importante per la diagnosi. I sintomi di accompagnamento della febbre, la sudorazione profusa, il calo ponderale, la modificazione della cenestesi, separano le forme che obbligano ad ogni possibile approfondimento da quelle che permettono, con ragionevole fiducia, una prognosi favorevole. Le prime sono legate, quasi senza eccezione, ai linfomi, alle neoplasie ed alle forme ascessuali profonde: la laparotomia esplorativa può essere, in questi casi, l'unica strategia per la conferma o la smentita di un sospet-

to diagnostico (paziente n. 24). Le seconde sono caratterizzate da un andamento capriccioso, che si protrae anche per anni o si manifestano in associazione di eventi ciclici o particolari (stress, cicli mestruali, etc.) e sono sì bene tollerate da consentire al paziente un'attività pressoché normale, malgrado la temporanea invalidità in occasione delle puntate febbrili più elevate. Questi dati e la buona tolleranza della febbre contrastano nettamente con il quadro delle forme simulate descritte dal paziente come invalidanti.

Tabella 6 - Febbre prolungata di origine sconosciuta(a).

Categorie di malattia	% dei casi
Non febbre (b)	27
FUO	19
Miscellanea	13
Fittizia	9
Epatite granulomatosa	8
Neoplasia	7
Malattia di Still	6
Infezioni	6
Malattia collagene-vascolare	4
Febbre familiare mediterranea	3

(a) Valutazione di 347 casi studiati dal 1961 al 1977 al National Institute of Health. La febbre fu presente per più di un anno nel 75% dei casi (media=4 anni). (b) Comprende pazienti con esagerato ritmo circadiano della temperatura.

(pazienti n. 6, 7, 10). Fondamentale è risultato inoltre il contributo dei reumatologi e degli immunologi per il riconoscimento nosografico delle connettiviti a decorso atipico. I diversi tipi di vasculite presentano, come comune denominatore, la mancanza di segni distintivi in assenza della biopsia. Le vasculiti possono essere distrettuali e dare un quadro generale di iperpiressia e scadimento delle condizioni generali. Un utile criterio che abbiamo adottato, valido anche per le connettiviti atipiche, è l'attenta ricerca anamnestica ed obiettiva di manifestazioni cutanee, anche fugaci, da sottoporre ogni qual volta possibile alla biopsia: evento che nella nostra casistica si è verificato in 5/7 casi di LES, in 2/2 casi di panartrite nodosa e nel singolo caso di

granulomatosi di Wegener (n. 20) (in questo caso è stata praticata anche una biopsia renale). La lunga latenza diagnostica dei casi di LES può dipendere da diversi fattori: 1) una lunga storia di febbre, anticipatoria di altre stimate cliniche e laboratoristiche; 2) la possibilità remota di un LES ANA negativo che in letteratura è percentualmente quantizzato nella misura del 5%, nella nostra esperienza 47 erano inizialmente ANA negativi, mentre negli altri 3 casi di LES ANA positivi, affetti da epatite cronica attiva HCV correlata e senza nessun segno obiettivo di patologia autoimmune, la positività degli ANA è stata ritenuta a lungo un segno aspecifico di disreattività; 3) in soggetti ANA positivi anti-DNA nativo negativo e con scadimento delle condizioni generali la diagnosi differenziale va posta con i linfomi indipendentemente dall'età. L'elemento dirimente (caso n. 16) più importante è rappresentato, in mancanza di linfonodi biopsizzabili, dalla biopsia midollare.

Nei casi sfuggiti alla diagnosi definitiva non è da escludere la rarità nosografica strettamente correlata ai nostri limiti culturali ed alla popolazione controllata, nonché al tempo richiesto per escludere le patologie più comuni. Riteniamo, infine, che le FDD rappresentino uno degli aspetti più affascinanti della medicina. La loro valutazione ed il loro riconoscimento costituiscono un processo che richiede attenzione, conoscenza e spirito critico, oltre che un approccio multidisciplinare. Se vi può essere un esempio della necessità di una visione generale e non frammentaria e specialistica del malato, questo è certamente il capitolo che abbiamo affrontato.

