

# Una febbre complicata

Paolo Ghiringhelli<sup>1</sup>, Mariagrazia Aspesi<sup>1</sup>

## Abstract

*Fever of unknown origin is a common problem in medical practice and assemble a broad spectrum of diagnostic possibilities. We report a case of a 24-year-old woman with high-spiking fever. A diagnosis of adult-onset Still's disease (AOSD) was made. This is a rare inflammatory disease with an unknown aetiology. The diagnosis of adult-onset Still's disease can be very difficult. There are no specific tests and reliance is usually placed on a symptom complex and the well described typical rash seen in most patients. Thus, the diagnosis is made by exclusion and with the help of diagnostic criteria. The treatment of this disease has to limit the intensity of the symptoms, and this is usually obtained with NSAIDs (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), and to control the disease evolution, through the use of corticosteroid, methotrexate or ciclosporine A. In the case here described treatment with corticosteroid met with a good response.*

**Keywords:** adult-onset Still's disease (AOSD), inflammatory disease, fever of unknown origin

*A complicated fever. CMI 2007; 1(1): 31-36*

<sup>1</sup> Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio", Presidio di Tradate (VA)

## CASO CLINICO

Il caso descritto è quello di una donna di 24 anni che giunse all'osservazione presso il nostro Ospedale: da tre settimane erano comparse febbre e faringodinia.

### Domande da porre alla paziente

- La febbre è preceduta da brividi?
- Se non si usano antitermici, che ritmo circadiano manifesta la febbre?
- Quali altri segni e sintomi sono associati?
- Ha cambiato abitudini di vita o alimentari, ha fatto viaggi?

La febbre era di tipo intermittente (con punte massime di 40,5°C), preceduta da

brividi, della durata di poche ore. Erano associati anoressia, progressiva astenia e calo ponderale di 2 kg.

L'esame obiettivo all'ingresso rilevava modesta iperemia della faringe, adenopatie multiple laterocervicali del diametro massimo di 2 cm e splenomegalia. All'ascoltazione cardiaca erano presenti un click e un soffio meso-telesistolico sui focolai d'auscultazione della mitrale.

### Perché descriviamo questo caso?

*Il caso, mostrando le difficoltà che si incontrano nella pratica clinica di fronte a una febbre di origine sconosciuta, fornisce le nozioni di base per riconoscere e trattare la malattia di Still dell'adulto, una rara patologia sistemica a carattere infiammatorio*



**Figura 1**  
Rash cutaneo osservato  
nella paziente

Dal lato laboratoristico risultavano presenti:

- globuli bianchi = 20.000/mm<sup>3</sup>
- azotemia = 92,8%
- GOT = 56 U/l
- GPT = 65 U/l
- pseudocolinesterasi = 3.480 U/l
- Hb = 8,1 g/100ml (l'anno precedente Hb era 11,9 g/100ml)
- volume corpuscolare medio (MCV) = 66 fl (l'anno precedente MCV = 65 fl)
- VES = 67 mm in un'ora
- PCR = 16 mg/100ml
- LDH = 550 U/l
- D-dimero = 2.800 ng/ml

L'elettrocardiogramma e la radiografia del torace non erano patologici. Venne richiesta un'eco-cuore urgente che mostrava la presenza di un prolasso della mitrale con insufficienza valvolare lieve.

L'ecografia dell'addome rilevava una milza con diametro maggiore di 18 cm. L'ecodoppler dei linfonodi mostrava un quadro di adenopatie aspecifiche. La paziente venne sottoposta a emocolture seriate, fu iniziato un trattamento antibiotico con ceftriaxone e dopo 3 giorni, per il persistere della febbre, venne associata amikacina.

Due emocolture risultarono positive per *Staphylococcus epidermidis*. Per questo venne introdotta nel trattamento la teicoplanina. Risultarono negative le sierologie TORCH (*Toxoplasma gondii*, rosolia, *Citomegalovirus* e *Herpes Simplex*), *Borrelia*, *Clamidia*, micoplasmi e Widal Wright, mentre il titolo antistreptolisina (TAS) era di 350 UI.

