

# LA FEBBRE CRIPTOGENETICA: UN APPROCCIO SISTEMATICO ALLA DIAGNOSI\*

KATHARINE F. LUNN, BVMS, MS, PhD, MRCVS, DACVIM  
University of Wisconsin

## Riassunto

La febbre criptogenetica, è per definizione oggetto di difficoltà diagnostiche. Fortunatamente, nella maggior parte dei casi è possibile formulare una diagnosi seguendo uno schema diagnostico logico e approfondito. Nel presente lavoro, oltre a delineare la patogenesi della condizione, vengono fornite diverse possibilità per lo sviluppo di un metodo di indagine. Inoltre, confrontando i dati ottenuti da diverse casistiche, si dimostra che nei piccoli animali patologie quali infezioni, malattie immunomediate e neoplasie sono cause importanti di febbre criptogenetica. Infine, vengono considerati in dettaglio particolari test diagnostici e descritti diversi approcci terapeutici.

## Summary

*Fever of unknown origin (FUO) is by definition a diagnostic challenge. Fortunately, a diagnosis can be made in most cases if a logical and thorough diagnostic plan is developed. This article outlines the pathogenesis of fever and presents several options for the development of an investigative approach to FUO. Data from several case series are compared and show that infection, immune-mediated diseases, and neoplasia are important causes of FUO in small animals. Finally, selected diagnostic tests, are discussed in detail and therapeutic approaches are reviewed.*

La febbre criptogenetica (FUO, *fever of unknown origin*) comporta notevoli difficoltà diagnostiche sia in ambito umano che veterinario. In medicina umana, la condizione venne definita inizialmente come malattia di durata superiore a 3 settimane, accompagnata da febbre spesso superiore a 38,4°C e da diagnosi incerta dopo 1 settimana di indagini ospedaliere.<sup>1</sup> Recentemente, l'ultima parte di questa definizione è stata modificata comprendendo anche le indagini compiute su pazienti non ricoverati o proseguite per almeno 3 giorni su pazienti ricoverati.<sup>2</sup> Una definizione più generale è quella di febbre non associata a risoluzione spontanea entro il periodo previsto per un'infezione autolimitante e di cui non è possibile accertare la causa nonostante i notevoli sforzi diagnostici.<sup>3</sup> Questa definizione sottolinea due aspetti importanti della condizione:

- La febbre è di durata tale da potere escludere numerose cause comuni, semplici o autolimitanti. In ambito veterinario, alcuni esempi sono rappresentati da infezioni

virali, ascessi semplici e altre infezioni che si risolvono spontaneamente o che rispondono agli antibiotici e la febbre postoperatoria.

- I test e le indagini diagnostiche iniziali non rivelano la causa della febbre. Queste indagini solitamente comprendono anamnesi ed esame clinico completo, esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico, analisi delle urine ed esame radiografico del torace e dell'addome. Nella maggior parte dei casi, questi esami permettono di individuare la causa della febbre, per cui la maggior parte degli animali non è colpita da febbre criptogenetica. In ambito veterinario, la mancata risposta a brevi cicli di terapia antibiotica viene spesso considerata parte della definizione di questa condizione.<sup>4</sup>

Qualunque sia la definizione scelta per questa patologia, è importante rammentare che molti soggetti in definitiva presentano una manifestazione inusuale o rara di un disordine comune.<sup>3,5</sup> Pertanto, è necessario sviluppare un approccio diagnostico che permetta di individuare sia le cause comuni che quelle inusuali di rialzo febbrile. Lo scopo delle indagini cliniche è attribuire al disturbo una diagnosi

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 23, N. 11, novembre 2001, 976. Con l'autorizzazione dell'Editore.

definitiva minimizzando costi, invasività dei test e malessere del soggetto colpito. Il presente lavoro fornisce uno schema diagnostico logico e indicazioni critiche alla scelta e interpretazione di test diagnostici specifici.

## TERMOREGOLAZIONE E FISIOPATOLOGIA DELL'IPERTERMIA

L'ipotalamo è responsabile della termoregolazione e agisce essenzialmente al pari di un termostato; riceve informazioni afferenti da diversi recettori sensoriali e controlla la perdita e la produzione di calore allo scopo di mantenere la temperatura corporea nella norma.<sup>6</sup> La febbre compare quando l'ipotalamo viene "riregolato" su un livello più elevato affinché i meccanismi di perdita e produzione di calore agiscano innalzando la temperatura corporea.<sup>6,7</sup> Questa reimpostazione del termostato viene definita febbre, mentre i termini *ipertermia* e *piressia* si riferiscono a qualsiasi innalzamento anomalo della temperatura corporea.<sup>8</sup> Oltre alla febbre vera, il termine comprende anche condizioni in cui la regolazione ipotalamica non è alterata (ad es. colpo di calore, ipertermia indotta dall'esercizio fisico, ipertermia maligna, ipertermia associata a convulsioni).<sup>8</sup> Queste condizioni inducono lo sviluppo di ipertermia attraverso anomalie di produzione e dispersione di calore. Queste cause di ipertermia devono essere escluse durante la raccolta anamnestica iniziale e l'esame clinico del soggetto e non devono essere considerate fra le diagnosi differenziali di febbre criptogenetica.

