



**PROCEDURA  
PROTOCOLLO CLINICO - DIAGNOSTICO**

**La Febbre di Origine Sconosciuta  
(FUO)**

**Azienda Sanitaria Locale BT  
Dipartimento Medico Multispecialistico**  
Direttore: Dott. Giuseppe Bartucci

**Gruppo di Lavoro Dipartimentale**  
Coordinatore: Dott. Saverio Nenna

## La Febbre di Origine Sconosciuta (FUO) Protocollo Clinico-Diagnostico

DATA	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO
<b>11/2023</b>	<p style="text-align: center;"><b>Dott. Saverio NENNA</b> Dirigente Responsabile UOSVD Pneumologia PO Bisceglie Coordinatore gruppo di lavoro</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott.ssa Barbara Simone</b> Dirigente Medico U.O.C. Medicina Interna Bisceglie</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott.ssa Ciannarella Maria</b> Dirigente Medico U.O.C. Medicina Interna Barletta</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott.ssa Claudia Fonnesu</b> Dirigente Medico U.O.C. Medicina Interna Andria</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott.ssa Aurelia Ricciardi</b> Dirigente Medico U.O.C. Malattie Infettive Bisceglie</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott. Francesco Di Terlizzi</b> Dirigente Medico U.O.C. Gastroenterologia Barletta</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott.ssa Micaela D'Avanzo</b> Dirigente Medico UOSVD Pneumologia Territoriale</p>	<p style="text-align: center;"><b>Dott. Giuseppe BARTUCCI</b> Direttore Dipartimento Medico Multispecialistico U.O.C. Medicina Interna Bisceglie</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott. Sergio Carbonara</b> Direttore U.O.C. Malattie Infettive Bisceglie</p> <p style="text-align: center;"><b>Dott.ssa Mara Masullo</b> Dirigente Responsabile UOSVD Rischio Clinico e Risk Management</p>	<p><b>Dott. Alessandro SCELZI</b> Direttore Sanitario Aziendale</p>

## INDICE / SOMMARIO

<b>1</b>	SCOPO .....	2
<b>2</b>	CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI .....	3
<b>3</b>	MATRICE DELLE RESPONSABILITA' .....	3
<b>4</b>	DEFINIZIONI/ABBREVIAZIONI.....	4
<b>5</b>	DIMENSIONI DEL PROBLEMA FUO.....	5
	5.1. Definizione di FUO	
	5.2. Eziologia	
	5.3. Caratteristiche cliniche	
	5.4. Diagnosi	
	5.4.1. Anamnesi	
	5.4.2. Esame obiettivo	
	5.4.3. Indagini diagnostiche	
	5.5. Tabelle	
<b>6</b>	IPERTERMIA MALIGNA.....	19
	6.1. Definizione	
	6.2. Sintomi guida	
	6.3. Diagnosi	
	6.4. Studi genetici	
<b>7</b>	RIFLESSIONI CONCLUSIVE .....	22
<b>8</b>	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....	23

## **1 SCOPO**

Offrire ai medici che devono affrontare il problema della diagnostica delle Febbri di Origine Sconosciuta (FUO) uno strumento di orientamento clinico-diagnostico di base.

## **2 CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI**

La procedura è rivolta a medici ed operatori sanitari delle UU.OO. ospedaliere della ASL BT, nonché agli operatori sanitari afferenti agli ambulatori territoriali e si applica a tutti i pazienti affetti da FUO, ricoverati o visitati nelle strutture ambulatoriali della ASL BT.

La procedura sarà soggetta a revisioni periodiche in ossequio ai progressi clinico-scientifici delle diverse branche specialistiche afferenti al dipartimento medico multispecialistico ed alle normative di riferimento, dovendosi prevedere attività di costante formazione per gli operatori sanitari coinvolti.

## **3 MATRICE DELLE RESPONSABILITA'**

La responsabilità della corretta applicazione di quanto contenuto nella presente procedura-protocollo è:

- del singolo medico, del responsabile della UO, del direttore di dipartimento, quando coinvolti, per quanto attinente alla messa in atto degli interventi diagnostici.
- del personale infermieristico, quando coinvolto.

Di seguito la tabella riassuntiva delle responsabilità relativamente ai soggetti che, a vario titolo, sono coinvolti nella diagnostica di FUO.

<b>ATTIVITA'</b>	<b>DIRIGENTE MEDICO UUOO ASL BT</b>	<b>MEDICO RESPONSABILE UO</b>	<b>DIRETTORE MEDICO DIPARTIMENTO</b>	<b>INFERMIERE UUOO</b>
Presa in carico (Amb.- Ricov.)	R	R o C	R o C	R o C
Diagnosi	R	R o C	R o C	R o C

R= responsabile, C= collabora

#### 4 **ABBREVIAZIONI/DEFINIZIONI**

SIGLA	NOME	DEFINIZIONE
FUO	Febbre di Origine Sconosciuta	Per febbre di origine sconosciuta, si intende una temperatura corporea $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ misurata per via rettale la cui causa non sia rappresentata da malattie transitorie e autolimitanti, patologie rapidamente fatali, patologie che non presentano chiari sintomi locali o al riscontro di anomalie ai comuni esami diagnostici quali RX torace, analisi delle urine o emocoltura.
FUO-C	Febbre di Origine Sconosciuta (classica)	Febbre, rilevata in più occasioni, $>38,3^{\circ}\text{C}$ da almeno settimane, senza apparente focolaio dopo 1 settimana di ricerca "intelligente ed invasiva" (indagini in regime ambulatoriale o 3 giorni in regime di ricovero).
FUO-M	Febbre di Origine Sconosciuta (moderna)	Febbre, rilevata in più occasioni, $>38,3^{\circ}\text{C}$ da almeno settimane, senza apparente focolaio dopo 3 giorni di ricerca "intelligente ed invasiva" (3 giorni in regime di ricovero ospedaliero o 3 visite ambulatoriali).
FDD	Febbre di Difficile Diagnosi	Le FDD sono quelle febbri con temperatura corporea maggiore di $38^{\circ}\text{C}$ la cui diagnosi non deriva da un'accurata anamnesi ed esame obiettivo o dalle comuni tecniche di laboratorio, strumentali e di "imaging"
FUO-SR	Febbre-SR (steroid-responders)	Febbri sconosciute e di lunga durata sensibili al trattamento steroideo
IM	Ipertermia maligna	E' un aumento della temperatura corporea raro e pericoloso che si verifica in persone predisposte alle quali vengono somministrati certi farmaci miorellassanti in aggiunta a un gas anestetico per un intervento chirurgico
TAC	Tomografia Assiale Computerizzata	E' una tecnica diagnostica radiologica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per ottenere immagini tridimensionali di aree anatomiche del corpo umano
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare	E' una tecnica diagnostica radiologica che sfrutta i campi magnetici prodotti da un grande magnete, per creare immagini tridimensionali di aree anatomiche del corpo umano.
PET	Tomografia a Emissione di Positroni	E' una tecnica diagnostica di medicina nucleare utilizzata per la produzione di bioimmagini. Si svolge per mezzo di un radiofarmaco, somministrato per via endovenosa e composto da una molecola tracciante (glucosio, metionina, dopamina) che mappa il processo patologico di interesse e da un atomo che emette positroni a breve emivita.
18-FDG-PET/CT	Tomografia ad Emissione di Positroni/Tomografia Computerizzata	La Tomografia ad Emissione di Positroni/Tomografia Computerizzata con 18F-FDG è un esame di Medicina Nucleare che si basa sulla somministrazione per via endovenosa di un radiofarmaco, il 18F-FDG (fluorodesossiglucosio), analogo marcato del glucosio che si accumula nelle aree con maggiore consumo di glucosio.
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana	Virus che causano un'infezione che, se non trattata, provoca la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
AIDS	Sindrome da Immunodeficienza Acquisita	Malattia infettiva causata dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
SIMI	Società Italiana di Medicina Interna	E' un'associazione medica italiana che rappresenta medici, scienziati e altri operatori sanitari specializzati in medicina interna
IDSA	Infectious Diseases Society of America	E' un'associazione medica americana che rappresenta medici, scienziati e altri operatori sanitari specializzati in malattie infettive

## 5. DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La Febbre di Origine Sconosciuta (F.U.O.) costituisce ancora oggi uno dei problemi sanitari più complessi, specie per il clinico internista-infettivologo, dal momento che la maggior parte dei pazienti con febbri di lunga durata vengono ricoverati nei reparti di medicina interna e di malattie infettive. La febbre infatti viene da sempre riconosciuta come segno d'infezione, anche se varie altre eziologie possono essere chiamate in causa.

