

Rubrica a cura di Luciano De Seta



# Una febbre persistente e indici infiammatori elevati

Martina Rezzuto\*, Andrea Smarrazzo\*, Carla Russo\*, Marta Lamba\*\*, Paolo Siani\*\*

\*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Settore di Pediatria, Università Federico II, Napoli

\*\*Dipartimento di Pediatria Specialistica, UOC Pediatria 2, AO Santobono-Pausilipon, Napoli

È descritto il caso di una bambina di 8 anni con febbre persistente, artralgie e quadro laboratoristico caratterizzato da incremento degli indici di flogosi. Escluse le principali cause di febbre persistente, ci si orienta per una diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) a esordio sistemico. La ripresa della febbre dopo 5 giorni dalla sua scomparsa in seguito a terapia cortisonica induce a pensare a una complicanza dell'AIG. Sono infatti presenti gli elementi di laboratorio (iperferritinemia, neutropenia, ipertrigliceridemia, piastrinopenia ed evidenza di fagocitosi nel midollo) caratteristici della Sindrome da Attivazione Macrofagica (SAM), che è una forma di linfoistocitosi emofagocitica che può essere attivata dalla AIG. Vengono, pertanto, discusse le difficoltà della diagnosi dell'AIG, il suo trattamento e le complicanze, con particolare riferimento alla SAM e al suo trattamento.

*The case of an 8 years old girl with persistent fever, arthralgia, increased inflammatory markers is described. Once excluded the main causes of persistent fever, a diagnosis of a Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) is supposed. The reappearance of fever in spite of corticosteroid treatment could be due to a complication of SJIA. In fact, the typical laboratory markers (hyperferritinemia, neutropenia, hypertriglyceridemia, platelet decrease and phagocytosis of bone marrow) of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), as complication of SJIA are present. Diagnosis, treatment and complications of JIA are discussed, in the specific HLH and its therapeutic approaches.*

## La storia

I.I. è una bambina di 8 anni e 9 mesi che non ha mai presentato problemi clinici di rilievo. Da circa 11 giorni presenta iperpiressia (39-40 °C) persistente associata a difficoltà nella deambulazione. Gli esami di routine mettono in evidenza un rialzo degli indici di flogosi (PCR 34 mg/l, VES 65 mm/HG). Per questo la bambina viene ricoverata. La terapia antibiotica empirica praticata a domicilio (6 dosi di ceftriaxone alla posologia di 70 mg/kg, in seguito sostituito dal meropenem, somministrato per 4 giorni al dosaggio di 19 mg/kg) non aveva dato luogo alla scomparsa della febbre.

## Il percorso diagnostico

All'ingresso in reparto le condizioni cliniche generali sono mediocri. L'unico rilievo obiettivo rimane l'iperpiressia (TC 39 °C), in quanto negativi sono i reperti obiettivi degli altri organi e apparati, incluse artrite, epatosplenomegalia e linfadenomegalia. Una febbre alta e persistente pone una serie di problematiche e, poiché nel frattempo sono state ampiamente superate le due settimane continue di iperpiressia, si deve pensare a escludere le possibili cause di Febbre di Origine Sconosciuta (FOS); in prima battuta, le cause di origine infettiva

quali la febbre tifoidea, una pielonefrite, la mononucleosi infettiva [1,2]. Lo striscio periferico è negativo, sterili le più volte ripetute emocolture e l'urinocoltura. La Mantoux negativa e una Rx del torace normale completano il quadro delle possibili malattie infettive. Vengono anche praticate l'ecografia dell'addome e del collo, la visita cardiologica con ecocardiogramma, tutte nella norma. Le indagini di laboratorio ripetute mostrano un importante incremento degli indici di flogosi (PCR 309.34 mg/l, VES 64 mm/HG) e una elevata ferritinemia (2367 ng/ml) con normale valore di trigliceridi, motivo per cui vengono praticate una TC total body (negativa) e una mielobiopsia con riscontro di un aumento della quota istiocitaria e con diverse figure di macrofagi in evidente fagocitosi di emazie e piastrine. Il reperto midollare esclude un'invasione midollare da parte di cellule neoplastiche.

