

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Febbre di origine sconosciuta

Nel 1961 Petersdorf e Beeson definirono la febbre di origine sconosciuta (FUO) come temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ per almeno tre settimane senza diagnosi, nonostante una settimana di indagini ospedaliere. Con l'evoluzione dell'erogazione dell'assistenza sanitaria ambulatoriale, la durata delle indagini è stata abbreviata a 3 giorni di degenza o almeno 3 visite ambulatoriali.

La FUO non è un fenomeno biologicamente uniforme, ma piuttosto una manifestazione comune di molteplici e disparati processi patologici. Diverse classificazioni si basano sullo stato immunitario dell'ospite, indipendentemente dal fatto che il paziente sia ricoverato e abbia una storia di viaggi. Le definizioni più recenti si basano generalmente su una combinazione di tempo e minimi criteri diagnostici, ma non esiste un accordo universale su un limite di tempo preciso o sui criteri diagnostici. Rimane utile includere nella definizione di FUO la durata della febbre, per evitare l'uso del termine per condizioni febbrili auto-limitanti, ma quanto debba estendersi tale durata (2 settimane o altro periodo) è ancora oggetto di dibattito tra gli esperti. Al di là della durata, le caratteristiche principali della febbre sono:

- l'assenza di una causa identificata, nonostante una serie di indagini sia in ambiente ospedaliero che ambulatoriale;
- la persistenza per un periodo di tempo sufficiente a escludere febbri auto-limitanti.

I medici che si prendono cura dei pazienti febbrili dovrebbero approcciare il problema non attraverso algoritmi rigidi e arbitrari, ma piuttosto attraverso una valutazione ponderata e critica della durata dello stato febbrile e della serie di indagini eseguite.

Prima di considerare un paziente come affetto da FUO, andrebbero avviate indagini di minima, che possono variare in base a fattori epidemiologici, all'ospite, alle risorse e ad altri fattori. Gli esami possono essere eseguiti non simultaneamente ma piuttosto in sequenza.

Algoritmo per la valutazione iniziale delle FUO

Anamnesi dettagliata ed esame obiettivo, con particolare attenzione a cute, articolazioni, linfonodi, farmaci (compresi gli antibiotici), viaggi, esposizione ad alimenti (ad es. latte non pastorizzato) e animali

↓
Confermare la febbre e sospendere gli antibiotici se il paziente è stabile e non neutropenico

↓
Definire la necessità di ospedalizzazione

↓
Valutazione di minima: esami di laboratorio di base (ad es. emocromo completo, VES, PCR, pannello metabolico completo), 2 emocolture, test sierologici per HIV, ecocardiografia e TC del torace, dell'addome, del bacino e di altre regioni sulla base dei sintomi e dell'esame.

Considerare la sospensione temporanea di farmaci di recente introduzione e potenzialmente dannosi.

Valutazione avanzata: ulteriori test in base ad anamnesi, esame obiettivo, epidemiologia, esposizioni, *imaging* e risultati dei test eseguiti nell'ambito della valutazione di minima (ad es. test sierologici o molecolari per malattie zoonotiche o trasmesse da punture di insetto o per micosi endemiche, per virus dell'epatite); includere esami per la TBC e test reumatici e tiroidei (ad es. fattore reumatoide, ANA, TSH).

Considerare una biopsia (eruzione cutanea, arteria temporale, linfonodi, masse, altre lesioni).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Diagnosi raggiunta

Trattare di conseguenza
 Considerare un ciclo empirico di doxiciclina, terapia anti-micotica (per micosi endemiche), o anti-tubercolare in attesa dei risultati di test diagnostici, se il sospetto è alto.

Diagnosi non raggiunta

Rivalutare lo stato clinico
 Rivedere l'anamnesi
 Considerare la febbre fittizia

Se la febbre non si risolve, eseguire ulteriori test basati su nuovi dati emersi o appena si evidenziano i sintomi.
 Eseguire ¹⁸F-FDG PET-TC se non è già stato fatto.

Se ¹⁸F-FDG PET-TC o test aggiuntivi sono indicativi, seguire l'indizio diagnostico e iniziare il trattamento.