Le FUO sono affezioni molto complesse da un punto di vista epidemiologico, fisiopatologico, clinico e diagnostico. Deve essere intanto ricordato che le FUO costituiscono un problema diffuso in tutto il mondo, non sono note le sue esatte dimensioni numeriche. Sono moltissime le malattie che possono esordire ed evolvere come FUO, ma molto spesso si tratta di malattie abbastanza comuni, a presentazione iniziale poco chiara.

In uno studio di 169 casi di FUO (Sica et al, *Le Infezioni in Medicina*, n. 2, 96-104, 1999) osservati in ospedale 60 (35.5%) risultarono ad eziologia infettiva, 53 (31.36%) ad eziologia non infettiva, 6 (3.55%) indagnosticati e 50 casi FUO di difficile diagnosi (FDD) (29.58%). 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 tre casi di linfoma (6%) e due casi di epatiti granulomatose. Dal complesso dei dati della letteratura si rileva che le FDD quindi non sono un evento raro e che hanno incidenza in alcuni casi del 29,58% di tutte le FUO osservate (50/169 nello studio di Sica, 1998).

### 5.1. DEFINIZIONE DI FEBBRE DI ORIGINE SCOSCIUTA (FUO)

**DEFINIZIONE CLASSICA (FUO-c):** per febbre di origine sconosciuta si intende una temperatura corporea  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  misurata per via rettale, la cui causa non sia rappresentata da malattie transitorie e autolimitanti, patologie rapidamente fatali, patologie che non presentano chiari sintomi locali o al riscontro di anomalie ai comuni esami diagnostici quali RX torace, analisi delle urine o emocoltura.

Nel 1961, Petersdorf e Beeson, pubblicando i risultati del loro studio su 100 pazienti osservati dal 1950 al 1960 formularono una definizione di FUO che successivamente fu adottata dalla maggior parte degli studiosi e che si basava su tre criteri:

1. malattia febbrile di durata > 3 settimane (consente di escludere malattie autolimitanti);
2. temperatura continua o ricorrente registrata in più occasioni  $>38,3^{\circ}\text{C}$  (consente di eliminare le "ipertermie abituali");
3. diagnosi non accertata dopo una settimana di indagini in ospedale (indica il tempo ritenuto indispensabile per l'espletamento delle indagini diagnostiche necessarie).

**La definizione classica di FUO** è quindi storicamente riportata come "*febbre, rilevata in più occasioni,  $>38,3^{\circ}\text{C}$  da almeno settimane, senza apparente focolaio dopo 1 settimana di indagini in regime ambulatoriale o 3 giorni in regime di ricovero*". **Nei pazienti pediatrici** però, "*la persistenza della febbre dopo 1 settimana necessita di indagini clinico-laboratoristiche*", dato che le infezioni virali generalmente si risolvono entro questo lasso di tempo.

### La definizione classica negli anni successivi fu oggetto di critiche:

1. in relazione alla durata della febbre, fu contestato che l'oscurità della diagnosi può essere pericolosa per il malato e carica di responsabilità per il medico come, ad esempio, nelle malattie a decorso iperacuto che durano 1 o 2 settimane;
2. non esiste un rapporto stretto fra entità della febbre e gravità della malattia (infatti, una febricola persistente può essere sintomo di una grave condizione morbosa, come per esempio può accadere nelle infezioni tubercolari);
3. l'oscurità diagnostica può dipendere, in alcuni casi, dal grado di esperienza e competenza clinica del medico.

Sulla base di tali considerazioni, Casanova propose di abbreviare a 15 giorni il periodo di attesa, perché si possa parlare di FUO, poiché il fatto di “... *qualificare come prolungata una febbre, che duri più di tre settimane, fu fissato in un'epoca in cui il malato e i suoi familiari accettavano un'attesa abbastanza lunga, in cui le indagini diagnostiche erano in numero limitato ed i mezzi terapeutici, specie nel campo delle malattie infettive erano rudimentali. Un ritardo di quindici giorni sembra più conforme alla realtà medica odierna*”.

### **DEFINIZIONE MODERNA (FUO-m):**

Per questo motivo **Iandolo e Manfellotto** (1987) proposero di considerare come FUO: “*quelle febbri di durata superiore alle 2 settimane che, nonostante la maturità clinica del medico ed un'ampia disponibilità di strutture e di mezzi diagnostici, sfuggano ad ogni tentativo di identificazione così da ritardare o rendere impossibili i provvedimenti terapeutici*”. Questa definizione moderna ha il vantaggio di abbreviare di una settimana il periodo di incertezza diagnostica e di introdurre nella definizione di FUO il concetto che le difficoltà possono dipendere anche dal grado di competenza del medico e della disponibilità di mezzi diagnostici.

Successivamente Durack e Street (1991) hanno suggerito di distinguere le **FUO in forme classiche, neutropeniche, nosocomiali, HIV-associate**.

Altri Autori hanno aggiunto altre subcategorie di FUO:

**FUO nell'anziano, FUO nei neoplastici, FUO nei bambini.**

Vanderschueren et al. (2003), e Roth e Basello hanno ridotto a tre i giorni di osservazione in ospedale (o a tre visite in ambulatorio), soprattutto alla luce dei mutati apporti tecnologici alla diagnosi.

Tutte queste febbri rientrerebbero nel **gruppo delle febbri di lunga durata, lasciando la dizione di FUO solo a quelle dimesse senza alcuna diagnosi**, e poi distinguendo in quel gruppo quelle che, nel follow-up, rimangono febbri non diagnosticate (FUO *sensu strictiori*), rispetto a quelle febbri identificate nel tempo (Fig.1).

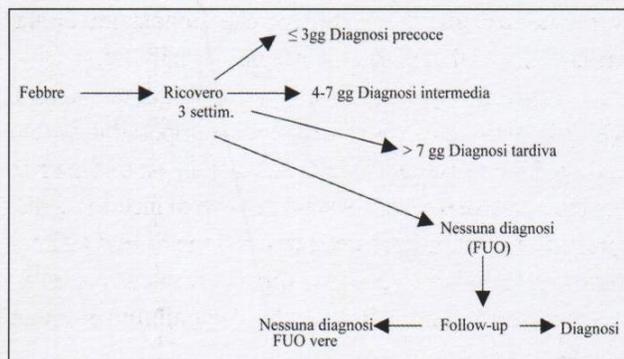


FIGURA 1. *Classificazione delle febbri di lunga durata.*

## 5.2. EZIOLOGIA

La letteratura ci propone diverse revisioni delle cause di FUO aggiornate ogni volta sulla base degli studi clinico-epidemiologici pubblicati. Secondo una revisione sistematica della letteratura (Sica, 1998) sulle cause di febbre di origine sconosciuta (Fever of Unknown Origin – FUO) l'eziopatogenesi infettiva è la più frequente, incidendo per il 51%, seguita da un 23% di casi che rimanevano senza diagnosi. Altre cause di FUO erano: miscellanea 11%; malattie di interesse reumatologico 9% (in particolare Artrite Idiopatica Giovanile, Lupus Eritematoso Sistemico e altre); patologie onco-ematologiche 6% (Leucemie, Linfomi e Neuroblastoma). L'11% (miscellanea) dei casi di FUO è dovuta a malattie infiammatorie o ad esordio sistemico.

**Tab. Le cause di FUO in base ai criteri classici o moderni.**

Cause di FUO			
Eziologia basata sui criteri classici		Eziologia basata sui criteri moderni	
Malattie infettive	35%	Malattie infettive	36%
Malattie infiammatorie/immunoreumatologiche	35%	Malattie infiammatorie/immunoreumatologiche	14%
Malattie neoplastiche	11%	Malattie neoplastiche	6%
Miscellanea	19%	Miscellanea	11%
		Febbri indagnosticate (FDD)*	33%

Le febbri indagnosticate che rimangono insolite (FDD)\* appartengono a 4 condizioni:

- 1). Le febbri fittizie e le ipertermie abituali;
- 2). Le connettiviti sistemiche, per la maggior parte LES ANA-negativi per lungo tempo
- 3). La polimialgia reumatica;
- 4). Le febbri-SR (steroid-responders).

E' verosimile che molte delle febbri-SR in passato siano state incluse dagli AA nelle forme cosiddette "indagnosticate" nelle casistiche antecedenti al 1996.

**FUO episodica:** spesso si tratta di un processo benigno la cui causa si trova solo in una minoranza di casi.

**Nessuna diagnosi:** nel 20-50% dei casi non viene fatta nessuna diagnosi. La prognosi per questi pazienti è generalmente buona.