Key words: FUO, FDD.

RIASSUNTO

Scopo: si è valutata l'incidenza, la durata e l'eziologia delle febbri di difficile diagnosi (FDD) in una casistica di 169 febbri di origine oscura (FUO) osservata dall'1-90 all'8-98.

Materiali e metodi: sono stati utilizzati criteri diagnostici generali ed orientativi per alcune patologie, la cui adozione si è rivelata particolarmente utile anche nella distinzione tra febbri infettive e non. Solo in ultima istanza si è ricorsi a trattamenti ex-adjuvantibus.

Risultati: le FDD hanno presentato un'incidenza del 29.58%. Quattro le categorie principali identificate dopo un articolato work up diagnostico:

- 1) Febbri fittizie ed ipertermie abituali;
- 2) Connettiviti sistemiche con quadri clinici atipici;
- 3) Polimialgia reumatica;
- 4) Febbri steroid-responders.

Conclusioni: le FDD sono un evento non raro ma di enigmatica risoluzione; spesso rimangono insolute.

La nostra esperienza ci suggerisce di valutare pochi elementi, anzitutto per dirimere febbri organiche da forme sine materia: età, precedenti chirurgici, quadro generale del paziente ed indici di flogosi aspecifica.

SUMMARY

Design: We evaluated incidence, period and etiology of the fever of difficult diagnosis (FDD) among 169 cases of fever of unknown origin (FUO) observed from 1-90 to 8-98.

Materials and methods: we used the general and orientative diagnostic criteria useful for identifying some pathologies and also for distinguishing between infectious and non infectious fevers. Only as last attempt to solve the problem did we adopt ex-adjuvantibus treatments.

Results: FDD incidence was 29.58%; we identified four main categories after detailed diagnostic work up:

- 1) Fictitious fevers and abital hyperthermia;
- 2) Systemic vasculitis with atypical clinical features;
- 3) Rheumatic polymyalgia;
- 4) Steroid-responder fevers.

Conclusion: FDD is not a rare event, but of complicated resolution, some remaining unsolved. Our experience suggests that we consider only a few elements at first to distinguish organic from sine materia fevers: age, history of recent surgery, general clinical picture and aspecific indexes of inflammation.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Klatskin G., Yesner R. Hepatic manifestations of sarcoidosis and other granulomatous disease: a study based on histological examination of tissue obtained by needle biopsy of the liver. *Yale J. Biol. Med.* 23, 207-243, 1951.
- [2] Ogea Garcia J.L., Perez Jemenez F., Jemenez Alonso J. et al. Fever of unknown origin having a newplastic etiology. *Rev. Exp. Oncol.* 31, 75-77, 1984.
- [3] Zanussi C, Hu C. Febbri di origine non infettiva di difficile diagnosi. *G. Mal. Inf. e Par.* 43, 672-683, 1991.
- [4] Petersdof RG. How it has changed in 20 years. *Hosp. Pract.* 841, 20, 1985.
- [5] Opel T.W. The differential diagnosis of fevers. *Med. Clin. North*, 38, 80-81, 1984.
- [6] Milligan D.W., Chang J.G. Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Hacta haematol.*, 64, 109-110, 1980.
- [7] Calamia K.T., Hunder G.G. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 24, 1414, 1981.
- [8] Fauci S. Vasculitis in: *Clinical Immunology*. C.W. Parker (ed) 1980 pp. 475-519 Philadelphia.
- [9] Speck E.L. Febbre ad eziologia ignota. *Manuale di malattie infettive di Reese R.E., Douglas G.R.* (ed) 1988, pp. 123-126, New York.
- [10] Sica S. Ciarallo M., Viglietti R., Avino S., Esposito G., Esposito G.. Particolare andamento degli indici di flogosi a diversa cinetica in 27 casi di febbri di difficile diagnosi. *Ant. Med. Ital.* 17, 1477-1479, 1997.
- [11] Mellors J.W., Horowitz R.I. Harwey M.R et al. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch. Intern. Med.* 147, 666-669, 1987.