Tutto quanto esposto poteva essere compatibile con una Sindrome della Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) associata o a una sepsi, o a un'endocardite mitralica, o ancora a un linfoma, o a una febbre reuma-

tica oppure all'esordio di un'artrite reumatoide o di una coagulazione intravascolare disseminata (CID).

#### Domande da porsi

- La paziente ha un linfoma?
- La splenomegalia in parte è secondaria alla quasi certa anemia mediterranea?
- Il D-dimero è espressione di una CID indotta da una sepsi o da altro?
- Sono sufficienti i criteri diagnostici per porre il dubbio di un'endocardite?
- È sufficiente un TAS mosso per porre il dubbio di febbre reumatica?

Nei giorni successivi comparvero puntate febbrili anche biquotidiane associate alla comparsa di un rash cutaneo evanescente che scompariva alcune ore dopo l'insorgenza (Figura 1).

Si manifestarono artriti dei polsi e vennero rilevati dal lato laboratoristico: leucocitosi neutrofila, ferritinemia elevata (4.890 ng/ml), depressione della sintesi di colinesterasi, negatività dell'RA test e degli anticorpi anti-nucleo (ANA) e positività di due emocolture per *Staphylococcus epidermidis* eseguite a meno di un'ora di distanza l'una dall'altra.

A quest'ultimo proposito sia il tipo di patogeno in questione sia l'esito delle emocolture rendevano poco probabile la loro positività. Anche il titolo stabile del TAS (380 UI) non rese credibile la sua correlazione con l'esordio di un reumatismo articolare acuto. La TC torace addome rilevò la presenza di alcune adenopatie mediastiniche del diametro massimo di 1,5 cm, non fuse fra di loro, mentre in ambito addominale non erano presenti adenopatie ma veniva confermata la splenomegalia rilevata all'ecografia.

Tutti questi elementi orientarono verso la diagnosi di una malattia di Still dell'adulto. La somministrazione di un corticosteroide 1 mg per kg di peso permise di risolvere la sintomatologia della paziente. Successivamente venne associata idrossiclorochina e scalata gradualmente la terapia steroidea.

Dopo una decina d'anni la paziente si ripresentò con un quadro compatibile con un'artrite reumatoide e venne trattata con successo con metotrexate e una piccola dose di steroide.

Dopo vari tentativi all'inizio infruttuosi di ridurre la terapia immunosoppressiva la paziente è da 3 anni in remissione clinica senza assumere farmaci.

## DISCUSSIONE

La malattia di Still, la forma sistemica dell'artrite cronica giovanile, fu descritta per la prima volta nel bambino nel 1897 [1], ma non fu riconosciuta nell'adulto fino al 1971 [2].

Nell'adulto, la malattia di Still è piuttosto rara, benché diffusa in tutto il mondo. È caratteristica dei giovani adulti fra i 16 e i 35 anni. La stima minima in Francia, nella regione della Bretagna e della Loira, è di 0,16 ogni 100.000 abitanti. Non è stata riportata una diatesi familiare anche se sembra più frequente nei genotipi HLA-DR2, DR4 e DR7, B-35. Secondo l'enciclopedia statunitense *MedlinePlus* negli Stati Uniti l'incidenza è di 1 nuovo caso ogni 100.000 abitanti [3].

In letteratura vi è tuttora carenza di linee guida e criteri diagnostici validati per il riconoscimento e il trattamento di questa patologia. Da un recente studio, condotto da Efthimiou e coll. [4], prendendo in esame gli articoli fino ad ora pubblicati su *Medline* sull'argomento con lo scopo di verificare e valutare l'evidenza relativa alla diagnosi ottimale e alla gestione della malattia di Still dell'adulto, è emerso che sono stati pubblicati quasi esclusivamente casi clinici o studi retrospettivi effettuati su un limitato numero di pazienti. La diagnosi è quindi essenzialmente di tipo differenziale e si basa sull'esclusione di altre malattie di carattere autoimmune o di patologie neoplastiche.