### 5.2.1. Affezioni causa di FUO

#### ❖ **Malattie infettive:**

##### • Infezioni da batteri piogeni

- Addome superiore: colecistite (calcolosi) o empiema della colecisti, colangite, ascesso epatico, ascesso splenico, ascesso sottodiaframmatico.
- Addome inferiore: diverticolite, appendicite, malattia infiammatoria pelvica, ascesso pelvico.
- Apparato urinario: pielonefrite, ascesso renale o perirenale, ascesso prostatico, infezioni da ostruzione delle vie urinarie
- Mastoidite, sinusite, otite
- Odontopatie e peridontopatie
- Osteomielite

##### • Infezioni batteriche sistemiche

- Endocardite, endoarterite
- Infezione di cateteri vascolari
- Meningococcemia
- Gonococcemia
- Listeriosi
- Brucellosi

- Infezioni granulomatoze:
  - Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare
  - Micobatteriosi non tubercolari
  - Micosi profonde
  - Nocardiosi
  - Actinomicosi
  - Malattia di Whipple
- Infezioni da spirochete:
  - Leptosirosi
  - Malattia di Lyme
  - Febbre ricorrente
- Infezioni virali, da rickettsie, da clamidie, da bartonelle:
  - Mononucleosi infettiva
  - Citomegalovirosi
  - Epatiti
  - Malattie da virus coxsackie
  - Infezione da HIV
  - Febbre Q
  - Psittacosi
  - Malattia da graffio di gatto
- Infezioni da protozoi ed elminti:
  - Amebiasi
  - Malaria
  - Toxoplasmosi
  - Babebiosi
  - Leishmaniosi viscerale
  - Trichinosi
  - Strongiloidiasi
  - Malattia di Chagas

- ❖ **Patologie infiammatorie:** malattia di Still dell'adulto, polimialgia reumatica, lupus eritematoso sistemico, vasculiti (più comuni), arterite a cellule giganti, M. Takayasu, arterite, malattia di Kikuchi - Fujimoto, sarcoidosi.
- ❖ **Neoplasie:** linfoma (più comune), ipernefroma, pre-leucemia, malattie mieloproliferative, mieloma multiplo, epatocarcinoma, metastasi epatiche.
- ❖ **Miscellanea:** febbre da farmaci, embolia polmonare, febbre mediterranea familiare, febbre periodica.
- ❖ **Altro:** febbre fittizia, febbre fraudolenta, variante della temperatura normale, febbre da tumore, febbre periodica ereditaria.

### 5.3. CARATTERISTICHE CLINICHE

#### Caratteristiche cliniche fondamentali delle FUO

(incidono per il 2-3% rispetto alle sindromi febbrili in generale):

- Il quadro clinico può essere dominato solo dalla febbre
- Non ci sono sintomi e segni d'organo.

	Ospedaliera	Neutropenica	Associata a HIV	Classica
<b>Condizioni del paziente</b>	Ricoverato. Terapia acuta. Nessuna infezione al momento del ricovero	Conta dei neutrofili (<500/μl o previsione di raggiungere questi livelli entro 1-2 giorni)	Sieropositivo per HIV	Tutti gli altri pazienti con febbre per 3 o più settimane
<b>Durata della malattia durante le indagini</b>	3 giorni**	3 giorni**	3 giorni** o 4 settimane come paziente ambulatoriale	3 giorni** o 3 visite ambulatoriali
<b>Esempi di cause</b>	Tromboflebite settica, sinusite, colite da <i>Clostridium d.</i> , febbre da farmaci	Infezioni perianali, Aspergillosi, Candidemia	Presenza di <i>Mycobacterium avium/M. intracellulare</i> , tubercolosi, linfomi non Hodgkin, febbre da farmaci	Infezioni, neoplasie maligne, malattie infiammatorie, febbre da farmaci

\* In tutti i casi è richiesta febbre on temperatura uguale o superiore a 38,3 °C in più occasioni.

\*\*Compresi almeno due giorni di incubazione delle colture microbiologiche

### **Febbre di origine sconosciuta ospedaliera (FUO nosocomiale)**

La principale considerazione nella diagnosi di FUO nosocomiale è l'associazione della suscettibilità di base del paziente con le potenziali complicanze dell'ospedalizzazione. In un paziente sottoposto a procedure chirurgiche o invasive, l'area su cui è stato effettuato l'intervento va sottoposta per prima all'esame fisico diretto e laboratoristico per rilevare eventuali ascessi, ematomi o corpi estranei infetti.

Più del 50% dei pazienti con FUO nosocomiale presenta infezioni correlate a device intravascolari, infezioni di protesi o flebiti settiche. A questo punto, un approccio corretto è quello di ricercare la sede nella quale l'infezione occulta può essere localizzata, come i seni paranasali nei pazienti intubati oppure un ascesso prostatico in un paziente con catetere urinario.

La colite da Clostridioides difficile si può manifestare con febbre e leucocitosi ancor prima della comparsa della diarrea.

In circa il 25% dei pazienti con FUO nosocomiale la febbre ha cause non infettive; tra queste vi sono la colecistite alitiasica, la tromboflebite venosa profonda e l'embolia polmonare. Sono anche da considerare condizioni quali febbre da farmaci, reazioni da trasfusione, astinenza da alcool e/o sostanze stupefacenti, insufficienza surrenale, tiroidite, pancreatite, gotta e pseudogotta.

Come nelle FUO classiche, è imperativo ripetere un esame clinico meticoloso accompagnato da indagini diagnostiche mirate. Inoltre è doveroso eseguire emocolture ripetute, colture dei liquidi biologici e da ferite. La velocità di esecuzione dei test diagnostici è aumentata e procedure quali TC, ecografia, analisi con leucociti marcati e studi venosi non invasivi vengono richiesti con maggiore frequenza.

Nonostante ciò, il 20% dei casi di FUO nosocomiale rimane ancora non diagnosticato. Come gli accertamenti diagnostici, anche le misure terapeutiche devono essere rapide e decisive, in quanto molti pazienti sono già in condizioni critiche. In empirico, cioè prima che siano noti gli agenti causativi e il relativo antibiogramma, la scelta ottimale della terapia antibiotica dipende dalla prevalenza locale di organismi farmacoresistenti, dai fattori di rischio del paziente per patogeni peculiari e/o resistenti e dalla gravità di malattia. Se è presente shock settico la terapia antibiotica empirica andrebbe avviata entro un'ora dalla presentazione dello shock; se è presente sepsi senza shock entro tre ore. Fondamentale avviare, subito prima dell'avvio degli antibiotici, le indagini microbiologiche: almeno due set di emocolture in massima antisepsi; in presenza di catetere venoso centrale da >48h, avviare contemporaneamente un set di emocoltura da vena periferica ed uno da ciascun lume del catetere, indicando al laboratorio il sito di prelievo; esame urine e urinocoltura; indagini colturali da altri siti di infezione rilevati. Per gli schemi consigliati di trattamento antimicrobico, empirico e mirato, si rimanda alle linee guida aziendali sull'argomento.

Linee guida pratiche che affrontano queste problematiche sono state pubblicate in maniera congiunta dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA) e dalla Society for Critical Care Medicine (SCCM) e sono disponibili nel sito web dell'IDSA ([www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines](http://www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines)).

### **Febbre di origine sconosciuta neutropenica**

La neutropenia febbrile è un'emergenza medica, in quanto la febbre può essere l'unico segno clinico di un'infezione sistemica in atto che può assumere un decorso rapidamente fatale. Tutti i pazienti con neutropenia febbrile devono essere sottoposti ad un percorso diagnostico che includa emocolture e colture degli altri siti di sospetta infezione. È poi indispensabile valutare il livello di rischio individuale di infezione grave e avviare terapia antibiotica empirica, sino all'ottenimento dell'esito delle indagini microbiologiche. È

indicato avviare terapia antibiotica empirica con un agente anti-pseudomonas come cefepime, meropenem, imipenem o piperacillina/tazobactam o ceftazidime (negli ambienti a basso tasso di resistenza) in monoterapia o in combinazione con un altro regime, a seconda della presentazione clinica e del rischio di infezione da MDR.

Altri antibiotici (ad esempio aminoglicosidi e fluorochinoloni) possono essere aggiunti al regime iniziale in pazienti con presentazioni gravi (sepsi o shock), interessamento d'organo specifico, oppure se si sospetta o si dimostra una resistenza antimicrobica.

Nei pazienti la cui durata prevista della neutropenia è superiore a 7 giorni e che non rispondono al trattamento antibatterico di prima linea, in particolare in assenza di profilassi antifungina, è opportuna un'ulteriore terapia diretta contro i funghi, in particolare contro *Aspergillus spp.* L'IDSA ha pubblicato linee guida dettagliate e pratiche di trattamento per questi pazienti critici neutropenici, che si possono consultare nel già citato sito web.

