



CASE REPORT: UNA STRANA FEBBRE SENZA SEGNI DI LOCALIZZAZIONE

Matteo Castagno¹, Sara Zanetta¹, Daniela Marinello¹, Gianni Bona^{1,2,3}

¹ Division of Pediatrics, Department of Health Sciences, University of Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italy;

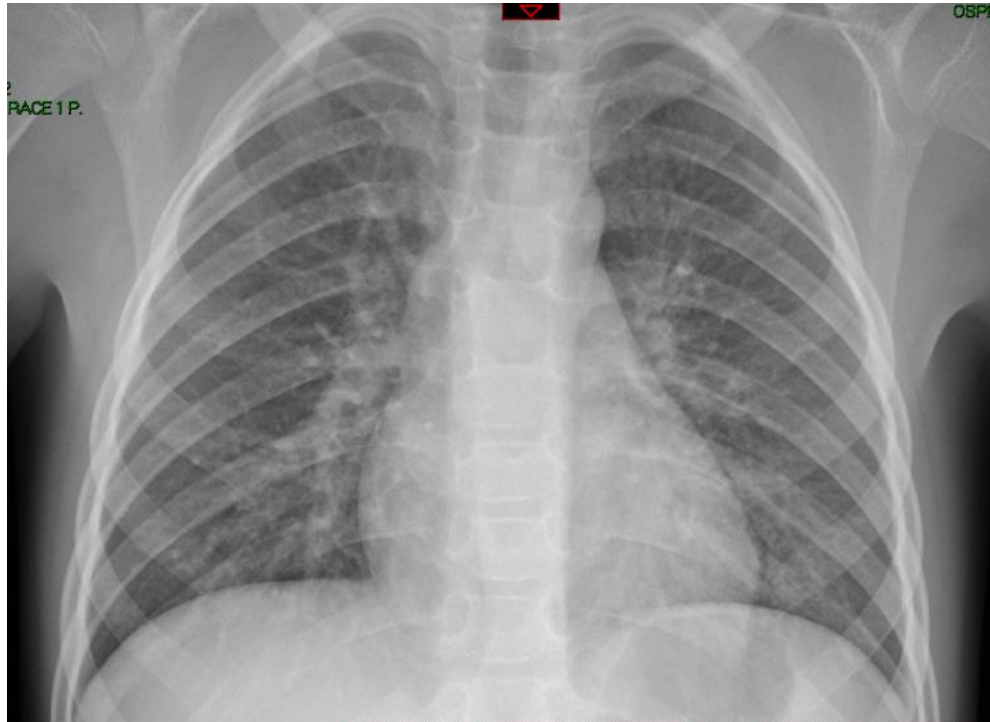
² Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases (IRCAD), University of Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italy;

³ Interdisciplinary Center for Obesity Study (ICOS), University of Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italy.