A questo punto la situazione è la seguente: bambina con febbre alta e persistente e comparsa di dolori articolari alle ginocchia e ai polsi senza segni obiettivi di artrite e indici di flogosi molto elevati. Nel sospetto di un'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) a esordio sistemico è eseguita visita oculistica con valutazione del fondo oculare ed

esame con lampada a fessura risultato nella norma. Viene pertanto intrapreso trattamento con prednisone per os alla dose di 2 mg/kg/die in due somministrazioni.

Dopo 48 ore dall'inizio della terapia viene osservata normalizzazione della temperatura corporea e, dopo qualche giorno, una progressiva riduzione degli indici di flogosi (PCR da 188,1 a 46,65 mg/l) e della ferritinemia (da 2367,8 ng/ml a 1344,2 ng/ml).

## La diagnosi e il decorso

In considerazione del quadro clinico, degli esami di laboratorio e della soddisfacente risposta al trattamento corticosteroidico, viene confermato il sospetto diagnostico di AIG a esordio sistemico. Dopo circa 5 giorni dall'inizio della terapia cortisonica la bambina presenta nuovamente picchi febbrili, associati a rash cutaneo sfumato al tronco e agli arti. Un controllo effettuato a circa 10 giorni di terapia mostra nuovo incremento della ferritinemia (5800 ng/ml), dei trigliceridi (254 mg/dl) e degli indici di flogosi (PCR 96 mg/l, VES 85 mm/HG) associati a citopenia (piastrine 90.000/mm<sup>3</sup>, leucociti 3100/mm<sup>3</sup>) e anemia (emoglobina 8,5 g/dl).

La ripresa della febbre e il nuovo innalzamento degli indici infiammatori inducono a ipotizzare una complicanza dell'AIG (la più temibile): la Sindrome da Attivazione Macrofagica (SAM), una forma di linfoistocitosi emofagocitica che insorge quasi esclusivamente come complicanza dell'AIG a esordio sistemico. Infatti sono presenti quasi tutti i segni clinici e di laboratorio della SAM (iperpiressia persistente, iperferritinemia >5000 µg/l e almeno 2 degli altri criteri: ipertrigliceridemia di 2,8 mmol/l e piastrinopenia 81.000/mm<sup>3</sup>). Il reperto midollare dell'emofagocitosi rafforza la diagnosi, confortata anche dagli altri criteri aggiuntivi per la SAM (ipofibrinogenemia 2,6 g/l e aumento dell'AST a 220 U/l) [3]. Pertanto viene intrapresa terapia con metilprednisolone in bolo alla dose di 30 mg/kg/die per 3 giorni per via endovenosa, con buona risposta clinica. Dopo circa 48 ore si assiste a completa regressione della febbre e notevole miglioramento delle condizioni generali.

La terapia prosegue con metilprednisolone per os alla dose di 0,6 mg/kg/die per 15 giorni, con progressivo miglioramento delle condizioni cliniche generali e lenta normalizzazione del quadro laboratoristico. Non si è dovuto ricorrere ad altri farmaci quali la ciclosporina A, che è il farmaco di elezione nelle forme gravi e resistenti.

**Commento**

L'AIG non rappresenta un'unica entità patologica, come ben chiarito dalla Classificazione proposta dalla ILAR (International League of Associations for Rheumatology), per far fronte alla enorme eterogeneità epidemiologica, clinica e di outcome (Tabella 1, 2).

Tale classificazione comprende forme di artrite di interesse reumatologico a insor-

genza giovanile (<16 anni), caratterizzate da una durata della sintomatologia maggiore delle 6 settimane e artrite di una o più articolazioni, la cui diagnosi è prevalentemente di esclusione [4].

Nella forma a esordio sistemico l'artrite può comparire anche successivamente alla diagnosi, come nel caso della nostra paziente, che all'esordio non presentava una franca artrite.

L'AIG è la più comune malattia reumatologica in età pediatrica. Nei Paesi industrializzati la sua prevalenza risulta essere tra 16 e 150/100.000 [5], nonostante si ritenga che tali dati sottostimino la reale prevalenza della malattia. Le caratteristiche epidemiologiche variano in base alla forma clinica; tuttavia si può affermare che solo la variante clinica di artrite associata a entesite colpisce prevalentemente il sesso

maschile, mentre le altre colpiscono più frequentemente il sesso femminile.