### **Febbre di origine sconosciuta associata a HIV**

L'infezione acuta da HIV può essere da sola causa di FUO. Nelle persone con conta di linfociti CD4+ < 200 cellule/mL, la febbre può esser dovuta a infezione da Mycobacterium avium complex, Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma, CMV e Pneumocystis carinii. La diagnosi di tubercolosi o infezioni sostenute da micobatteri atipici comprende:

-Test Quantiferon-TB

-RX torace

-Ricerca micobatteri su 3 campioni di espettorato (esame microscopico e colturale;

-PCR per M. tuberculosis).

Per le forme a localizzazione polmonare in assenza di produzione spontanea di espettorato, le stesse indagini microbiologiche possono essere effettuate su espettorato indotto, aspirato gastrico del mattino (prima che il pz. assuma posizione assisa o eretta), o broncoscopia con BAL.

Per le localizzazioni extrapolmonari, la ricerca di micobatteri può avvenire su biopsie, agoaspirati o altri campioni del sito d'infezione.

La ricerca di micobatteri nelle urine deve essere richiesta solo nei casi di sospetta localizzazione genito-urinaria (sono sufficienti 3 intere minzioni del mattino ottenute in 3 giorni diversi).

Più dell'80% dei pazienti affetti da HIV con FUO ha un'infezione, ma è importante prendere in considerazione anche la febbre da farmaci e il linfoma.

### **Febbre persistente in popolazioni speciali:**

• Pazienti ricoverati o post-chirurgici: febbre da farmaci, flebite, embolia polmonare o infezione correlata alla chirurgia.

• AIDS (CD4 < 200 cellule/mL): MAC, CMV, TB, linfoma, PCP.

• Età avanzata: tumore maligno, arterite temporale, polimialgia reumatica.

• Neutropenia: se la febbre > 7 giorni bisogna pensare a infezioni fungine (soprattutto *Aspergillus spp.*).

• Febbre >1 anno: linfoma, variante normale (ipertermia benigna o FUO cronica senza diagnosi specifica), febbre fittizia, epatite granulomatosa.

• Returning travelers: malaria, epatiti virali, febbre tifoide/enterica, leptospirosi, micosi endemiche e rickettsiosi, ascesso epatico amebico, schistosomiasi, tripanosomiasi africana, infezioni arbovirali endemiche (febbre dengue, febbre chikungunya, febbre gialla, encefalite del Nilo occidentale, encefalite giapponese).

## 5.4. LA DIAGNOSI DI FUO

### 5.4.1. Anamnesi ed esame obiettivo

Le febbri di origine sconosciuta continuano a costituire una sfida per la medicina moderna. Infatti, nonostante gli enormi progressi, anche tecnologicamente raffinati, la percentuale dei pazienti che rimangono senza diagnosi è ancora molto alta. Per resistere alla tentazione ed al rischio di moltiplicare il numero degli esami diagnostici, spesso complessi, costosi, invasivi e sostanzialmente inutili, bisogna seguire una strategia realistica. Atteso che le cause potenziali di FUO sono numerosissime resta preminente il ruolo dell'anamnesi (ripetuta e accurata) e dell'esame obiettivo (anch'esso attento e reiterato).

#### Anamnesi:

- Procedure invasive o interventi chirurgici
- Infezioni concomitanti
- Storia familiare di infezione tubercolare
- Viaggi
- Consumo di frutti di mare crudi o latte e latticini sospetti
- Contatto con animali non abituali
- Puntura di zanzara o zecca
- Trasfusioni di sangue
- Farmaci immunosoppressivi

Esame obiettivo: esplorare accuratamente la superficie cutanea, il collo, i distretti otorinolaringoiatrico, odontoiatrico, apparato respiratorio, cardiovascolare, digerente, urogenitale, scheletrico, muscolare, il sistema linfatico. Esaminare accuratamente le arterie temporali (se età >50).

Considerato che esiste una grande varietà di tecnologie adoperabili il loro utilizzo è subordinato all'anamnesi e all'esame obiettivo e deve essere giudiziosamente guidato in rapporto all'affioramento di segni potenzialmente evocativi.

Ad eccezione dell'esame biotico che in fase tardiva ha la più elevata penetranza diagnostica (24,5% dei casi), sono l'anamnesi ed il decorso clinico che spesso chiariscono la diagnosi (23% dei casi), mentre, per confronto, la TC/RM ha una percentuale solo del 6,8%.

Nel contempo, proprio in funzione di un orientamento generico, si rivelano utili gli esami routinari [ emocromo completo (attenzione allo striscio periferico) VES (velocità di eritrosedimentazione), PCR, creatinina, epatici, emocolture, esame delle urine con uricoltura, elettroforesi proteica, RX del torace, Mantoux, ecografia addominale, ecc.].

Le indagini successive saranno orientate, tappa per tappa, in rapporto ai vari elementi raccolti. Alla fine, le FUO saranno incluse nei quattro gruppi riconosciuti (infezioni, neoplasie, sindromi immunologiche-disreattive, miscellanee), tuttavia da un terzo a un quarto delle FUO rimangono tali e di esse un buon numero si risolve spontaneamente nel tempo. Anche in considerazione di questa tendenza evolutiva, una saggia politica attendista, quando consentita dalle condizioni cliniche, è più utile, piuttosto che sottoporre il paziente ad un bombardamento di esami a tappeto.

## 5.4.2. ESAMI DIAGNOSTICI:

### L'orientamento diagnostico in base alle caratteristiche della febbre

- **Febbricola** (tbc, febbre factitia, ipertiroidismo, sindrome astenica postvirale)
- **Continua** (temperatura costantemente elevata con oscillazioni durante la giornata non superiori ad 1 grado = malattie virali, polmoniti)
- **Continuo-remittente** (temperatura elevata ma con oscillazioni >1 grado durante la giornata = infezioni epatobiliari, urinarie, pelviche, dentarie, orofaringee)
- **Intermittente** con una o più remissioni > 2 gradi nella giornata (inf. vie urinarie, malaria, sepsi, endocardite batterica, LES, panarterite nodosa, vasculiti)
- **Ondulante** (aumento e decremento della temperatura della durata di giorni = linfoma di Hodgkin, brucellosi)
- **Ipertermia** (temperatura corporea > 41 °C, colpo di calore, ipertermia maligna da neurolettici, tumori ipotalamici) in tal caso si è di fronte ad una emergenza medica in cui il provvedimento più immediato è di applicare borse di ghiaccio sul collo, alle ascelle ed agli inguini e di reidratare il paziente.

### L'orientamento diagnostico in base ai sintomi guida

- **Brividi** (infezioni da piogeni, vie urinarie, polmoniti)
- **Esantemi** (infezioni virali, connettiviti)
- **Artralgie e artriti** (sepsi, connettiviti, poliartriti)
- **Linfomegalie** (infezioni virali o batteriche, HIV, linfomi, metastasi)

### L'orientamento diagnostico tramite gli esami di laboratorio

- **Emocromo** [leucopenia (può indicare Tifo addominale, Infezioni virali, TBC, Brucellosi, LES, Linfoma, Leucemia, Farmaci), leucocitosi (può indicare Infezioni batteriche M. di Still (neutrofilia)], **Es. urine, Urinocoltura, Emocoltura** (da tre differenti siti per aerobi e anaerobi), **VES** [ Molto elevata (>90-100 mm) è indicativa di mieloma, linfoma, leucemie, endocardite, polimialgia reumatica, arterite a cellule giganti, artrite reumatoide, LES, osteomielite, colangite, pielonefrite, ascessi; VES normale (e in assenza di segni di flogosi) è indicativa di febbre factitia ], **Fosfatasi alcalina** (se elevata può indicare TBC miliare, Linfomatosi del fegato, Mononucleosi infettiva, Infezione da CMV, M. di Still, Tiroidite subacuta, Metastasi epatiche, Ostruzione del tratto biliare, Ipernefroma, Periarterite nodosa), **Sierodiagnosi di Widal - Wright** (infezione da Salmonella typhi e paratyphi e Brucella spp.), ricerca di linfociti atipici, anti-VCA IgG ed IgM, anti-EBNA, IgM e IgG anti-citomegalovirus ed anti-Toxoplasma. **Titolo antistreptolisinico.**
- **Autoanticorpi, Complemento, Ormoni tiroidei, CK, Test per HIV, coprocoltura** (in caso di diarrea).
- **Marcatori tumorali, Prove di funzionalità epatica** alterate (epatite acuta, epatite alcolica, colangite, ascesso epatico, linfoma).