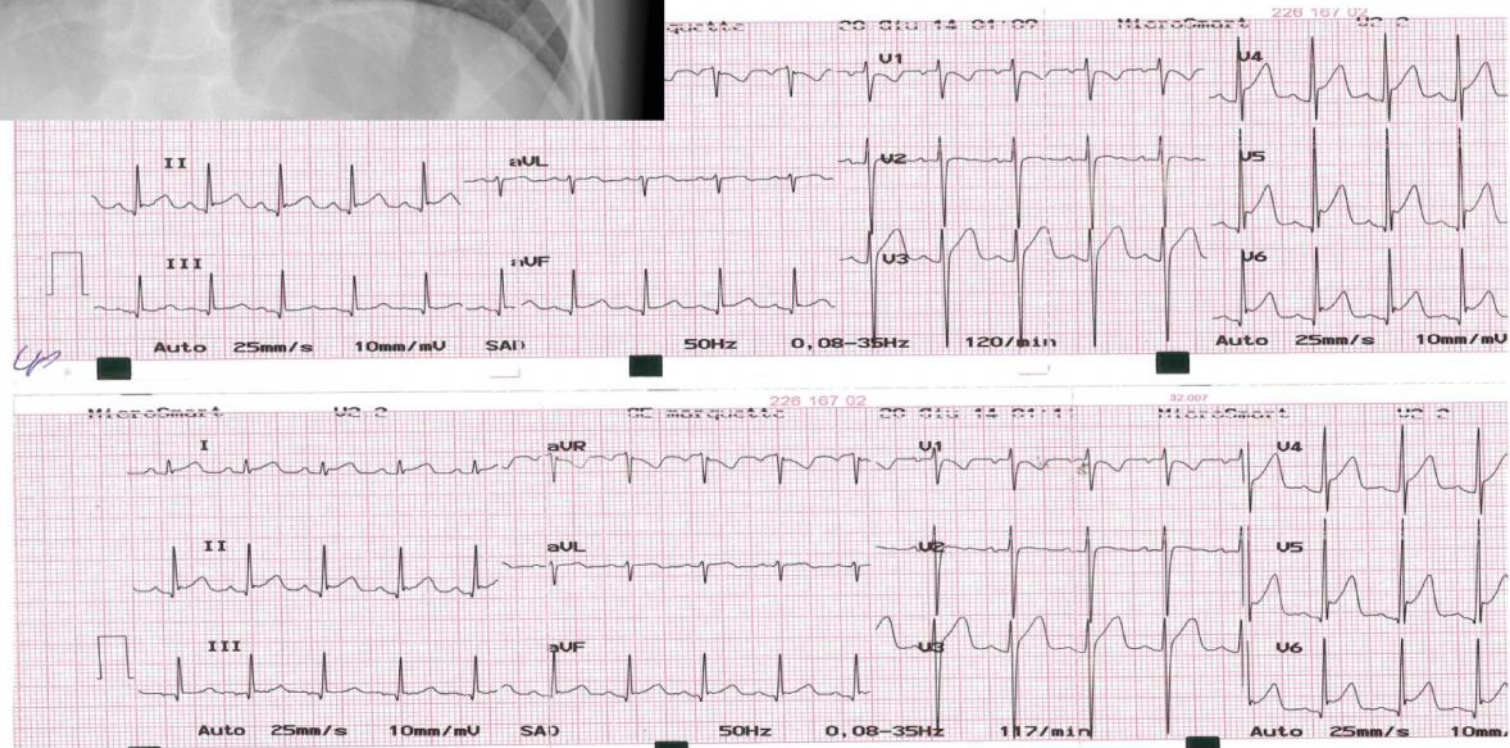
Case (1/3)

N. è un bambino di **7 anni** inviato dal pediatra curante per febbre da quattro giorni resistente alla terapia antibiotica e steroidea, associata ad algie muscolari diffuse, astenia, inappetenza e algie durante il passaggio da clinostatismo ad ortostatismo.

- Gli esami di laboratorio eseguiti in urgenza evidenziano spiccata **leucocitosi neutrofila** (globuli bianchi 28.660/ μ L, N 91,2%), **elevazione degli indici di flogosi** (PCR 20,7mg/dL; vn<1), **rialzo delle transaminasi** (GOT 62U/L; GPT 48U/L) ed **elevazione degli enzimi cardiaci** (troponina 1,05ng/mL).
- All'RX del torace si apprezza sospetto focoloiaio dx
- L'ECG mostra un **sopraslivellamento diffuso del tratto ST**
- Ecocardiogramma che mostra **contrattilità ventricolare globalmente ridotta e minimo versamento pericardico.**



RX torace: riduzione della diafania parenchimale in sede paracardiaca destra; cavità pleuriche libere da versamento.



Case (2/3)

- Nei giorni successivi le puntate febbrili proseguono con **andamento intermittente-remittente**.

Vengono eseguite emocolture seriate, sierologie per EBV, CMV, parvovirus B19, micoplasma, rickettsie, borrelia, echovirus, coxachievirus, tifo e brucellosi, ricerca degli antigeni urinari per streptococco e legionella, rachicentesi ed ecografia addominale (**tutti negativi**).

- In sesta giornata compare un esantema scarlattiniforme e peggiorano le algie diffuse, localizzandosi soprattutto al rachide con difficoltà ai movimenti del collo e del tronco.

Esegue pertanto esami dell'autoimmunità (**tutti negativi**).

- In considerazione del quadro clinico si pone sospetto diagnostico di **artrite idiopatica giovanile (AIG) ad esordio sistemico** e si avvia terapia con Ibuprofene in settima giornata.