Solitamente, nei cani e nei gatti in stato febbrile autentico, la temperatura corporea è compresa fra 39,5°C e 41,1°C. Valori nettamente superiori a 40,6°C non sono comuni in caso di febbre criptogenetica e temperature superiori a 41,1°C si rilevano più spesso in caso di ipertermia dovuta ad altre cause non febbrili.<sup>9</sup> È utile monitorare l'andamento della febbre nei soggetti colpiti in forma criptogenetica poiché, conoscendo le variazioni di temperatura nel singolo soggetto, è possibile interpretare la risposta ad ogni terapia successiva. Per contro, il quadro febbrile probabilmente è di scarsa utilità per individuare il meccanismo patologico di origine.<sup>3,10</sup>

In condizioni febbrili, le tossine di origine infiammatoria e batterica (ad es. endotossine) innalzano la regolazione ipotalamica. Per effetto di questi stimoli pirogeni, i monociti rilasciano citochine, fra cui interleukina (IL)-1, IL-6, interferone (IFN)  $\beta$  e  $\gamma$  e fattore di necrosi tumorale (TFN)- $\alpha$ . Queste citochine sono definite *pirogeni endogeni* e sembrano indurre il rilascio locale di prostaglandine a livello ipotalamico che, a loro volta, innalzano il punto di regolazione.<sup>6,11</sup>

## CAUSE DI FEBBRE CRIPTOGENETICA

Le cause di febbre criptogenetica spesso vengono suddivise in categorie basate sul processo patologico di origine.<sup>7,9</sup> Nella Tabella 1 sono riportate le categorie patologiche classiche, ognuna accompagnata da esempi. Informazioni analoghe sono disponibili in numerose pubblicazioni<sup>4,7-9,12</sup> (esula dagli obiettivi del presente lavoro discutere in dettaglio ogni diagnosi differenziale della condizione). Nella Tabella 2 viene delineato un approccio differente che considera le diagnosi differenziali della febbre criptogenetica facendo riferimento all'apparato colpito. Questo approccio è utile nella scelta dei test diagnostici, soprattutto se i segni clinici dell'apparato coinvolto sono lievi o difficilmente identificabili. Associando meccanismo patologico e approccio all'apparato coinvolto, è possibile delineare uno schema diagnostico che consenta di individuare la maggior parte delle cause di febbre criptogenetica.

In letteratura umana, il 30% - 40% dei casi di febbre criptogenetica consegue a infezioni, il 20% - 30% dipende da neoplasie, il 10% - 20% deriva da patologie reumatiche, il 15% - 20% riconosce cause varie e il 5% - 15% dei

**Tabella 1**  
Esempi di malattie in grado di provocare la febbre

### Patologie infettive e parassitarie

#### Infezioni batteriche localizzate o sistemiche

Batteriemia, discospondilite, artrite settica, osteomielite, pitorace, peritonite, pancreatite, prostatite, pielonefrite, ascessi a carico di radici dentali o in altre sedi, meningite settica

#### Infezioni batteriche specifiche

Leptospirosi, malattia di Lyme, brucellosi, infezioni da micobatteri, emobartonellosi, peste, infezioni sostenute da forme L

#### Infezioni virali

Infezione da virus FeLV, infezione da virus FIV, FIP, cimurro canino

#### Infezioni sostenute da rickettsie, clamidie e micoplasmi

Erlischiosi monocitaria canina, erlichiosi granulocitaria canina, ehrlichiosi felina, febbre maculosa delle Montagne Rocciose, emobartonellosi, infezioni sostenute da micoplasmi

#### Infezioni micotiche

Blastomicosi, criptococchi, coccidioidomicosi, istoplasmosi

#### Malattie protozoarie

Toxoplasmosi, neosporosi, epatozoonosi, babesiosi, leishmaniosi

### Malattie infiammatorie e immunomediate

#### Malattie immunomediate

Poliartrite immunomediata, LES, artrite reumatoide, vasculite, meningite rispondente agli steroidi, complesso poliartrite/ meningite

#### Patologie infiammatorie

Panniculite nodulare, linfadenite, pansteatite, patologia granulomatosa, sindromi ipereosinofiliiche

### Neoplasie

#### Neoplasie emopoietiche

Linfoma, leucemia, mieloma, istiocitosi maligna

#### Tumori solidi

Tumori epatici, tumori gastrici, tumori polmonari, patologie metastatiche, tumori necrotici

### Cause diverse

Reazioni ai farmaci, tossine, panosteite, osteopatia metafisaria, shunt portosistemico, ipertiroidismo, patologie ipotalamiche, febbre dello shar pei.