Se ulteriori test e *imaging* non sono rivelatori, considerare il test metagenomico (per la ricerca di geni microbici estranei) dal plasma o da altri siti corporei per valutare l'infezione.
 Se il test metagenomico non è fattibile, considerare terapia anti-infiammatoria empirica se non controindicata.
 Informare il paziente che fino al 50% dei casi a questo punto potrebbero rimanere senza diagnosi e consigliare vigile attesa.

Categorie generali di febbre di origine sconosciuta (FUO)

FUO classica	<p>Febbre nonostante le ragionevoli indagini iniziali in ambito ospedaliero o ambulatoriale. Comprende FUO in persone con infezione da HIV, con conta di CD4 > 200 cellule/mm³; le cause rientrano in quattro categorie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. infezioni: TBC, endocardite, ascessi occulti, morbo di Whipple, febbre enterica, sifilide (principalmente secondaria), varie zoonosi e istoplasmosi; 2. cancro; 3. malattie autoimmuni; 4. cause varie.
FUO nosocomiale	Si sviluppa nelle persone ricoverate.
Pazienti in terapia intensiva	Le cause includono infezioni (batteriemia, polmonite, infezione da <i>Clostridioides Difficile</i> , fungemia, infezioni associate a catetere, ulcere da decubito), eventi tromboembolici, colecistite alitiasica, <i>ictus</i> , emorragie cerebrali, sanguinamento, forme iatrogene.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Pazienti non in terapia intensiva	Cause simili a quelle elencate per la FUO in terapia intensiva, sebbene i pazienti non siano in condizioni critiche.
FUO associata a immuno-deficienza	Cause molto variabili, secondo il tipo di immuno-deficienza sottostante.
Portatori di trapianti d'organo	Le cause includono virus, infezioni derivanti dal donatore, iperinfezione da <i>Strongyloides Stercoralis</i> , infezioni fungine opportunistiche, rigetto (e in rari casi GVHD), sindrome da intolleranza al trapianto (da innesti renali trattenuti in <i>situ</i> dopo il fallimento del trapianto), vecchi innesti artero-venosi non funzionanti dopo trapianto di rene, linfocitocitosi emofagocitica, iperammoniemia correlata all'ureaplasma.
Pazienti con neutropenia	I pazienti ad alto rischio con neutropenia sono considerati affetti da FUO se sono stati febbrili per più di 5 giorni nonostante un'appropriata terapia antibiotica empirica; la possibilità di diagnosi eziologica è influenzata da durata della neutropenia, immunosoppressione per il trattamento o la profilassi della GVHD e terapia anti-microbica profilattica.
Portatori di trapianto di cellule ematopoietiche	Prima dell'attecchimento: cause simili alla FUO neutropenica. Nel primo periodo dopo l'attecchimento: attecchimento stesso, infezioni opportunistiche da <i>herpes</i> virus, infezione da adenovirus, GVHD iperacuta, polmonite infettiva, sindrome da polmonite idiopatica. Nel periodo tardivo dopo l'attecchimento: cause multiple, compreso il cancro recidivante; fino al completo ripristino della funzione immunitaria (che avviene in circa 24 mesi) permane il rischio di infezione (p. es. da organismi incapsulati).

Infezioni zoonotiche e trasmesse da vettori selezionati che possono causare FUO		
Rickettsiosi	Patogeno	<i>Rickettsia rickettsii</i> (febbre maculata delle Montagne Rocciose). <i>R. africae</i> (febbre da puntura di zecca africana). <i>R. typhi</i> (tifo endemico murino). <i>R. prowazekii</i> (tifo epidemico). <i>Orientia tsutsugamushi</i> (tifo a macchia).
	Aree geografiche	Tutti i continenti tranne l'Antartide.
	Vettore	Zecche, pulci, pidocchi, acari.
	Serbatoi	Piccoli mammiferi, inclusi ratti e scoiattoli volanti (<i>R. prowazekii</i>).
	Manifestazioni	Sindromi febbrili con eruzioni cutanee (da lievi a fatali con DIC ed encefalite); ulcera da inoculazione non comune.
	Trattamento	Tetracicline.
	Osservazioni	Il tropismo per le cellule endoteliali vascolari determina aumento della permeabilità vascolare; quindi, l'eruzione cutanea è prevista in quasi tutti i casi.
Babesiosi	Patogeno	Specie Babesia (p. es. <i>B. microti</i> negli USA, <i>B. divergens</i> in Europa, <i>B. venatorum</i> in Cina).
	Aree geografiche	Stati Uniti nordorientali, sudorientali e centro-occidentali superiori;