### Diagnosi

Le cause della malattia di Still non sono chiare. Non sembra essere correlata con sicurezza ad antigeni di tipo HLA e, nonostante numerosi agenti infettivi siano stati implicati come causa, il preciso ruolo dei microrganismi deve essere ancora stabilito. È probabile che un ruolo possa essere giocato da fattori scatenanti di tipo ambientale, infettivo o immunitario, in individui geneticamente predisposti.

La diagnosi della malattia di Still si basa essenzialmente sui dati clinici. Dato che non esistono marker sierologici o test diagnostici che permettano di diagnosticare con certezza la patologia, è essenziale saper riconoscere i sintomi clinici correlati alla patologia per poterla riconoscere. La febbre è elevata e caratterizzata da picchi che compaiono generalmente la sera presto e ritornano normali almeno una volta nel corso delle 24 ore. La maggior parte dei pazienti ha lamentato

Tutti i seguenti:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre &gt; 39 °C</li> <li>• Artralgia o artrite</li> <li>• Fattore reumatoide ≤ 1:80</li> <li>• ANA ≤ 1:100</li> </ul>
in aggiunta almeno due dei seguenti:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conta dei globuli bianchi ≥ 15.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Eruzione cutanea tipica</li> <li>• Pleurite o pericardite</li> <li>• Epatomegalia o splenomegalia o linfadenopatie</li> </ul>

mialgia, spesso accompagnata da poliartralgie di solito a ginocchia, dita e polso. Il rash cutaneo, che è spesso considerato il sintomo più indicativo della patologia per una corretta diagnosi, è rosa-salmone, maculato o macupapulare ed evanescente, prevalente al tronco e più evidente all'esordio e durante le puntate febbrili. Spesso dà prurito che è frequentemente mal interpretato come reazione avversa ai farmaci somministrati.

La malattia di Still è caratterizzata da un marcato interessamento sistemico con febbre elevata e coinvolgimento di grandi e piccole articolazioni. Deve essere inclusa nella diagnosi differenziale delle febbri di origine sconosciuta. I criteri che permettono la diagnosi secondo il Klippel [5] sono: febbre maggiore di 39°C, artralgia o artrite, fattore reumatoide ≤ 1:80, ANA ≤ 1:100. Questi criteri devono essere associati almeno ad altri due dei seguenti criteri minori: leucocitosi maggiore di 15.000 elementi per mm<sup>3</sup>, eruzione cutanea tipica, pleurite o pericardite, epatomegalia o splenomegalia o adenopatia generalizzata. In Tabella I sono riportati i criteri diagnostici.

### Trattamento

Nel caso di un paziente affetto da questo tipo di patologia il primo approccio deve consistere nel sollievo dal dolore, approccio che dovrebbe essere adottato immediatamente, anche quando la diagnosi della patologia non è ancora stata stabilita con certezza. Il controllo del dolore sarà ottenuto con analgesici (es. paracetamolo, acetaminofene) o FANS (es. aspirina, indometacina, naprossene, ecc...): essi possono essere usati indistintamente, poiché non ci sono evidenze che una di queste molecole sia migliore di un'altra nel controllo dei sintomi.

Una volta accertata la patologia sarà necessario intraprendere una terapia vera e propria volta alla regressione dell'infiammazione nonché a limitare i danni articolari.

### Tabella I

*Criteri per la diagnosi di malattia di Still dell'adulto [6]*

Il trattamento classico della patologia consiste nella somministrazione di anti-infiammatori non steroidei, spesso in combinazione con corticosteroidi a basse dosi. Agenti immunosoppressori (solitamente metotrexate, ma anche sali d'oro, azatioprina, ciclosporina A, leflunomide e ciclofosfamide) e gamma globuline ev si sono dimostrati efficaci.

In genere l'evoluzione è favorevole; un'artrite cronica può persistere al cessare delle manifestazioni sistemiche.

Recentemente è stato riportato l'uso di anticicliche anti-TNF-alfa [7], anti-IL-1 e anti-IL-6 [8] che potenzialmente sembrano poter aprire nuovi orizzonti nel trattamento della patologia.

