

La febbre di origine sconosciuta nel grande vecchio: il contributo della reumatologia geriatrica

Dott. Ciro Manzo
ex Ospedale “*Mariano Lauro*”
via M. Lauro 1,
80065 Sant’Agnello (NA)
Responsabile Ambulatorio di Medicina Interna
e Servizio di Reumatologia Geriatrica
Distretto 59 (penisola sorrentina), ASL NA 3 sud
e-mail: cirmanzo@libero.it

Summary

The fever of unknown origin (FUO) is, for definition, a diagnostic puzzle. In the very-old patient the inflammatory autoimmune systemic diseases regarding the rheumatologist represent, differently than in other ages of life, the most frequent cause of classical FUO. Among these, polymyalgia rheumatica with or without arteritis, is the most frequent cause of FUO in clinical practice. The purpose of this review is to evaluate the usefulness of diagnostic tools and clinical pictures in the diagnosis of FUO in very old peoples.

Manzo C. The fever of unknown origin in the grand old man: the contribute of the geriatric rheumatology. Trends Med 2014 (2): 27-32.

Key words: fever, vasculitis, elderly-onset Still's disease, PET-CT, connective tissue diseases

La comparsa di febbre nel paziente over-85 rappresenta da sempre un delicato banco di prova diagnostico e terapeutico. Molto più che in altre epoche di vita, la comparsa di febbre nel grande vecchio altera la delicata omeostasi di tale paziente, potendo generare quadri clinici i più diversi con ripercussioni a carico di ogni organo ed apparato. Frequente è l'ospedalizzazione. Non di rado, la causa di tale febbre rimane sconosciuta.

Cenni storici e precisazioni semantiche

L'espressione **febbre di origine sconosciuta** (*fever of unknown origin -FUO-*) appare, per la prima volta, in un lavoro di Alt e Baker apparso su *Jama* nel 1930 (1), ma è soltanto nel 1961 che Petersdorf e Beeson, in uno storico lavoro apparso su *Medicine* (2), definirono la FUO come una febbre > 38.3 °C, della durata di almeno 3 settimane, rilevata in più occasioni e che rimane sine diagnosi dopo almeno una settimana di accertamenti. Il periodo di tre settimane veniva stabilito principalmente in modo da escludere le forme virali febbrili autolimitantesi e per avere il tempo per le principali risposte diagnostiche. Nell'iniziale lavoro di Petersdorf e Beeson si poneva come evento ineluttabile l'ospedalizzazione del paziente. Bisogna attendere sostanzialmente 30 anni prima che Durack e Street nel 1991 (3) indicassero come la diagnosi di FUO fosse autorizzata anche nel paziente seguito a domicilio, nel caso in cui la diagnosi rimanesse non stabilita a seguito di almeno tre visite del paziente (e relativi accertamenti). A questi stessi autori si deve anche la classificazione della FUO in 4 categorie: 1) FUO classica in soggetti non immunocompromessi; 2) FUO in pazienti ospedalizzati; 3) FUO in pazienti neutropenici; 4) FUO in pazienti con infezione da HIV. Più recentemente, il gruppo di Vanderscheuren esaminando una serie di 57 pazienti osservati consecutivamente con un quadro clinico-laboratoristico di infiammazione di origine sconosciuta (*Inflammation of Unknown Origin -IUO-*) hanno concluso che la definizione di FUO classica secondo Durack e Street può essere tranquillamente applicata anche in presenza di valori di temperatura corporea inferiore al cut-off di 38,3°C (4). E' cioè autorizzata la diagnosi di FUO classica anche in presenza di valori di temperatura corporea inferiore ai 38,3°C se la FUO è determinata da una IUO.

Febbre di origine sconosciuta o febbre a diagnosi tardiva?

A distanza di più di mezzo secolo dall'iniziale lavoro di Petersdorf e Beeson, la percentuale dei casi di febbre in cui la diagnosi non viene mai raggiunta è andata paradossalmente aumentando, malgrado il netto miglioramento delle tecniche diagnostiche. Sui 100 casi descritti nel 1961 da Petersdorf e Beeson, infatti, solo nel 7% la causa della febbre rimaneva sconosciuta. Nel 2003, in uno studio multicentrico belga circa un terzo dei 290 pazienti con FUO classica rimaneva senza diagnosi (5); nel 2007, in uno studio multicentrico olandese nessuna diagnosi veniva posta nel 51% dei casi (6). Ribaltando il ragionamento, i dati epidemiologici dimostrano che almeno in una buona percentuale di casi ad una diagnosi finale si riesce a pervenire: nel 20-22% dei casi, la causa della febbre è una malattia autoimmune sistemica (7), mentre nei paesi occidentali la causa neoplastica non supera il 10% (8).