**Tabella 2**  
**Approccio alla febbre criptogenetica attraverso l'esame degli apparati corporei**

<i>Apparato o regione del corpo</i>	<i>Esempi scelti</i>	<i>Test diagnostici</i>
Sangue e organi emopoietici	Leucemia, mielodisplasia, batteriemia, ehrlichiosi, emobartonellosi	Esame emocromocitometrico completo, valutazione di strisci di sangue, aspirati midollari e/o biopsie a core, test FeLV e FIV, altri test sierologici, emocolture
Sistema linfoide	Linfoma, linfadenite, infezioni micotiche	Palpazione di linfonodi, prelievo di campioni linfonodali mediante aspirazione o biopsia
Sistema cardiovascolare	Endocardite, vasculite, pericardite	Auscultazione, esame radiografico, angiografico, elettrocardiografico, ecocardiografico, prelievo biotico vascolare, emocoltura
Apparato respiratorio	Corpi estranei intrabronchiali, polmonite, infezione micotica, altre patologie granulomatoze	Esame radiografico, lavaggio transtracheale o endotracheale, aspirazione con ago sottile, broncoscopia, lavaggio broncoalveolare (BAL), TC, biopsia
Sistema nervoso	Toxoplasmosi, infezione micotica, meningite rispondente agli steroidi	Esami del fondo dell'occhio e neurologico, esame radiografico, TC, risonanza magnetica, analisi del liquor
Sistema muscoloscheletrico	Artrite immunomediata, panosteite, discospondilite	Esame radiografico, emocoltura, artrocentesi, prelievo biotico di membrana sinoviale, ricerca fattore reumatoide (RF) e anticorpi antinucleari (ANA)
Apparato gastrointestinale	Micosi, neoplasia, ascessi, pancreatite	Esame radiografico, ecografia addominale, esame coprocitologico, coprocultura, radiografie orali e dentali, misurazione lipasi e amilasi, immunoreattività tripsinosimile, endoscopia, chirurgia esplorativa, esame biotico
Sistema urogenitale	Prostatite, pielonefrite, patologia del moncone, orchite	Urocoltura, esame radiografico, ecografia addominale, pielografia discendente, lavaggio prostatico, aspirazione con ago sottile, prelievo biotico, vaginoscopia
Cavità pleurica o peritoneale	Piorrea, peritonite, neoplasia	Esame radiografico ed ecografico, aspirazione con ago sottile, analisi dei liquidi, colture microbiche
Cute	Infezioni micotiche, neoplasie	Esame clinico, prelievo biotico

casi non viene diagnosticato.<sup>3,13</sup> Una distribuzione analoga è stata segnalata anche in medicina veterinaria.<sup>7</sup>

Nel 1995, Bennett<sup>8</sup> notò che su 45 casi di febbre criptogenetica osservati in un ospedale veterinario specialistico, 21 (47%) riconoscevano cause infettive o parassitarie e 18 (40%) conseguivano a poliartrite immunomediata. Dei rimanenti casi, 4 (9%) dipendevano da malattie mieloproliferative e 2 (4%) da osteopatia metafisaria. In base a una segnalazione di Dunn e Dunn<sup>14</sup> relativa a una casistica più ampia nel cane, nel 22% dei 101 soggetti con piressia di origine ignota era stata diagnosticata una malattia immunomediata, che nel 20% dei casi era rappresentata da poliartrite. Nei rimanenti animali vennero formulate diagnosi diverse, fra cui patologie primarie del midollo osseo (22%), malattie infettive (16%), neoplasie (9,5%) e condizioni varie (11,5%), fra cui osteopatia metafisaria, meningite, *shunt* portosistemico e linfadenite. Nel restante 19% dei soggetti non venne formulata alcuna diagnosi. Nel considerare queste segnalazioni, è importante riconoscere l'influenza esercitata da ambiti particolari di interesse degli autori e dalle specifiche specializzazioni dei centri di riferimento ai quali i vari casi sono stati presentati. Ad esempio, Bennett nutre un interesse specifico per l'artrite immunomediata,<sup>8</sup> mentre i casi segnalati da Dunn e Dunn sono stati studiati in un centro a cui confluiscono numero-

si casi oncologici.<sup>14</sup> Tuttavia, benché possano esistere differenze nella distribuzione dei casi osservati da diversi professionisti, la considerazione principale è che patologie quali infezioni, malattie immunomediate e neoplasie sono cause importanti di febbre criptogenetica nei piccoli animali. Nella Tabella 3 sono riassunti 24 casi di febbre criptogenetica osservati dall'Autore presso una clinica di me-