### L'orientamento tramite la diagnostica per immagini (I e II livello)

- **RX e TC torace possono evidenziare:**
  - TBC, adenopatia mediastinica (sarcoidosi, neoplasia), cardiomegalia, scompenso in seguito ad una lesione valvolare
- **TAC addome può evidenziare:**
  - adenopatie, ascessi, tumori-linfomi
- **TAC / RMN cranio** (in caso di segni neurologici focali) **per escludere:**
  - ascesso cerebrale, neoplasia, toxoplasmosi
- **PET-TC total body con 18F-FDG può evidenziare:**
  - vasculiti-arteriti, neoplasie, infezioni-ascessi localizzati, osteomielite
- **Scintigrafia con leucociti marcati può evidenziare:**
  - neoplasie, infezioni-ascessi localizzati, osteomielite

### **L'orientamento tramite test diagnostici addizionali:**

- in caso di linfadenomegalia: biopsia linfonodale (linfoma, neoplasia, sarcoidosi, TBC)
- in caso di soffio cardiaco: l'ecocardiogramma può mostrare un' endocardite
- in caso di sangue occulto nelle feci: esofagogastrosopia, colonscopia e clisma opaco;
- in caso di ematuria: eco renale, TAC addome, urografia, cistoscopia;
- in caso di sospetta emopatia: l'esame del midollo osseo;
- in caso di sospette malattie polmonari: la broncoscopia;
- in caso di sospette malattie intestinali: colonscopia diretta/virtuale e laparoscopia.

### **Esami diagnostici invasivi:**

- Se funzionalità epatica alterata → considerare biopsia epatica
- Se l'emocromo è alterato → considerare biopsie osteomidollari + mielocultura (ricercando anche BAAR e funghi)
- Se età > 50 anni → considerare biopsia dell'arteria temporale

### **Esami specifici nelle più comuni cause infettive**

- Ascesso addominale: ecografia addominale o TC addome superiore e inferiore con e senza m.d.c. con eventuale drenaggio della raccolta ed invio del campione per esame colturale.
- Tubercolosi o infezioni sostenute da micobatteri atipici:
  - Test tubercolinico/IGRA
  - RX torace
  - Ricerca BAAR (test di amplificazione degli acidi nucleici ed esame colturale) su espettorato: in caso di sospetta TB polmonare deve essere predisposta la raccolta di 2 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml ottenuti a distanza di almeno 8 ore uno dall'altro) su cui richiedere test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare, esame microscopico ed esame colturale per micobatteri. Non ci sono indicazioni a inviare in laboratorio ulteriori campioni di espettorato a meno che uno dei precedenti campioni sia risultato non idoneo (ad esempio campione salivare).
  - Ricerca BAAR (test di amplificazione degli acidi nucleici ed esame colturale) su biopsie e/o agoaspirati nel sito d'infezione: in caso di sospetta TB extrapolmonare. Oltre che sui campioni respiratori, il test molecolare deve essere richiesto su liquor, altri liquidi biologici raccolti da cavità corporee (liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardico, ascessi), aspirato linfonodale, biopsia, tessuti paraffinati e sangue. La ricerca di micobatteri nelle urine deve essere richiesta solo nei casi di sospetta localizzazione genito-urinaria (sono sufficienti 3 campioni di urine ottenuti in 3 giorni diversi).
  - Ricerca BAAR (test di amplificazione degli acidi nucleici ed esame colturale) su liquor: nella sospetta meningite tubercolare.
- Endocardite infettiva con coltura negativa (intesa come endocardite infettiva causata da microrganismi che non sono isolati utilizzando le tecniche di coltura standard): eseguire test sierologici per *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* e *Legionella pneumophila*, a seguire eseguire PCR su sangue per *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* e funghi (*Candida spp.* e *Aspergillus spp.*).
- Sindromi mononucleosiche (nell'80% dei casi provocate da EBV):  
ricerca di linfociti atipici + Monotest.

## 5.5. TABELLE.

Tab. III. Cause più comuni di febbre di origine sconosciuta

<i>Infezioni</i>
Tubercolosi (soprattutto extrapolmonare)
Ascessi addominali
Ascessi pelvici
Ascessi dentari
Endocarditi
Osteomieliti
Sinusiti
Cytomegalovirus
Virus di Epstein-Barr
HIV
Malattia di Lyme
Prostatiti
<i>Neoplasie</i>
Leucemia cronica
Linfoma
Tumore metastatico
Carcinoma renale
Carcinoma del colon
Epatoma
Sindromi mielodisplastiche
Carcinoma del pancreas
Sarcoma
<i>Condizioni autoimmuni</i>
Malattia di Still dell'adulto
Polimialgia reumatica
Arterite temporale
Artrite reumatoide
Febbre reumatoide
Malattia infiammatoria intestinale
Sindrome di Reiter
Lupus eritematoso sistemico
Vasculite
<i>Miscellanee</i>
Febbre da farmaci
Complicazioni da cirrosi
Febbre factitia
Epatite (alcolica, granulomatosa o lupoide)
Trombosi venosa profonda
Sarcoidosi

**Tab. IV. Cause emergenti di febbre di origine sconosciuta**

Babesiosi, Erlichiosi, Bartonellosi, Malattia di Lyme
Persistente infezione da Yersinia, Parvovirus B19, HHV8, <i>Pneumocystis carinii</i>
Malacoplachia renale
Linfoadenite necrotizzante di Kikuchi
Pseudotumore infiammatorio dei linfonodi
Malattia di Castleman
Sindrome da attivazione macrofagica
Sindrome di Schnitzler's
Carenza di vitamina B12
Ematoma occulto
Dissezione aortica
Dermatosi IgA lineare
Sindrome da fatica cronica
Sindrome da ipersensibilità agli anticonvulsivanti
Sindrome da ipersensibilità alla minociclina
Febbre da cirrosi
Sindrome da astinenza alcolica
Febbre da contraccettivi

**Tab. V.** Percentuali di febbri di origine sconosciuta che restano non diagnosticate in pazienti con febbre continua o ricorrente

	Knockaert et al. <sup>9</sup> , 1992	de Kleijn et al. <sup>45</sup> , 1997	Vanderschueren et al. <sup>63</sup> , 2003
Febbre continua	18	20	26
Febbre ricorrente	51	50	47.6

**Tab. VI. Anamnesi in caso di FUO**

Confermare la febbre!★
Familiarità
Viaggi
Lavoro
Animali
Contatti
Affezioni pregresse
Farmaci

L'anamnesi deve essere accurata, insistente e ripetuta, a cominciare dall'accertamento dell'esistenza della febbre★, per evitare di incappare in una febbre fittizia.

**Tab. VII.** Iter diagnostico delle febbri di origine indeterminata, nei pazienti anti-HIV negativi.

<p><u>Anamnesi:</u> 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><u>Esame obiettivo:</u> 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><u>Esami di routine:</u> 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; triglicemidemia.</p>
<p><u>Esami mirati:</u> 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, <math>\alpha</math>FP, Ca125, Ca153, Ca199, ferritina, beta2 microglobulina, NSE, PSA; test funzionalità tiroidea più autoanticorpi; produzione di <u>immagini:</u> 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><u>Approccio non invasivo per diagnosi sospetta:</u> 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><u>Approccio invasivo per diagnosi sospetta:</u> biopsie midollare, linfonodale, epatica, gastrica (eco/tac guidate), rettile, 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. Laparotomia. Laparoscopia.</p>
<p><u>Fallimento nello stabilire la diagnosi:</u> controllare il paziente ad intervalli regolari (se lo stato clinico non si deteriora rapidamente). Terapia empirica: farmaci antiinfiammatori non steroidei; corticosteroidi; colchicina; f.c.i antitubercolari; antibiotici. (c)</p>