La Tabella 2 riassume brevemente le peculiarità dei quadri clinici osservati nelle diverse forme di AIG.

Se non trattata, la patologia può condurre a erosione articolare (causata dalla sinovite cronica), uveite (con compromissione della vista nel 9,2% dei casi [6]) e amiloidosi renale. L'uveite associata ad AIG è una condizione che può potenzialmente compromettere la vista del paziente [7].

Tuttavia, nei casi in cui l'uveite sia sintomatica (uveite acuta), i sintomi che conducono all'approfondimento diagnostico sono dolore e rossore oculare, cefalea, fotofobia e disturbi della vista.

Tale complicanza, secondo recenti osservazioni, sembra comparire mediamente dopo 1,8 anni dalla diagnosi di AIG ed è

TABELLA 1. Principali caratteristiche epidemiologiche e laboratoristiche delle forme di Artrite Idiopatica Giovanile						
	Età di esordio	Sesso	Frequenza	Emocromo	ANA	Indici di flogosi
A. Sistemica	Tutta l'infanzia	F=M	4-17%	Leucocitosi neutrofila, trombocitosi, anemia microcitica	10%	PCR e VES aumentate
Oligoartrite	Picco 2-4 anni	F>>>M	27-56%		70-80%	VES normale, moderatamente o notevolmente elevata
Poliartrite FR + (IgM FR in almeno 2 determinazioni a distanza di almeno 3 mesi)	Infanzia-adolescenza	F>>M	2-7%			VES normale, moderatamente o notevolmente elevata
Poliartrite FR	Picco 2-4 anni Picco 6-12 anni	F>>M	11-28%			VES normale, moderatamente o notevolmente elevata
A. psoriasica	Picco 2-4 anni Picco 9-11 anni	F>M	2-11%		Spesso positivo	PCR e VES aumentate
A. associata a entesite (HLA-B27 nella maggior parte dei casi)	Infanzia-adolescenza	M>>F	3-11%		assente	PCR e VES aumentate
A. indifferenziata			11-21%			

TABELLA 2. Principali caratteristiche cliniche delle forme di Artrite Idiopatica Giovanile	
	Quadro clinico
A. Sistemica	Artrite (in genere simmetrica e poliarticolare che può essere assente all'esordio e comparire solo successivamente) e febbre quotidiana da almeno 2 settimane con almeno un altro segno (rash evanescente eritematoso in concomitanza del picco febbrile, epatomegalia, splenomegalia, linfadenopatia generalizzata, sierosite). Dolori addominali e mialgie frequenti durante la fase di rialzo termico.
Oligoartrite	Artrite oligoarticolare asimmetrica (≤ 4 articolazioni nei primi 6 mesi), soprattutto agli arti inferiori, in particolare al ginocchio e alla caviglia.
Poliartrite FR + (IgM FR in almeno 2 determinazioni a distanza di almeno 3 mesi)	Poliartrite simmetrica alle piccole articolazioni della mano e del piede; quando sono interessate le grandi articolazioni, come il ginocchio e la caviglia, è in concomitanza dell'interessamento delle piccole.
Poliartrite FR	3 principali quadri clinici, forma più eterogenea, caratterizzata da interessamento di >5 articolazioni.
A. psoriasica	Artrite associata a rash psoriasico o 2-3 criteri (dattilite, anomalie ungueali, anamnesi familiare positiva per psoriasi nei parenti di primo grado).
A. associata a entesite (HLA-B27 nella maggior parte dei casi)	Artrite (frequente coinvolgimento delle anche) associata a entesite, localizzata soprattutto a livello del tendine di Achille, della fascia plantare e dell'area tarsale.
A. indifferenziata	Pazienti che non soddisfano i criteri per rientrare nelle altre categorie.

molto più frequente nella forma oligoarticolare con positività degli ANA [8], motivo per cui viene suggerito uno screening regolare durante il follow-up.

