

# Una febbre persistente con rash fugace e TAS elevato

Massimiliano De Vivo, Carolina De Chiara, Maria Simona Sabbatino, Luciano de Seta  
Unità Operativa Complessa di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale "S. Paolo", Napoli

## Abstract

**A persistent fever with transient rash and an increase in antistreptolysine antibodies**  
A child of 11 years and 10 months of age comes to observation for persistent fever and arthralgias mainly in his hands. A few hours after hospital admission a transient rash appears. The laboratory tests show an increase in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, leukocyte count, antistreptolysine antibodies (from 1630 UI/ml to 2090 UI/ml after 7 days), and a negative throat swab for culture. After 10 days of hospitalization, for persistent arthralgias and fever, a therapy with non steroid anti-inflammatory agents is prescribed, with a light response. A negative bone marrow aspiration permits to start a therapy with prednisone with a drastic reduction of symptoms after 48 hours. A differential diagnosis with acute rheumatic fever and chronic juvenile arthritis gives us a high index of suspicion for a poststreptococcal reactive arthritis; a therapy with amoxicilline and afterwards a prophylaxis with benzathine penicilline for 12 months confirms after a 2 year follow-up, our diagnostic suspect.

Quaderni acp 2006; 13(4): 177-179

**Key words** Persisten fever. Arthralgia. Chronic juvenile arthritis. Post-streptococcal reactive arthritis. Acute rheumatic disease

È descritto il caso di un bambino di 11 anni e 10 mesi che ha presentato febbre persistente e artralgie localizzate soprattutto alle mani. Dopo alcune ore dal ricovero alla sintomatologia d'ingresso si è associato un fugace rash cutaneo. Il laboratorio mostra elevazione notevole degli indici infiammatori (VES, PCR, leucocitosi neutrofila), del TAS (1630 UI/ml con incremento dopo sette giorni a 2090 UI/ml), con tampone faringeo negativo per SBEA. Durante il ricovero la febbre e le artralgie sono persistite e alla decima giornata dall'esordio della febbre si è attuata terapia con FANS con risposta soltanto parziale. Dopo aver escluso una patologia oncoematologica mediante ago aspirato midollare, si è instaurata terapia con prednisone che ha indotto la regressione completa della sintomatologia dopo 48 ore. Escluse la possibilità di un reumatismo articolare acuto (RAA) e di un'artrite cronica giovanile di tipo sistemico (ACGS) sulla base della clinica, del laboratorio e del decorso, ci si è orientati per un'artrite reattiva post-streptococcica (ARPS) e si è iniziata terapia con amoxicillina e poi profilassi con benzatin-penicillina per 12 mesi. Il follow-up a due anni ha confermato l'orientamento diagnostico.

**Parole chiave** Febbre persistente. Artralgia. Artrite cronica giovanile. Artrite reattiva post-streptococcica. Reumatismo articolare acuto

G. ha 11 anni e 10 mesi. Ha presentato un normale sviluppo staturico-ponderale e psico-motorio. Prima dell'attuale ricovero ha sofferto soltanto di sporadici episodi stagionali di infezioni delle alte vie respiratorie.

Da circa otto giorni presenta febbre continuo-remittente (range di temperatura corporea 38,5-39,5°C), associata ad ar-

tro-mialgie prevalentemente alle mani. Nel sospetto di un'infezione respiratoria delle basse vie ha praticato a domicilio terapia antibiotica con macrolide per sette giorni, senza risultato. Il piccolo ha anche eseguito alcuni esami di laboratorio e il dosaggio degli anticorpi anti-Epstein-Barr virus (IgM e IgG anti-VCA), risultati nella norma.

## Il decorso

All'ingresso G. pesa 41 kg (50°-75° percentile), è alto 148 cm (50°percentile), ha temperatura corporea di 39,2°C. Le condizioni generali sono discrete, ha colorito roseo della cute e delle mucose visibili, idratazione normale, buono il tono muscolare, decubito indifferente, nuca libera. Assenza di linfoghiandole palpabili nelle comuni sedi esplorabili. Nulla di obiettivo al torace. All'auscultazione cardiaca si rileva la presenza di un soffio protomesosistolico d'intensità 1-2/6 Levine. L'addome è trattabile e non dolente con organi ipocondriaci nei limiti. A carico delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee distali delle mani bilateralmente si osserva dolore spontaneo che si accentua con la digito-prensione, associato a modesti segni obiettivi d'infiammazione.