Il contributo della reumatologia geriatrica nella diagnosi di FUO

Molte malattie reumatiche quando fanno il loro esordio nell'età senile si accompagnano a febbre, anche elevata (9,10). Alcune di esse sono relativamente frequenti e ben rappresentate nel grande vecchio, altre infrequenti, altre ancora decisamente eccezionali. Al primo gruppo appartengono l'Artrite Reumatoide ad esordio senile (*Elderly Onset Rheumathoid Arthritis -EORA-*) e il gruppo Polimialgia Reumatica/Arterite Gigantocellulare (PMR/GCA). Quest'ultima, in particolare, rappresenta una causa frequente di FUO, costituendo in alcune casistiche la causa principale (8,11). Negli ultimi anni l'affinamento delle tecniche diagnostiche (in particolar modo la PET/TAC total body), ha consentito di precisare l'esistenza di varianti puramente febbrili in assenza del classico quadro dell'arterite temporale. Il tracciante PET maggiormente utilizzato, il 18 fluoro D-glucosio (F18-FDG) si accumula non solo nelle cellule neoplastiche ma anche nelle cellule coinvolte nei processi infettivi ed infiammatori (12) e questo spiega l'utilità di tale metodica.

L'apprezzamento alla PET di un uptake lineare ed omogeneo a livello dell'aorta e dei suoi rami principali è considerato il pattern caratteristico della GCA (**13**), in presenza del quale la gestione farmacologica della FUO deve avvenire con corticosteroidi ad elevato dosaggio eventualmente in associazione al metotressato quale risparmiatore di steroide. Di contro, un quadro PET/TAC negativo esclude la necessità di ulteriori indagini ed autorizza un atteggiamento del tipo *wait and see*. L'utilizzo della PET-TAC nella diagnostica delle FUO classiche è ancora oggi oggetto di discussione, anche in considerazione degli elevati costi della metodica. In uno studio condotto in Spagna (**14**) è stato dimostrato che l'impiego precoce della PET-TAC consente di evitare l'ospedalizzazione (o di ridurre significativamente i giorni di ospedalizzazione) e di risparmiare 5.471 Euro per paziente.

Anche le connettiviti possono esordire con una febbre eventualmente associata a poliartralgie ed in assenza di segni o sintomi da interessamento d'organo. Ciò è vero sia per le connettiviti classiche (*lupus*, *polimiosite/dermatomiosite*, *panarterite nodosa*, *sclerodermia*) che per la *connettivite indifferenziata*. Questo ultimo termine, come noto, è utilizzato per identificare un gruppo di malattie autoimmuni sistemiche che non soddisfano i criteri diagnostici stabiliti dalle diverse società scientifiche (**15**). Si può trattare di forme iniziali o incomplete di connettiviti definite oppure di forme che rimangono nel tempo non meglio classificabili (pur avendo elementi clinico-laboratoristici indicativi per connettivite). La diagnosi di connettivite indifferenziata non è affatto agevole nel grande vecchio, anche per la frequente positività età-correlata degli anticorpi antinucleo. Non è un caso che le principali casistiche italiane non hanno pazienti over-85 (**16,17**). In generale, l'esordio di una connettivite (anche definita) nell'over-85 è una eventualità oggettivamente infrequente (**18**).

Figura 1. Rash cutaneo in corso di malattia di Still (pannello A e B); fenomeno Kobner (pannello C).



Ancora più rara è nel grande vecchio la FUO da malattia di Still. La malattia di Still rappresenta una patologia infiammatoria sistemica in assoluto assai poco frequente: viene stimata una prevalenza di 10 casi/ milione di abitanti ed una incidenza di 1-3 casi/anno/milione di abitanti. Già infrequente in età pediatrica (dove si concentrano il maggior numero di casi), è rara nell'adulto e francamente eccezionale nell'anziano (**19,20,21**). La comparsa di un rash cutaneo, specie se si tratta di un rash localizzato al tronco e/o alle estremità (**figura 1A e 1B**), di colore salmonato che compare con l'innalzamento della temperatura corporea, con carattere di evanescenza, deve far includere, tra le diverse possibilità diagnostiche, anche tale malattia.

Il rash può anche essere indotto, oltre che dalla febbre, da un piccolo trauma locale (fenomeno di Kobner) (**figura 1C**). Ancora oggi vengono utilizzati i criteri diagnostici di Yamaguchi (**tabella 1**). Nel 2002 il gruppo di Fautrel (**23**) ha proposto un nuovo set di criteri includendo due nuovi markers rappresentati dai livelli di ferritina serica (che aumenta significativamente nelle fasi acute di malattia fino a 3000-4000 ng/ml e più) e dalla sua frazione glicosilata (<20%, contro valori normali compresi tra il 50 e l'80% del totale). A tutt'oggi il dosaggio della ferritina rappresenta un valido marker di attività di malattia, poco sensibile invece come marker diagnostico (specificità circa 80%; sensibilità 70,5%).