Case (3/3)

- In nona giornata si assiste ad un **peggioramento delle condizioni generali**, con puntate febbrili fino a 41°C e peggioramento delle algie. Si effettuano esami ematici di controllo che evidenziano persistenza della leucocitosi neutrofila, **incremento di oltre 10 volte dei valori di transaminasi (GOT 648U/L; GPT 638U/L)**, **livelli estremamente elevati di ferritina (>16.500 ng/mL)**, **modico rialzo dei trigliceridi**, **livelli indosabili di HDL (<15mg/dL)** ed **allungamento di PT ed aPTT**.
- Il giorno successivo comparsa di sopore, sebbene risvegliabile, per cui sono stati eseguiti EEG (con riscontro di sofferenza cerebrale diffusa) e visita NPI (che ha riscontrato la presenza di segni piramidali prevalentemente a sinistra). È stata posta diagnosi di **attivazione macrofagica**. È stata eseguita RM che è risultata essere di norma, quindi è stata intrapresa terapia con boli di Metilprednisolone e.v. per 3 giorni, poi Prednisone e dopo 20 giorni di ricovero si dimette a domicilio.

Discussion (1/3)

- Questo caso rappresenta, almeno inizialmente, un buon modello di **febbre senza segni di localizzazione**, un argomento che il Pediatra si trova a gestire quotidianamente nell'attività clinica.
- Giunti ad una settimana di ricovero, si può quindi parlare di **FUO** (Fever of Unknown Origin), ovvero di una febbre superiore ai 38,3°C in molteplici occasioni e che duri da almeno 3 settimane se il paziente non è ospedalizzato, e da almeno 1 settimana se è studiato in ospedale (*Lohr, Clin. Pediatr. 1977*).
- Le cause di FUO hanno, nel bambino, una diversa incidenza rispetto all'adulto: in particolare sono nel 52,3% cause infettive, nell'11,5% cause reumatologiche, solo nel 5% cause neoplastiche e nel 21,8% cause non diagnosticate.

Discussion (2/3)

Per effettuare diagnosi di *AIG* sistemica infatti sono stati validati nell'adulto i **criteri di Yamaguchi (1992)**, ovvero devono essere soddisfatti 5 criteri, di cui almeno 3 maggiori.

Criteri di Yamaguchi per **Malattia di Still (1992)**:
devono essere soddisfatti 5 criteri, di cui almeno 3 maggiori.

CRITERI MAGGIORI:

- artralgie >2 settimane
- febbre intermittente >39°C da >1 settimana,
- esantema cutaneo,
- leucocitosi neutrofila (>10.000/mm³ e >80% neutri)

CRITERI MINORI:

- Negatività per ANA e FR
- Incremento delle transaminasi
- Splénomegalia e/o linfadenomegalia
- Faringodinia asettica

Possono essere utilizzati i criteri dell'adulto al bambino?

S Kumar, DS Kunhiraman and L Rajam. Application of the Yumaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). Pediatric Rheumatology 2012;10:40.

Discussion (3/3)

Nel caso di N. l'AIG sistemica si è complicata con una **sindrome da attivazione macrofagica (MAS)**, che è una complicanza potenzialmente mortale e che può verificarsi in qualsiasi momento durante il decorso della malattia, scatenata da vari trigger, tra i quali anche farmaci.

Criteri Diagnostici (almeno 5)	
Febbre	> 38.5°C da almeno 7 giorni
Splenomegalia	> 3 cm dal margine costale
Citopenia	colpisce almeno 2 linee cellulari (Hb < 9 g/dl, PLT < 100000/uL, N < 1000/uL)
Ipertrigliceridemia	≥ 180 mg/dl (a digiuno) or ≥3 DS
Ipofibrinogenemia	≤ 150 mg/dl o ≤ 3DS
Emofagocitosi	nel midollo osseo, milza o linfonodi, senza evidenza di malignità
Assenza o bassa attività NK	
Iperferritinemia	≥ 500 ug/L
Elevati livelli di siero sCD25 (IL-2R)	≥ 2400 U/L

Conclusion



- 1- Non tutte le SIRS sono sepsi!
- 2- Ovviamente prima si pensa alle cause più comuni, poi a quelle più rare (principio della zebra)!
- 3- Ma quando ci sono "tante cose", pensa a qualcosa che le spieghi tutte!
- 4- E se qualcosa ancora non torna, pensa ad una MAS!

Grazie per l'attenzione!!



Foto Andrea Cherchi