Indagini all'ingresso: Rx torace negativa; esame urine, azotemia, glicemia, creatininemia, transaminasemia ed elettrolitemia nella norma. La VES è alta: 92 mm dopo 1 ora. Alta la PCR: 23,9 mg/dl (vn < 1,0 mg/dl). All'esame emocromocitometrico alti i GB: 13.200/mm<sup>3</sup>. GR 4.310.000/mm<sup>3</sup>, Hb 11,2 g/dl (vn 11,5-15,5 g/dl), Ht 33,0% (vn 35-45%), MCV 79 mm<sup>3</sup> (vn 77-95mm<sup>3</sup>), PLT 561.000/mm<sup>3</sup> (vn 150-400.000/mm<sup>3</sup>). Formula leucocitaria: N 79,5% (vn ≤ 55%); L 17,8% (vn ≤ 38%); E 1,1% (vn ≤ 2%); M 1,3% (vn ≤ 5%); B 0,3% (vn ≤ 1%).

Di sera viene segnalata la comparsa di un lieve rash esantematico con maculopapule del diametro di pochi millimetri di color rosa chiaro, localizzate prevalentemente al tronco e solo in parte agli arti, della durata di qualche ora con scomparsa spontanea. L'episodio si ripete per due sere consecutive senza alcuna relazione

Per corrispondenza:  
Luciano de Seta  
e-mail: ludeseta@tin.it

il caso che insegna

con la risalita della febbre. La temperatura febbrile persiste invariata nei giorni successivi così come le artralgie alle mani con caratteristiche cliniche immo-  
dificate rispetto all'esordio. Per questo al terzo giorno di ricovero (10° dall'inizio della febbre) viene instaurata terapia con naprossene (15mg/kg/die) in due somministrazioni e poi, constatata la scarsa risposta clinica, con ibuprofene (40 mg/kg/die) in quattro somministrazioni giornaliere.

La febbre si attenua ma non scompare e si mantiene sui 38°-38,5°C. Per questo dopo cinque giorni (14° giorno dall'inizio della febbre), non essendo stati raggiunti lo sfebbramento e la scomparsa della sintomatologia artralgica alle mani, si decide di praticare mielobiopsia (risultata nella norma) per instaurare con assoluta tranquillità terapia con prednisone 2 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere. A tale proposito si pone l'accento sull'importanza di escludere, in presenza di febbre e artralgie e in assenza di dati clinici e di laboratorio suggestivi, malattie linfoproliferative (LLA in prevalenza). Tale comportamento va seguito solo se si deve instaurare una terapia cortisonica, che potrebbe alterare il quadro midollare e ritardare un'eventuale diagnosi (6-7). Nel caso descritto, dopo 48 ore, si è assistito alla scomparsa della febbre e delle artralgie.

Durante il ricovero il ragazzo ha eseguito anche le seguenti indagini:  
TAS alto e in risalita: 1630 UI/ml e a distanza di circa 1 settimana 2090 UI/ml (vn < 200 UI/ml).

Ecografia addome: negativa. Esame ECG: normale. Esame ecocardiografico: modesta insufficienza aortica, verosimilmente congenita. Vidal-Wright negativa, Emocoltura negativa (su due successive determinazioni). Urinocoltura: negativa. Tampone per streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEA): negativo. Reuma Test, ANA, ENA, AMA (anti-mitocondrio): negativi. Complementemia: C3 233 mg/dl (vn 80-180), C4 43 mg/dl (vn 10-45). Ferritinemia: 350 mg/dl. (vn <250 mg/dl).

Riassumendo: si tratta di un bambino di circa 12 anni con febbre persistente da 14

**TABELLA 1: CRITERI DI JONES\***

Criteri maggiori	Criteri minori	Indici di infezione streptococcica recente
Cardite	Febbre	Tampone positivo per SBEA
Poliartrite	Artralgie	Aumento TAS o altri test specifici
Corea di Sydenham**	Prolungamento intervallo PR	
Noduli sottocutanei	Aumento VES	
Eritema marginato	Aumento PCR	

\*La diagnosi viene posta in base alla positività di 2 criteri maggiori o 1 maggiore e 2 minori in presenza di dati di laboratorio e/o anamnestici di recente infezione sostenuta da SBEA.  
\*\*La corea da sola, in presenza di dati di laboratorio e/o anamnestici di recente infezione sostenuta da SBEA, consente di porre diagnosi di malattia reumatica.

giorni, associata ad artrite alle mani non migrante, e notevole elevazione degli indici infiammatori e del TAS con scarsa risposta ai FANS e ottima risposta al prednisone.