Aggiornamenti Scientifici FADOI

		Europa; Cina nord-orientale (di solito maggio-settembre).
	Vettore	<i>Ixodes scapularis</i> (zecca di cervo); non comune correlato alla trasfusione.
	Serbatoi	Topo dalle zampe bianche.
	Manifestazioni	Sintomi generali, emolisi, ARDS; eruzione cutanea non comune.
	Trattamento	Azitromicina più atovaquone, clindamicina più chinino.
	Osservazioni	L'eruzione cutanea dovrebbe far sospettare la malattia di Lyme; pazienti immuno-compromessi e asplenicici a rischio di malattia grave; negli USA coinfezione con Babesia, Anaplasma, Borrelia e virus Powassan.
Anaplasmosi	Patogeno	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (anaplasmosi granulocitica umana).
	Aree geografiche	Stati Uniti nordorientali e centro-occidentali superiori; Europa centrale; Asia (principalmente primavera ed estate).
	Vettore	<i>I. scapolare</i> .
	Serbatoi	Topo dalle zampe bianche.
	Manifestazioni	Sintomi generali, febbre, citopenia, ipertransaminasemia; eruzione cutanea non comune.
	Trattamento	Tetracicline.
	Osservazioni	L'eruzione cutanea dovrebbe far sospettare la malattia di Lyme; negli USA coinfezione con Babesia, Anaplasma, Borrelia e virus Powassan.
Malattia di Lyme	Patogeno	<i>Borrelia burgdorferi</i> e altre specie di Borrelia, <i>B. mayonii</i> .
	Aree geografiche	Stati Uniti centro-occidentali superiori, nordorientali; Europa; Asia (giugno-agosto).
	Vettore	<i>I. scapularis</i> negli USA.
	Serbatoi	Roditori.
	Manifestazioni	Eruzione cutanea da eritema migrante; manifestazioni cardiache, articolari, neurologiche; febbre non comune.
	Trattamento	Tetracicline, amoxicillina, cefuroxima, ceftriaxone.
	Osservazioni	Negli USA coinfezione con Babesia, Anaplasma e virus Powassan; la reazione di Herxheimer al trattamento può presentarsi come febbre.
Ehrlichiosi	Patogeno	<i>Ehrlichia chaffeensis</i> (ehrlichiosi monocitica umana), <i>E. ewingii</i> , <i>E. muris eauclairensis</i> (non comune).
	Aree geografiche	USA.
	Vettore	Zecca Lone Star (<i>Amblyomma americanum</i>); <i>E. muris</i> , <i>E. muris eauclairensis</i> : <i>I. scapularis</i> .
	Serbatoi	Cervo dalla coda bianca; <i>E. muris e. muris eauclairensis</i> topo dalle zampe bianche.
	Manifestazioni	Malattia acuta febbrile, sintomi generali, citopenia, ipertransaminasemia, eruzione nel 30% dei casi.
	Trattamento	Tetracicline.
	Osservazioni	La febbre inspiegabile può durare tra 17 e 51 giorni.
Bartonellosi	Patogeno	<i>Bartonella bacilliformis</i> (febbre di Oroya); <i>B. quintana</i> , <i>B. henselae</i> (batteriemia, endocardite negativa alla coltura, angiomatosi bacillare);