Tabella 1. Criteri di classificazione della malattia di Still con esordio in età adulta. La malattia di Still può essere presa in considerazione in presenza di almeno 2 criteri maggiori e 3 criteri minori previa esclusione di infezioni in atto, neoplasie ed altre malattie reumatiche (Da Yamaguchi M et al. 1992²²).

Criteri maggiori	Criteri minori
Febbre >39 °C per più di 1 settimana	Faringodinia, secchezza fauci
Leucocitosi (>10.000 mmc)	Linfoadenopatia
Rash caratteristico	Splenomegalia
Artralgia (>2 settimane)	Ipertransaminasemia
	Negatività per ANA e RF

Legenda: ANA=Anticorpi antinucleo; RF=Fattore reumatoide.

Non bisogna infine dimenticare che, assai più frequentemente che in altre epoche di vita, l'artrite reumatoide ad esordio senile può presentarsi solo con febbre (eventualmente associata ad altre manifestazioni sistemiche). Il tempestivo riconoscimento diagnostico di tali forme può essere ritardato dalla negatività per il fattore reumatoide e per gli anticorpi anti-citrullina (più frequente nelle forme ad esordio senile che in altre differenti epoche di vita). Per solito, esiste una stretta correlazione tra entità della febbre (e delle manifestazioni costituzionali) e l'entità della flogosi. La possibilità che l'artrite reumatoide dell'anziano possa esordire con manifestazioni di tipo polimialgico è stata ripetutamente dimostrata (24). Il frequente approccio del paziente con FUO con terapia corticosteroidica, in assenza di una diagnosi precisa, allunga il timing diagnostico introducendo, come noto, un elemento confondente. Questo, evidentemente, è particolarmente vero nel caso in cui la causa della FUO sia un reumatismo infiammatorio e ribadisce il ruolo e l'importanza del reumatologo nell'iter diagnostico.

Conclusioni

Tra le cause di FUO classica nel grande vecchio, le malattie reumatiche su base infiammatoria occupano un ruolo importante, epidemiologicamente maggiore rispetto alle malattie infettive e alle cause neoplastiche. Tra queste la PMR/AGC, che rappresenta in diverse casistiche la causa più frequente di FUO. Per la diagnosi delle forme "puramente" febbrili di PMR/AGC la PET-TAC riveste un ruolo insostituibile. Il contributo della reumatologia nel percorso diagnostico della FUO classica è evidentemente ancora più importante per l'individuazione di cause infrequenti (quali le connettiviti) o decisamente eccezionali (quali la malattia di Still dell'anziano). Una valutazione reumatologica appare opportuna almeno dopo aver escluso le principali altre cause di FUO e preferibilmente prima di iniziare un approccio farmacologico con corticosteroidi.

Bibliografia

1. Alt HL, Baker MH. Fever of unknown origin. *JAMA* 1930; 94:1457-1461.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin : report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11:35-51.
4. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin : two of a kind. *Eur J Int Med*, 2009; 20 (4): 415-418.
5. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163:1033-1041.
6. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin : the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 2007; 86:26-38.
7. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origin ? *N Engl J Med* 2013; 17: 197-199.
8. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F. et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin : a multicenter collaborative retrospective study. *Open BMJ* 2013.
9. Manzo C. Le problematiche reumatologiche nel paziente anziano. In Putignano S, Cester A, Gareri P: *Geriatrics nel territorio*, 2012, 685-691.
10. Manzo C. I campanelli d'allarme in reumatologia geriatrica. *Ger Extraosp* 2014; 9 (1): 8-11.
11. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia reumatica and giant -cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-245.
12. Balink H, Verbeme HJ, Bennink RJ et al : A rationale for the use of F-18-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. In *J Mol Imaging* 2012; 2012 : 165080 ;
13. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Imaging* 2011; 38: 1764-1772.
14. Becerra Nakayo EM, Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon AM et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012; 31 (4):178-186.
15. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980; 23:341-343.
16. Mosca M, Tani C, Neri C et al. Evoluzione verso connettiviti definite in una popolazione di pazienti affetti da "early undifferentiated connective tissue disease". *Reumatismo* 2008; 60(1): 35-40.
17. Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:585-591.
18. Manzo C. Un caso di lupus eritematoso sistemico ad esordio in una centenaria. *Progr Reumatol Clin* 2010; 4 (suppl. 1): 43.
19. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000; 49: 1-4.
20. Kurasawa M, Kotani K, Kurasawa G et al. Adult-onset Still's disease in a patient over 80 years old successfully treated with low-dose methotrexate therapy. *Age Aging* 2007; 36 (1): 34-36.
21. Wouters JM, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Adult onset Still's disease in the elderly : a report of two cases. *J Rheumatol* 1985; 12:791-793.
22. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-430.
23. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:773-792.
24. Manzo C, Balduccelli M, Cappiello F, et al. Epidemiologia della polimialgia reumatica nel comune di Massa Lubrense. *Trends in Medicine* 2009; 9 (2): 101-105.