Ma la più temibile complicanza della AIG a insorgenza sistemica è quella da noi descritta nella piccola I.I. e cioè la SAM che può condurre rapidamente a morte il bambino se non diagnosticata e tempestivamente trattata. Si può verificare dal 5 all'8% dei pazienti [9]. Tale complicanza va sospettata in caso di febbre persistentemente elevata, epatosplenomegalia con insufficienza epatica, manifestazioni emorragiche e neurologiche. Il quadro tipico di laboratorio è la pancitopenia con ipertrigliceridemia e soprattutto incremento dei livelli sierici di ferritina (se superano i 5000 ng/ml sono fortemente indicativi di SAM) [10]. Il trattamento si avvale di terapie convenzionali, quali desametasone come prima linea (anche prednisone, prednisolone e metilprednisolone in casi di lieve gravità o senza interessamento del sistema nervoso centrale) e ciclosporina A, nei casi non responsivi.

Per quanto riguarda il trattamento dell'AIG, la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) prevede l'utilizzo di naprossene, ibuprofene e indometacina; possono essere necessarie iniezioni intrarticolari di triamcinolone acetone sia all'esordio che durante il follow-up nelle forme monoarticolari.

I pazienti con AIG a esordio sistemico, la cui sintomatologia viene meno frequentemente controllata dai FANS (come nel caso della nostra paziente), possono beneficiare della terapia corticosteroidica per via sistemica a dosi medio-elevate (1-2 mg/kg/die); consigliabile tenere il dosaggio a valori <0,5 mg/kg/die quando il trattamento viene effettuato per lungo tempo) [11].

Nelle forme di artrite attiva persistente, l'uso di farmaci cosiddetti "modificanti il decorso della malattia" (DMARDs), come il metotrexate, è indicato come terapia di seconda linea (25-30 mg/m<sup>2</sup>/settimana o 0,5-1 mg/kg/settimana, raggiungendo una dose massima di 25 mg/settimana) [11].

Anche i farmaci biologici rivestono un ruolo rilevante, soprattutto nei bambini con malattia poliarticolare; in particolare Etanercept e Infliximab hanno mostrato buona efficacia e sicurezza sul piano degli effetti avversi in età pediatrica [5].

Nel 2011 e nel 2013 sono stati approvati negli Stati Uniti il Tocilizumab e il Canakinumab nelle forme a esordio sistemico. Il trattamento con Rilonacept e Anakinra è in corso di validazione [11].

L'AIG è una condizione cronica, a elevata morbilità associata alla severità della patologia e correlata al trattamento, capace di ridurre drasticamente la qualità di vita del bambino e della sua famiglia, così come dimostrato per la popolazione adulta [12]. In ambito pediatrico, le forme oligoarticolari sembrerebbero presentare un quadro clinico meno aggressivo, al contrario di quelle associate a entesite o incluse nelle forme di artrite psoriasica [13].

#### Dal caso e dalla letteratura abbiamo imparato che....

- Nel caso di una febbre di lunga durata e di origine sconosciuta, anche se in assenza di franca artrite ma con elevazione degli indici di flogosi, bisogna sempre pensare a un'AIG a esordio sistemico.
- Non bisogna dimenticare che l'AIG è nella gran parte dei casi una diagnosi di esclusione, che può essere proposta solo in caso di assenza di condizioni più frequenti come patologie infettive e neoplastiche.
- Nella gestione dell'AIG sistemica la ripresa della febbre, dopo un periodo di sfiebramento, deve indurre a pensare alla SAM che va rapidamente diagnosticata e trattata.

✉ [siani.paolo@gmail.com](mailto:siani.paolo@gmail.com)

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.

2. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experien-

ces with 54 childhood patients. *Clin Pediatr* 1977;16:768-73.

3. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-9.

4. ILAR. Abstracts of the 20th Congress of the International League of Associations for Rheumatology. Edmonton, Alberta, Canada. August 26-30, 2001. *J Rheumatol Suppl* 2001;63:1-120.

5. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.

6. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, et al. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:281-90.

7. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;27:14:27.

8. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, et al. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS* 2008;12:539-45.

9. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.

10. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol* 2016;174:175-87.

11. Yukiko Kimura. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2016 UpToDate.

12. Barth S, Haas JP, Schlichtiger J, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS One* 2016;26(11):e0153267.

13. McErlane F, Foster HE, Carrasco R, et al. Trends in paediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year period among children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the childhood arthritis prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1225-34.