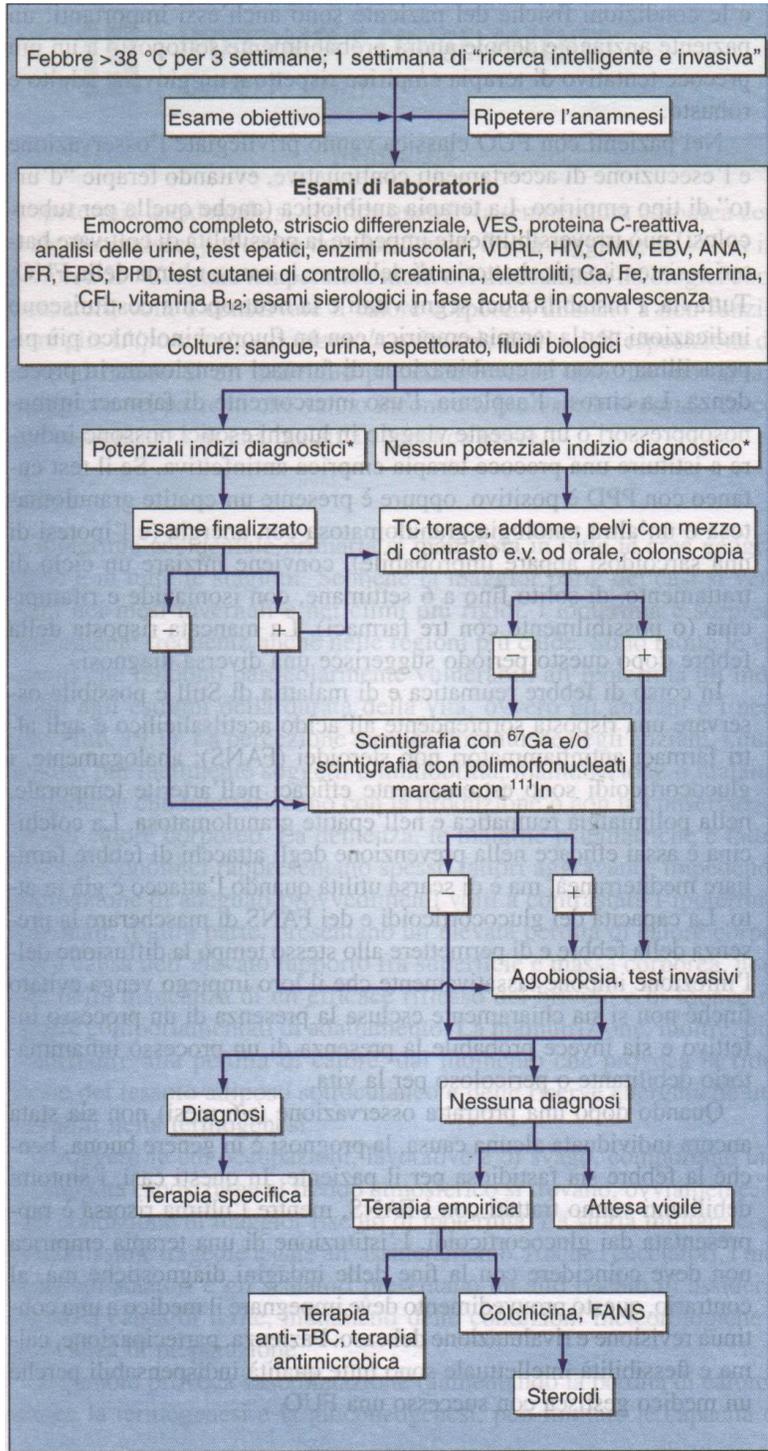
**Note:** (a) Condizioni in cui si riscontra il segno di Foget: febbre gialla, dengue, febbre Q, leptospirosi, legionellosi, psittacosi, infezioni da salmonella typhi, tularemia, brucellosi, infezioni da mycoplasmi, parotite, epatite infettiva, cuore d'atleta, cardiopatie, aumentata pressione endocranica, 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 F.U.O. 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.

**Tab. VIII. Diagnosi di F.U.O: traccianti di flogosi**

Gallio 67 citrato
Leucociti marcati con Indio 111 o Tecnezio 99
Immunoglobuline policlonali marcate con Indio 111 o Tecnezio 99
Fluoro desossiglucosio
Biotina
Liposomi radiomarcanti
Citochine marcate
Anticorpi monoclonali specifici
Antibiotici marcati

**Tab. IX. Approccio diagnostico al paziente con FUO classica**

(\* Indizi potenzialmente diagnostici possono essere reperti chiave dell'anamnesi, segni di localizzazione o sintomi chiave.)



**Tab. X. Importanza di varie procedure in rapporto al tempo di diagnosi (in percentuale)**

	Diagnosi precoce	Diagnosi intermedia	Diagnosi tardiva
Anamnesi e decorso clinico	30	18	19
Biopsia	9	31	34
Sierologia	7.5	7.9	5.7
TAC/RMN	6	13	3.4
Ecocardiografia	10.4	0	0
Autopsia	0	2.6	4.6

L'anamnesi deve essere accurata, insistente e ripetuta, a cominciare dall'accertamento dell'effettiva esistenza della febbre, per evitare di incappare in una febbre fittizia.

**Tab. XI. Scala dei valori dei mezzi diagnostici (su 192 pazienti)**

Biopsia	47 (24.5%)
Storia ed evoluzione	44 (22.9%)
Culture microbiologiche	13 (6.8%)
Sierologia	13 (6.8%)
TAC/RMN	12 (6.8%)
Immunologia	7 (3.6%)
Ecocardiografia	7 (3.6%)
Scintigrafia	7 (3.6%)
Anticorpi	5 (2.6%)
Rx	3 (1.5%)
Ecografia addome	3 (1.5%)
Endoscopia	3 (1.5%)
Altri/combinazioni	27 (14%)

Ad eccezione dell'esame biotico che in fase tardiva ha la più elevata penetranza diagnostica (24,5% dei casi), sono l'anamnesi ed il decorso clinico a chiarire la causa di FUO (23% dei casi), mentre, per confronto, la TC/RM hanno una percentuale del 6,8%.

## 6. L'IPERTERMIA MALIGNA

### 6.1. Definizione

Rialzo della temperatura corporea pericolosa per la vita, in genere secondaria a una risposta ipermetabolica alla somministrazione concomitante di un miorilassante depolarizzante e di un potente anestetico volatile inalatorio.

### 6.2. Cos'è l'ipertemia maligna

L'ipertemia maligna (IM) è una malattia rara farmacogenetica a trasmissione autosomica dominante a carico dei muscoli scheletrici, caratterizzata da una risposta ipermetabolica a potenti gas anestetici volatili come l'alotano, il sevoflurano, il desflurano e la succinilcolina, un rilassante muscolare depolarizzante. Di rado nell'uomo si manifesta dopo stress fisici secondari ad un eccessivo esercizio oppure al calore.

I numerosi progressi nella fisiopatologia dell'IM hanno permesso di evidenziare il gene *RYR1* principalmente implicato e l'implementazione di procedure di screening mediante test genetici o biologici. Tuttavia, forme di crisi di IM fruste o interrotte con il miglioramento del monitoraggio anestesiológico o ancora dei decessi perioperatori inspiegabili possono portare a sottovalutare l'incidenza delle manifestazioni di IM durante un'anestesia. Benché siano stati compiuti notevoli progressi negli strumenti di genetica molecolare nell'esplorazione dettagliata dei genomi degli individui, essi si accompagnano talvolta a maggiori difficoltà nella diagnosi poiché mancano ancora le correlazioni genotipo-fenotipo che consentirebbero una diagnosi di certezza

Il miorilassante coinvolto in genere è la succinilcolina; l'anestetico inalatorio implicato nella patogenesi dell'ipertemia maligna di solito è l'alotano, ma possono essere anche coinvolti altri anestetici (es., isoflurano, sevoflurano, desflurano). Questa combinazione farmacologica provoca una reazione simile in alcuni pazienti affetti da distrofia muscolare e miotonia. Anche se l'ipertemia maligna può svilupparsi dopo la prima esposizione a questi farmaci, in media, i pazienti richiedono 3 esposizioni.

Sinonimi dell'ipertemia maligna sono l'iperpiressia maligna e ipertemia da anestesia.

E' compresa nell'elenco delle malattie rare censite dal portale europeo Orphanet con codice Orpha 423, codice ICD10: T88.3. Nell'IM l'incidenza delle reazioni nella IM varia tra 1/5.000 a 1/50.000-100.000 anestesie. Tuttavia, la prevalenza delle anomalie genetiche può interessare 1 ogni 3.000 individui. L'IM colpisce gli uomini, alcune razze di maiali, i cani, i cavalli e probabilmente anche altri animali.

### 6.3. Segni diagnostici tipici

Il più precoce segno diagnostico specifico è l'aumento del diossido di carbonio espirato. Sintomi tipici sono l'aumento della temperatura corporea, debolezza muscolare, crampi muscolari, collasso, stanchezza, nausea, diarrea, vomito, aritmia cardiaca e arresto cardiorespiratorio.



**I segni tipici della IM** sono collegati a una risposta ipermetabolica e comprendono l'ipertemia marcata, la tachicardia, la tachipnea, l'aumento della produzione di diossido di carbonio, l'aumento del consumo di ossigeno, l'acidosi, la rigidità muscolare, mandibolare in particolare, e la rabdomiolisi. Le modificazioni fisiopatologiche della IM sono dovute a un aumento non controllato del calcio

mioplasmico, che innesca processi biochimici legati all'attivazione muscolare. A seguito della deplezione di ATP viene compromessa l'integrità della membrana muscolare, che produce iperkalemia e raddomiolisi. In molti casi, la sindrome è dovuta a un difetto del recettore della rianodina.