Aggiornamenti Scientifici FADOI

		<i>B. henselae</i> (malattia da graffio di gatto).
	Aree geografiche	Febbre di Oroya: valli delle Ande; altri: nel mondo, popolazioni senza fissa dimora, persone con infezione da HIV (tutto l'anno).
	Vettore	Varia in base all'organismo e alla sindrome; flebotomi, pidocchi, pulci di gatto.
	Serbatoi	<i>B. bacilliformis</i> : uomo; <i>B. quintana</i> : primati; <i>B. henselae</i> : gatti.
	Manifestazioni	Febbri, sintomi generali, endocardite negativa alla coltura; linfadenopatia con malattia da graffio di gatto; peliosi epatica con angiomasiosi bacillare.
	Trattamento	Varia in base alla sindrome: spesso utilizzati regimi a base di tetracicline; utilizzati chinoloni, rifampicina, macrolidi.
	Osservazioni	I sopravvissuti alla febbre di Oroya sono temporaneamente a rischio di salmonellosi; la malattia da graffio di gatto può essere diffusa negli ospiti immuno-compromessi.
Leptospirosi	Patogeno	<i>Leptospira interrogans</i> e altre specie.
	Aree geografiche	Onnipresente e mondiale (soprattutto estate e autunno).
	Vettore	L'infezione si verifica in genere dopo esposizione a fonti ambientali (p. es. acqua/terreno contaminato con urina animale).
	Serbatoi	Roditori, bovini, cavalli.
	Manifestazioni	Proteiformi: febbri, sintomi generali, soffiatura congiuntivale; tosse, mialgie, meningite asettica, emorragia polmonare, ittero; insufficienza renale (malattia di Weil).
	Trattamento	Penicillina, tetracicline.
	Osservazioni	Inoculazione in piccole ferite cutanee o esposizione di superfici mucose, esposizioni professionali (agricoltori, lavoratori dei macelli), turismo d'avventura.
Brucellosi	Patogeno	Specie Brucella (es. <i>B. melitensis</i> , <i>B. abortus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. canis</i>).
	Aree geografiche	Bacino del Mediterraneo, Medio Oriente, Asia, Africa, Messico, Centro e Sud America (tutto l'anno).
	Vettore	L'infezione si verifica dopo il consumo, l'inalazione o il contatto con prodotti animali infetti.
	Serbatoi	Pecore, capre, bovini, cammelli, cani.
	Manifestazioni	Malessere, sudorazioni notturne, artralgie, mal di schiena, sintomi generali; può portare a endocardite, spondilite, orchite o epididimite.
	Trattamento	Doxiciclina, rifampicina, trimetoprim-sulfometoxazolo, ceftriaxone, aminoglicosidi.
	Osservazioni	Raro negli USA (consumo di prodotti lattiero-caseari importati e non pastorizzati); manipolazione speciale nei laboratori di microbiologia; profilassi post-esposizione raccomandata per l'esposizione in laboratorio.
Febbre Q	Patogeno	<i>Coxiella burnetii</i> .
	Aree geografiche	In tutto il mondo (tutto l'anno).
	Vettore	Zecche, feci animali, urina, placenta o inalazione.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

	Serbatoi	Mammiferi (bovini, altri animali da fattoria), uccelli, artropodi.
	Manifestazioni	Febbre, malattia simil-influenzale, polmonite, epatite, endocardite, complicanze ostetriche.
	Trattamento	Doxiciclina, trimetoprim-sulfometoxazolo, macrolidi, idrossiclorochina.
	Osservazioni	Rischio più elevato nelle persone a contatto con animali da allevamento, operatori di laboratorio e addetti ai macelli.
Zoonosi virali	Patogeno	Hantavirus; virus Powassan, West Nile, Zika, dengue e chikungunya; Encefalite di St. Louis.
	Aree geografiche	Varie.
	Vettore	Flebotomi, zanzare, zecche (<i>Ixodes</i> per il virus Powassan).
	Serbatoi	Primati, uccelli, conigli, roditori, bovini, altri.
	Manifestazioni	Malattia febbrile sistemica; eruzione, artralgia, meningo-encefalite, citopenia, emorragia, insufficienza respiratoria.
	Trattamento	Di supporto.
	Osservazioni	La malattia varia da auto-limitante (virus Zika) a potenzialmente cronicamente debilitante (chikungunya e virus del Nilo occidentale) a fatale (hantavirus); considerare la coinfezione con Babesia, Anaplasma, Borrelia, e il virus Powassan negli USA.

Bibliografia

1. Haida G, Sing N. Fever of unknown origin. N Engl J Med [2022, 386: 463-77](#).