La risposta dei pazienti affetti da malattia di Still ai trattamenti è difficile da stimare, in parte a causa della relativa rarità della malattia, che non consente di valutarla attraverso trial clinici controllati e randomizzati, e in parte per la sua natura remittente. Tradizionalmente il trattamento di prima linea è stato effettuato con salicilati, o altri FANS, ad alte dosi, che però non si è rivelato efficace in molti dei pazienti che hanno richiesto la somministrazione di corticosteroidi per la regressione della malattia. Inoltre, anche nei pazienti che rispondono alla terapia con corticosteroidi, è possibile la progressione dell'artrite erosiva con conseguente danno articolare permanente [9].

Nonostante la natura spesso cronica di questa patologia, la prognosi nella maggior parte dei casi è positiva, gli attacchi successivi al primo sono di intensità decisamente inferiore a quello iniziale e l'outcome è nella maggior parte dei casi favorevole: circa l'80% dei pazienti sono classificati nella classe I o II in accordo alla classificazione dell'*American Rheumatism Association* [10]. Questa accreditata associazione di reumatologi ha redatto una classificazione funzionale dei pazienti in 4 classi: la classe Ia è caratterizzata da una conservata capacità funzionale nello svolgimento di tutte le incombenze consuete e classe IVa da incapacità funzionale completa o quasi, con paziente allettato o su sedia a rotelle e scarsa o nulla autosufficienza. La classe funzionale è chiaramente correlata al grado di invalidità e ai costi.

## CONCLUSIONI

La malattia di Still dell'adulto è una patologia rara ma forse è resa più rara dal fatto che alcuni casi clinici meno aggressivi non

vengono diagnosticati anche perché clinicamente la malattia va incontro spesso a remissione spontanea dei sintomi. Altre volte il decorso può essere complicato da frequenti riacutizzazioni o, come è accaduto nel caso descritto, dal viraggio verso altre forme di malattia reumatica.

La diagnosi differenziale deve comprendere soprattutto le patologie granulomatose come sarcoidosi, vasculiti, infezioni virali come l'epatite B, rosolia, *Parvovirus*, *Coxsackie*, virus di Epstein-Barr, *Cytomegalovirus* o HIV, endocardite batterica, meningococcemia cronica, tubercolosi, malattia di Lyme, sifilide, febbre reumatica. Vanno esclusi anche i linfomi, la linfadenopatia angioimmunoblastica e altre connettiviti come il lupus eritematoso sistemico (LES) e la malattia mista del connettivo.

Per quanto riguarda l'endocardite, nel caso descritto appariva poco probabile questa diagnosi data la resistenza alla terapia antibiotica somministrata (ceftriaxone, amikacina e teicoplanina) per almeno 15 giorni continuativamente. Il linfoma veniva escluso per il modesto movimento delle LDH e la comparsa delle artriti che, associate agli altri rilievi clinici e di laboratorio, rendevano improbabile una malattia linfoproliferativa.

La CID venne esclusa perché non erano presenti alterazioni del PT e PTT e neppure piastrinopenia.

Anche le febbri periodiche ereditarie potevano essere escluse dall'anamnesi e dalla clinica non compatibile con una febbre ricorrente ma conciliabile con l'esordio di una malattia reumatologica acuta.

È utile ai fini di chiarire casi clinici come questo valutare gli schemi riassuntivi sotto riportati riguardanti i criteri che permettono di porre diagnosi di endocardite infettiva e la diagnosi differenziale della malattia di Still dell'adulto.

### *Come si poteva gestire meglio questo caso?*

*È lampante come la falsa positività delle emocolture abbia creato molto disagio nell'iniziare il trattamento immunosoppressivo. Questo errato riscontro è stato provocato da mancata scrupolosa antisepsi nell'esecuzione delle emocolture per l'eccessivo carico di lavoro infermieristico, spesso non riconosciuto, nei reparti di Medicina Interna.*

### **Criteria diagnostici per la diagnosi di endocardite infettiva della Duke University [11,12]**

#### **Criteria patologici**

- Dimostrazione della presenza di microrganismo da coltura o esame istologico di una vegetazione, o di una vegetazione embolizzata, o di un ascesso intracardiaco, oppure
- Presenza di vegetazione o di ascesso intracardiaco, con conferma istologica di processo endocarditico attivo