#### **6.4. Ipertermia maligna: gli esami diagnostici**

**Biopsie muscolari:** si rileva in vitro la contrazione dei muscoli in risposta all'alotano, alla caffeina e ad altre sostanze.

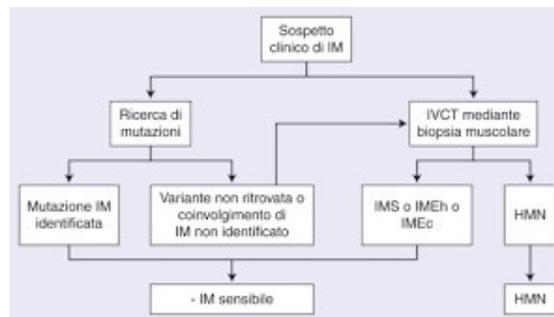
#### **Diagnosi della crisi di IM**

La crisi di IM o il sospetto di crisi di IM è un'urgenza vitale.

Una crisi di IM deve essere sospettata in presenza dell'associazione di segni di ipermetabolismo, segni muscolari e segni laboratoristici durante un'anestesia generale che utilizzi agenti alogenati con o senza l'aggiunta di un curaro depolarizzante nel decorso immediato di un'anestesia generale. Tutti gli agenti alogenati possono scatenare una crisi. Questa può essere fulminante o moderata, associata o meno a un'insufficienza

#### **Diagnosi differenziale**

Si pone di fronte a segni isolati che suggeriscono l'IM. Un'ipercapnia isolata può riflettere un accumulo di CO<sub>2</sub> dopo intubazione difficile e insufflazione di CO<sub>2</sub> per



laparoscopia, un problema al circuito del ventilatore e un'ipoventilazione intra- o postoperatoria. Un'ipertermia isolata porta a ricercare un eccesso di riscaldamento da parte di una coperta ad aria, specialmente nel bambino, oppure una sindrome infettiva. Una raddomiolisi isolata diagnosticata di fronte a urine scure, mialgie.

**Tab. XIII Diagnosi di ipertermia maligna**

#### **6.4.1. Studi di genetica molecolare:**

L'IM intra-anestetica è una patologia farmacogenetica a trasmissione autosomica dominante. Il gene *RYR1* è stato il primo gene identificato nell'IM e costituisce il gene principale della patologia. Altri due geni, *CACNA1S* e *STAC3*, sono stati in seguito identificati, ma il loro coinvolgimento resta eccezionale. Lo studio di questi geni consente di identificare mutazioni causali nel 50-70% dei casi di IM comprovata. Restano quindi molto probabilmente nuovi geni da valutare.

Sono state identificate oltre 90 mutazioni nel gene *RYR-1* (localizzato sul cromosoma 19q13.1) e almeno 25 mutazioni sono responsabili della IM.

L'identificazione delle mutazioni genetiche ha permesso l'introduzione di test genetici che individuano la suscettibilità alla IM. In considerazione dell'aumento della sensibilità dei test genetici, la genetica molecolare sarà di grande aiuto all'individuare le ulteriori mutazioni a rischio.

## 6.5. TRATTAMENTO

L'arresto della somministrazione dell'agente alogenato e l'iniezione endovenosa di dantrolene sono due misure terapeutiche urgenti per un'evoluzione favorevole. Trattamenti prioritari consistono anche nel raffreddamento rapido e in misure energetiche di supporto. Il trattamento deve essere iniziato non appena viene sospettata la diagnosi: è un'urgenza vitale.

Il trattamento della crisi di IM è un'urgenza terapeutica che deve comportare il rinforzo di professionisti (medici, infermiera anestesista diplomata).

La sindrome è probabilmente fatale se non trattata, ma grazie ai grandi progressi nella comprensione dei sintomi clinici e nella patofisiologia della sindrome, la mortalità della IM è scesa dall'80% di trenta anni fa al 5% di oggi.

## 6.6. Gestione anestetica di un soggetto a rischio IM o IMS

Le precauzioni di anestesia devono essere applicate nei pazienti classificati IMS o IM equivoci dopo realizzazione dei test di contrattura in vitro, ai pazienti in attesa dei test ma anche ai membri parenti non testati di un soggetto IMS e ai pazienti portatori di miopatie congenite a *central core*, nonché ai pazienti che hanno presentato un'IM da sforzo o un innalzamento cronico delle CPK. Si raccomanda di contattare un centro esperto in IM per valutare la probabilità del rischio di IM.

Major syndromes and causes of hyperthermia due to toxicity	
Major syndromes	Implicated drugs
Adrenergic fever	Phenethylamines such as amphetamine, methamphetamine, MDMA; cocaine and MAO inhibitors
Antidopaminergic fever (NMS)	Phenothiazines, butyrophenones; atypical neuroleptics such as olanzapine and clozapine; metoclopramide and promethazine; acute withdrawal of anti-Parkinsonian agents
Anticholinergic fever	Antispasmodics, antihistamines, anti-ulcer and anti-Parkinsonian drugs, neuroleptics or ingredients of plants (for example, belladonna alkaloids) and mushrooms
Serotonin syndrome	Drugs increasing serotonin-concentration in the CNS; combination of drugs (for example, MAO inhibitors and tricyclic antidepressants); other drugs, including dextrometorphan, meperidine, L-dopa, bromocriptine, tramadol, lithium and the MAO inhibitor linezolid
Uncoupling of oxidative phosphorylation	PCP and salicylates
Malignant hyperthermia	Volatile anesthetics and depolarizing muscle relaxants
Drug induced fever	Anticonvulsants, minocycline, antimicrobial agents, allopurinol, and heparin; virtually any drug capable of causing fever via hypersensitivity mechanism

CNS, central nervous system; MAO, monoamine oxidase; MDMA, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine; NMS, neuroleptic malignant syndrome; PCP, pentachlorophenol.

Tab. XIV ipertermia da farmaci

Farmaci che possono causare la sindrome maligna da neurolettici	
Classe	Farmaci
<a href="#">Antipsicotici tradizionali</a>	Clorpromazina Flufenazina Aloperidolo Loxapina Mesoridazina Molindone Perfenazina Pimozide Tioridazina Tiotixene Trifluoperazina
<a href="#">Antipsicotici di nuova generazione</a>	Aripiprazolo Clozapina Olanzapina Paliperidone Quetiapina Risperidone Ziprasidone
<a href="#">Antiemetici</a> (farmaci contro il vomito)	Domperidone Droperidolo Metoclopramide Proclorperazina Prometazina

Tab. XV Ipertermia maligna da neurolettici

## RIFLESSIONI CONCLUSIVE

Le FUO sono affezioni molto complesse da un punto di vista epidemiologico, fisiopatologico, clinico e diagnostico.

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 che usualmente orientano l'iter diagnostico.

Le FUO spesso all'inizio (che però può durare mesi ed anni), si caratterizzano solo con la febbre, in assenza di altri segni e sintomi; da ciò l'assoluto protagonismo del medico che a partire dal corretto rilevamento della febbre deve essere estremamente e ripetutamente attento all'anamnesi e all'esame fisico e, quindi ai piccoli particolari (un farmaco, un viaggio, un animale da compagnia, un contatto, un familiare, un conflitto psico-emotivo, febbre fittizia, un rash, un linfonodo-sentinella, un reperto epato-splenico in evoluzione, una reazione dolorosa evocata, etc..), è proprio la disattenzione del medico che può contribuire a ritardare la diagnosi, e senza una bussola il numero degli accertamenti di laboratorio e strumentali, anche invasivi, si incrementano, sottoponendo il paziente a una via crucis nella quale si sommano e si moltiplicano fattori affettivi, emotivi, sociali, economici.

In questo contesto alcune norme debbono essere tenute in conto, anche se ovvie:

- per prima cosa, il laboratorio deve essere utilizzato in funzione dei sintomi e dei segni di orientamento che mano a mano vanno emergendo, a volte anche dagli stessi test laboratoristici;
- le strategie "a tappeto" sono assolutamente inutili;
- è preferibile attenersi ad una saggia politica attendista, anche perché in una buona percentuale (fino al 50-60%) le FUO si risolvono spontaneamente;
- non ci si attendano miracoli dalle tecnologie più moderne.

E' difficile costruire un algoritmo che valga per tutte le malattie, potenzialmente, causa di FUO, e che sarebbe difficile da applicare ad ogni singolo malato.

Le FUO di interesse squisitamente internistico devono essere affrontate con un'educazione culturale di tipo olistico, tipica, se non esclusiva, del medico internista.