**La diagnosi**

La diagnosi differenziale che pone il caso di G. appare complessa.

- ▶ La prima ipotesi che è agevole scartare è quella infettiva, sulla scorta della negatività delle emocolture e dell'urinocoltura.
- ▶ Anche una malattia linfoproliferativa può essere scartata per l'assenza di cellule immature alla mielobiopsia.
- ▶ Restano in campo tre ipotesi diagnostiche
  - *reumatismo articolare acuto (RAA)*
  - *artrite cronica giovanile di tipo sistemico (ACGS)*
  - *artrite reattiva post-streptococcica (ARPS)*

- Il RAA deve senz'altro essere preso in considerazione nel caso di un bambino con febbre persistente, artrite e documentata infezione da streptococco β-emolitico (TAS elevato e in incremento). Le caratteristiche non migranti dell'artrite ma, soprattutto, il fatto che i segni clinici e di laboratorio non soddisfano i criteri di Jones per la diagnosi di questa malattia (*tabella 1*), consentono di escluderla in quanto nel caso di G. sono presenti solo febbre, artralgie ed elevazione degli indici infiammatori (tutti criteri "minori") e nessuno dei criteri "maggiori" (1).

- L'ACGS deve anch'essa essere vagliata nella diagnosi differenziale per la presenza di una febbre presente da circa due settimane con artrite associata a rash di colore rosa "fugace", notevole elevazione degli indici infiammatori (VES, PCR, C3 e ferritinemia inclusi, la cui elevazione però non è esclusiva dell'ACGS) e leucocitosi neutrofila. La mancata compromissione delle condizioni generali (caratteristicamente presente nell'ACGS in corso di febbre e, meno, quando la febbre scende), l'assenza di adeno e splenomegalia anche se di modesta entità, l'assenza dei due caratteristici picchi febbrili al pomeriggio e alla sera (presenti in oltre il 75% delle ACGS), l'esantema non caratteristico e comunque presente in solo due occasioni e mai durante la febbre (situazione invece tipica della ACGS), ci inducono con ragionevolezza a escludere questa diagnosi. Inoltre l'ACGS è abbastanza rara a 12 anni.

- Ultima, rimane l'*artrite reattiva post-streptococcica (ARPS)*. A favore di questa depongono: 1) la febbre continua e persistente senza caratteristiche particolari, 2) l'artrite non migrante alle piccole articolazioni delle mani, 3) gli elevati valori del TAS che si sono incrementati nel tempo e 4) la scarsa risposta ai FANS. Per questo, anche in assenza di uno streptococco β-emolitico (SBEA) in faringe (il ragazzo aveva praticato 7 giorni di terapia con un macrolide) ci si è orientati per una diagnosi di ARPS (3-5). Perciò, dopo un iniziale trattamento con FANS (naprossene e successiva-

mente, per scarsa risposta, ibuprofene), vista l'insufficiente risposta dei FANS e nella suggestiva ipotesi di ARPS (che viene caratteristicamente descritta come scarsamente responsiva ai FANS), si è ricorso al trattamento cortisonico per 4 settimane, poi gradualmente sospeso nel volgere di trenta giorni senza alcuna ripresa della sintomatologia (3-4). Contestualmente si è iniziata terapia con amoxicillina (50 mg/kg per dieci giorni) e contemporaneamente prevenzione delle ricadute con penicillina-benzatina al dosaggio di 1.200.00 UI ogni quattro settimane per un anno.

### Commento

In questo caso la diagnosi differenziale tra le due patologie più probabili – l'ACGS e l'ARPS – è resa difficile dalla presenza di una febbre persistente da due settimane, associata ad artralgie non migranti alle mani e a scarsa risposta ai FANS (3-5). La discriminante tra le due condizioni cliniche non è di poco conto. Infatti, nell'ARPS si deve provvedere a instaurare una profilassi con penicillina per almeno un anno, considerato il rischio in questa malattia di recidive precoci e/o carditi (4). Nell'ACGS l'evoluzione verso un'ACGS recidivante o cronica o la sua evoluzione verso un ACG con poliartrite è pari circa al 50% dei casi e, quindi, la prognosi può essere severa. Nel procedimento diagnostico differenziale tra ACGS e ARPS, si è fatto riferimento ai criteri della *International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis* del 2001 (2) che definiscono l'ACGS come:

artrite presente in una o più articolazioni con febbre o preceduta da febbre per almeno due settimane di durata, che viene documentata per almeno tre giorni, accompagnata da uno o più dei seguenti sintomi:

- fugace e non fisso rash eritematoso;
- linfadenomegalia generalizzata;
- epatomegalia e/o splenomegalia;
- sierosite.