#### **Criteria clinici maggiori**

- Emocoltura positiva per endocardite:
  - microrganismi tipici per endocardite da 2 emocolture separate (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, gruppo HACEK, *Staphylococcus aureus*, *Enterococchi*) in assenza di un focolaio infettivo in altra sede oppure
  - emocolture persistentemente positive per microrganismi compatibili con infezione endocarditica, rilevati in: emocolture prelevate a distanza di almeno 12 ore l'una dall'altra oppure 3 emocolture su 3, o la maggioranza di 4 o più emocolture, con la prima e l'ultima prelevate a distanza di almeno 1 ora
- Evidenza di interessamento endocardico con ecocardiogramma positivo per endocardite a causa di:
  - presenza di massa oscillante su valvola, apparato sottovalvolare, percorso di jet rigurgitante, materiale protesico, in assenza di spiegazione anatomica alternativa oppure
  - presenza di ascesso oppure
  - deiscenza di protesi valvolare
- Comparsa ex novo di soffio da insufficienza valvolare (non è sufficiente la variazione o aumento di un preesistente soffio)

#### **Criteria minori**

- Fattori cardiaci predisponenti o abuso iv di droghe
- Febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, aneurisma micotico, infarto polmonare settico, emorragie del sistema nervoso centrale, emorragie congiuntivali, lesioni di Janeway (piccole macchie nodulari emorragiche sul palmo della mano e sulla pianta dei piedi)
- Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler (grandi come un pisello, molli, bluastri a volte con centro biancastro, a livello dei polpastrelli, delle dita del piede, della pianta del piede, dell'ipotenar e tenar), macchie di Roth (macchie bianche rotonde o ovali sulla superficie retinica), fattore reumatoide
- Evidenze microbiologiche: emocolture positive, ma non secondo i criteri maggiori riportati sopra

#### **Diagnosi certa con i criteri clinici**

Combinazione dei criteri sotto indicati:

- 2 criteri maggiori oppure
- 1 criterio maggiore + 3 criteri minori oppure
- 5 criteri minori

#### **Diagnosi possibile**

Reperti compatibili con endocardite infettiva, non rispondenti ai criteri di diagnosi certa, ma nemmeno a quelli di diagnosi rigettata

#### **Diagnosi rigettata**

- Sicura diagnosi alternativa per le manifestazioni sospettate essere da endocardite oppure
- Risoluzione delle manifestazioni sospettate essere da endocardite con terapia antibiotica di 4 giorni o meno oppure
- Assenza di reperti patologici (chirurgici o autoptici) dopo terapia antibiotica di 4 giorni o meno

### *Diagnosi differenziale della malattia di Still dell'adulto*

- *Patologie granulomatose come la sarcoidosi*
- *Vasculiti*
- *Infezioni virali come epatite B, rosolia, Parvovirus, Coxsackie, virus di Epstein-Barr, Cytomegalovirus o HIV*
- *Infezioni batteriche: endocardite batterica, meningococcemia cronica, tubercolosi*
- *Infezioni da spirochete: malattia di Lyme, sifilide*
- *Febbre reumatica*
- *Linfomi*
- *Linfoadenopatia angioimmunoblastica*
- *Connettiviti: LES, malattia mista del connettivo*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897; 80: 1-13 (reprinted *Am J Dis Child* 1978; 132: 195-200)
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33
3. AA VV. Adult Still's disease. *MedlinePlus* 2006. Disponibile on line su <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000450.htm>
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-72
5. Klippel J. Rheumatology. Amsterdam: Mosby-Elsevier, 2002, 2<sup>nd</sup> ed.
6. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-94
7. Sany J. Monoclonal antibodies in the treatment of rheumatoid arthritis: toward a therapeutic revolution. *C R Biol* 2006; 329: 228-40
8. Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 683-90
9. Evans RH. Pyrexia of unknown origin. The difficulty of establishing a diagnosis. *BMJ* 1997; 314: 583
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24
11. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9
12. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-18