L'eterogeneità delle casistiche, i criteri diversi di reclutamento, le differenti metodologie di studio, le disponibilità biotecnologiche rendono difficili i confronti nel tempo e nello spazio. Tuttavia si può ragionevolmente ritenere che le malattie infettive, a motivo delle maggiori possibilità diagnostiche e terapeutiche (anche se su base empirica), più raramente che non in passato diventino FUO. Sono soprattutto le virosi a durare più a lungo ed alla fine risolversi spontaneamente. Per certi versi la notevole disponibilità e utilità di mezzi di esplorazione tecnologici ad alto potere risolutivo (specie nel settore della diagnostica per immagini) accorcia già al di fuori dell'ambiente ospedaliero i tempi di diagnosi delle neoplasie, che come FUO affiorano più tardivamente.

I progressi tecnologici non sono riusciti a sfondare un muro di silenzio diagnostico che così rimane comunque impenetrabile; non solo, ma la medicina "classica" ippocratica si riprende la sua clamorosa rivincita, giacché anche gli autori di lingua e cultura

altamente tecno-matematica, ribadiscono la necessità e la priorità dell'accuratezza e ripetitività anamnestiche ed obiettive. E suggeriscono un numero di esami iniziali abbastanza contenuti. Tuttavia anche questa metodologia abbastanza orientata, non è esente da trappole, perché sintomi, segni e reperti di laboratorio possono essere fuorvianti. L'ultima beffa è che molto spesso le F.U.O., anche quelle definitivamente non diagnosticate, si risolvono spontaneamente.

Dalla prima segnalazione di Petersdorf e Beeson nel 1961 sono passati più di 60 anni e le F.U.O. continuano ad essere periodicamente rivisitate per un bilancio che comunque non è mai definitivo. Quella zona d'ombra insondabile e indefinita, che costituisce una sfida a motivo della sua irriducibile impenetrabilità, sembra sottrarsi ai pur efficienti presidi clinico-diagnostici. Si tratta di una grande avventura dagli sviluppi imprevedibili, che tuttavia la Medicina Interna saprà affrontare anche nel futuro, poiché ad essa è riservato il "privilegio" della sintesi clinica delle conoscenze vecchie e nuove, la sola in grado di guidare l'opera del medico di ogni era allo studio globale del malato.

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. **Mansueto S.**, et al. *Le febbri di origine sconosciuta: un frequente, costoso cimento*. Atti del 105° Congresso Nazionale della Società di Medicina Interna (SIMI), Palermo, 2004.
2. **Iandolo C.**, Manfellotto D. *Le febbri di origine oscura, una guida alla diagnosi*. Roma: Pozzi editore, 1987
3. **Jeffrey A.**, et al. *Febbre di origine oscura*. Principi di Medicina Interna. Harrison editore,
4. 16 a edizione.
5. **Mansueto P**, Di Lorenzo G, et al. *Fever of unknown origin in a Mediterranean survey from a division of internal medicine: report of 91 cases during a 12-year-period (1991-2002)*. Intern Emerg Med. 2008 Sep;3(3):219-25.
6. **Mansueto S.**, et al. *Le febbri di origine sconosciuta: un frequente, costoso cimento*. Atti del 105° Congresso Nazionale della Società di Medicina Interna.
7. **Nenna S**, N. Piscitelli, F. Quinto, P. Di Fazio. "The diagnostic role of 18F-FDG PET/CT in the early evaluation of large vessel vasculitis including Takayasu arteritis presenting as Fever of Unknown Origin (FUO): a case report". Atti del 112° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Roma, 2011.
8. **Nenna S**, et al. "Management of the large vessel vasculitis including Takayasu arteritis presenting as Fever of Unknown Origin (FUO): the role of 18F-FDG PET/CT". Allergy, 2012: P24-54153.
9. **Sica P** et al, *Le Infezioni in Medicina*, n. 2, 96-104, 1999.
10. **Kouijzer IJE**, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. *Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT*. Semin Nucl Med. 2018 Mar;48(2):100-107.
11. **Ophyr Mourad**, Valerie Palda, Allan S. Detsky. *A Comprehensive Evidence-Based Approach to Fever of Unknown Origin*.
12. **Bleeker-Rovers CP** et Van der Meer. *Pyrexia of unknown origin*. Medicine 2005;33,3.
13. **R. Hague**. *Fever of unknown origin investigation and management*. Current Paediatrics (2001) 11, 445d451.
14. **Florian Eyer** and Thomas Zilker. *Bench-to-bedside review: Mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity*. Critical Care 2007, 11:236
15. **Petersdorf RG**, Beeson PB. *Fever of unexplained origin: report on 100 cases*. Medicine (Baltimore). 1961;40:1-30.
16. **Petersdorf RG**. *Fever of unknown origin: an old friend revisited*. Arch Intern Med. 1992;152:21-22.
17. **Petersdorf RG**. *How it has changed in 20 years*. Hosp. Pract. 841, 20, 1985.
18. **Durack DT**, Street AC. *Fever of unknown origin—reexamined and redefined*. Curr Clin Top Infect Dis. 1991;11:35-51.
19. **Hopkins PM**, Girard T, Dalay S, et al: *Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists*. Anaesthesia 76:655-664, 2021.
20. **de Kleijn EM**, van Lier HJ, van der Meer JW. *Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients*. The Netherlands FUO Study Group. Medicine (Baltimore). 1997;76:401-414.

21. **Vanderschueren S**, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. *From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues*. Arch Intern Med. 2003;12;163:1033–1041.
22. **Pauwels EK**, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP. *Positron-emission tomography with fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies*. J Cancer Res Clin Oncol. 2000;126:549–559.
23. **Kubota R**, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. *Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulocytes studied by microautoradiography*. J Nucl Med. 1992;33:1972–1980.
24. **Zhuang HM**, Cortes-Blanco A, Pourdehnad M, et al. *Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders?* Nucl Med Comm. 2001;22:1123–1128.
25. **Meller J**, Altenvoerde G, Munzel U, et al. *Fever of unknown origin: prospective comparison of [<sup>18</sup>F]FDG imaging with a double-head coincidence camera (DHCC) and Ga-67 citrate SPECT*. Eur J Nucl Med. 2000;27:1617–1625.
26. **Kjaer A**, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard L. *Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG-PET and <sup>111</sup>In-granulocyte scintigraphy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:622–626.
27. **Lew DP**, Waldvogel FA. *Osteomyelitis*. Lancet. 2004;364:369–379.
28. **Meller J**, Köster G, Liersch T, et al. *Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of <sup>18</sup>F-FDG imaging with a dual-head coincidence camera (DHCC) and <sup>111</sup>In-labelled autologous leucocyte scintigraphy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:53–60.
29. **Delank KS**, et al. *The implications of <sup>18</sup>F-FDG-PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study*. BMC Musculoskelet Disord. 2006;7:20–29.
30. **Knockaert DC**, Vanderschueren S, Blockmans D. *Fever of unknown origin in adults: 40 years on*. J Intern Med. 2003;253:263–275.
31. **Sorensen HT**, Mellekjaer L, Skriver MV, et al. *Fever of unknown origin and cancer: a population-based study*. Lancet Oncol. 2005;6:851–855.
32. **Rini JN**, Bhargava KK, Tronco GG, et al. *PET with FDG-labeled leukocytes versus scintigraphy with <sup>111</sup>In-oxine-labeled leukocytes for detection of infection*. Radiology. 2006;238:978–987.
33. **Bleeker-Rovers CP**, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PFM, Oyen WJG, van der Meer JWM. *A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol*. Medicine (Baltimore). 2007 Jan;86(1):26-38.
34. **Mulders-Manders C**, Simon A, Bleeker-Rovers C. *Fever of unknown origin*. Clin Med (Lond). 2015 Jun;15(3):280-4.
35. **Hayakawa K**, Ramasamy B, Chandrasekar PH. *Fever of unknown origin: an evidence-based review*. Am J Med Sci. 2012 Oct;344(4):307-16.
36. **D. Chamley et al.** *Malignant hyperthermia in infancy and identification of novel RYR1 mutation*. Br J Anaesth (2000)
37. **P.M. Hopkins et al.** *European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility*. Br J Anaesth (2015)
38. **P.M. Hopkins.** *Malignant hyperthermia*. Anaesth Intensive Care Med. (2014)
39. **K.P. Glahn et al.** *Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group*. Br J Anaesth. (2010).
40. **R. Wang et al.** *Localization of the dantrolene-binding sequence near the FK506-binding protein-binding site in the three-dimensional structure of the ryanodine receptor*. J Biol Chem, (2011).
41. **N. Roux-Buisson et al.** *Identification of variants of the ryanodine receptor type 1 in patients with exertional heat stroke and positive response to the malignant hyperthermia in vitro contracture test*. Br J Anaesth. (2016).