Nel caso in discussione alcuni dei criteri necessari per porre diagnosi di ACGS

non vengono soddisfatti, se si eccettua la presenza della febbre da circa due settimane e del "fugace" rash, che però appariva come non caratteristico e non associato al rialzo termico. Il piccolo non presentava né epato-splenomegalia né linfadenopatia ma solo un'artrite clinicamente significativa, di modesta entità, e non erano presenti versamenti anche modesti nelle sierose. Di contro, una febbre persistente unita a una sintomatologia articolare di modesta entità delle piccole articolazioni, non migrante, poco responsiva ai FANS, associata a una sicura e recente infezione streptococcica, induce a porre diagnosi di ARPS, non essendo soddisfatti i criteri di Jones per una diagnosi di RAA (3-5).

L'ARPS è ritenuta una patologia rara perché forse poco diagnosticata. Anche il suo inquadramento nosologico non è chiaro. In una recente revisione della letteratura internazionale di circa 120 casi di ARPS, viene riportato che in tutti i soggetti con diagnosi probabile di ARPS vi è un'anamnesi positiva per faringotonsillite recente che precede la sintomatologia artritica (media 14 gg, range 11,6-15,6 gg), che nell'83% dei soggetti vi è una positività per lo SBEA al tampone faringeo e che in tutti i casi selezionati vi è un incremento del TAS (il cut-off ritenuto significativo è di 800 UI/ml) (5). È anche, però, sottolineato che non è chiaramente dimostrabile il nesso di causalità tra l'infezione streptococcica e l'artrite postinfettiva. Inoltre in letteratura vengono segnalate, tra i vari quadri clinici d'esordio della ARPS, insufficienze valvolari di grado variabile e solo nel 2% dei soggetti si può sviluppare, in un periodo variabile da 1 a 18 mesi dall'esordio dell'artrite, una cardite (3-5). Per la presenza dell'artrite, dell'eventuale insufficienza valvolare con o senza cardite e per l'infezione streptococcica recente, l'ARPS viene da alcuni Autori considerata un reumatismo articolare acuto che non soddisfa i criteri di Jones.

Infine va opportunamente sottolineato che a sostegno ulteriore della diagnosi di ARPS, depono il follow-up effettuato per un periodo di due anni dalla diagnosi, che ci consegna a oggi un paziente non in

terapia, libero da sintomatologia artritica, con indici infiammatori nella norma e senza complicanze a livello cardiaco, essendo risultati negativi i periodici esami ecocardiografici effettuati.

### Cosa abbiamo imparato

Dal caso e dalla letteratura consultata abbiamo imparato:

- che in un bambino con febbre persistente da più di 10 giorni associata ad artrite, con un'anamnesi positiva per faringotonsillite pregressa da meno di due settimane e in presenza di esami suggestivi per infezione da SBEA, va presa in considerazione anche la possibilità che si tratti di un'ARPS;
- che in un'artrite febbrile acuta o cronica, quando si decide di utilizzare un cortisonico (non un FANS), è indispensabile prima di utilizzarlo praticare una mielobiopsia per escludere eventuali malattie linfoproliferative, la cui diagnosi potrebbe essere molto ritardata dall'uso dei cortisonici (6);
- che la diagnosi di ARPS deve essere considerata, soprattutto, operando un'attenta esclusione delle altre possibili patologie, soprattutto RAA e ACGS;
- che la diagnosi di ARPS deve indurre a praticare profilassi penicillinica per almeno un anno. ♦

### Bibliografia essenziale

- (1) Guidelines of Rheumatic fever. JAMA 1992; 268:2069.
- (2) International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheum 2004;31:390-4.
- (3) Ahmed S, Ayoub EM, Scomic JC, et al. Poststreptococcal reactive arthritis. Clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. Arthritis Rheum 1998;41:1096-9.
- (4) Shulmann ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 2002;14:562-5.
- (5) Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis. What is it and how do we know? Rheumatology (Oxford) 2004;43:949-54.
- (6) Murray MJ, Tang T, Ryder C, et al. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. BMJ 2004;329:959-61.
- (7) Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. J Pediatr 1999;131:53-7.