**Tabella 3**  
**Diagnosi in 24 casi di febbre criptogenetica (23 cani e 1 gatto)**

<i>Diagnosi</i>	<i>Numero di casi</i>
Poliartrite immunomediata	6 (25%)
Blastomicosi	6 (25%)
Neoplasia <sup>a</sup>	4 (17%)
Assenza di diagnosi	2 (8%)
Peritonite	1 (4%)
Endocardite	1 (4%)
Infezione da <i>E. canis</i>	1 (4%)
FIP	1 (4%)
Linfadenite	1 (4%)
Panosteite	1 (4%)

<sup>a</sup> Fra cui emangiosarcoma splenico, fibroma splenico con centro necrotico, leucemia linfoblastica e istiocitosi maligna.

dicina interna nell'arco di circa 3 anni. Nell'ambito di questa serie limitata, le malattie infettive rappresentavano circa il 42% dei casi (10 su 24). Questi dati sottolineano l'importanza della zona geografica in riferimento alle cause infettive di febbre. L'autore esercita in una zona ad elevata incidenza di blastomicosi, come indica il 25% dei casi di febbre criptogenetica attribuito a questa infezione fungina. In confronto, le micosi sistemiche sono estremamente rare nel regno Unito come dimostrano i dati riportati da Dunn e Dunn<sup>14</sup> e da Bennett.<sup>8</sup>

## APPROCCIO DIAGNOSTICO

In medicina umana è stato enunciato che “pazienza, compassione, tranquillità ed elasticità mentale sono qualità indispensabili per trattare con successo la febbre criptogenetica”.<sup>15</sup> Lo stesso principio è sicuramente applicabile anche in ambito veterinario. Inoltre, occorre rammentare che per affrontare questa condizione sono necessarie pazienza e calma anche da parte del proprietario dell'animale che, spesso, deve avere anche buone disponibilità economiche. Nel formulare lo schema diagnostico in un soggetto con febbre criptogenetica, è fondamentale informare il cliente di quanto segue:

- Le indagini spesso richiedono tempi prolungati e forniscono risultati frustranti.
- È possibile che siano necessari numerosi test diagnostici.
- Può darsi che i test debbano essere ripetuti diverse volte.

Tuttavia, il proprietario dell'animale dovrà anche essere rassicurato con i seguenti argomenti:

- La febbre in quanto tale è raramente pericolosa per l'animale.
- Nella maggior parte dei casi si riesce a formulare una diagnosi.
- Numerose cause di febbre criptogenetica sono curabili o trattabili.<sup>14</sup>

In questi casi non bisogna sottovalutare l'importanza di una buona comunicazione con il cliente. L'obiettivo non è dissuadere il proprietario dall'intraprendere un'indagine

esauriente, bensì assicurarsi che ne sia convinto e che sia preparato ad affrontare i tempi e i costi necessari.

Lo sviluppo di uno schema diagnostico deve prendere in considerazione quattro fattori:

1. Lo schema deve iniziare eseguendo test innocui, semplici, poco costosi e di facile interpretazione.
2. Ognuno deve scegliere uno schema che consenta di ridurre al minimo le probabilità di tralasciare possibili diagnosi differenziali. In base alle singole preferenze, lo schema deve essere fondato su considerazioni relative al processo patologico (Tab. 1), approccio ai singoli apparati (Tab. 2), approccio graduale ai test diagnostici (Tab. 4) oppure un insieme di questi punti.
3. Lo schema evolve con il conseguimento dei risultati dei vari test diagnostici. Ad esempio, l'aspirazione midollare deve essere eseguita precocemente nel corso delle indagini se l'esame emocromocitometrico completo rivela la presenza di citopenia. Lo stesso test verrà eseguito più tardivamente nei soggetti colpiti dalla condizione e in cui l'esame emocromocitometrico non abbia fornito esiti preoccupanti.
4. Lo schema deve prevedere la ripetizione di indagini diagnostiche semplici e basilari, fra cui esame clinico, raccolta anamnestica approfondita, esame emocromocitometrico completo, aspirazione con ago sottile, coltura di liquidi, esame radiografico e misurazione dei titoli anticorpali.

Nella Tabella 4 viene descritto l'approccio alle indagini diagnostiche scelto dall'autore. Approcci gradualisti analoghi sono disponibili in altre pubblicazioni<sup>4,9</sup> e i dettagli esatti spesso dipendono da preferenze soggettive, localizzazione geografica, collaborazione del cliente e sede in cui viene condotta l'indagine, ovvero ambulatorio o clinica. I vari stadi non devono essere definiti in modo rigido e il momento adatto per eseguire test specifici deve dipendere principalmente dalle anomalie rilevate nel soggetto.

## Anamnesi ed esame clinico

Anamnesi ed esame clinico devono comprendere informazioni relative a piano vaccinale, prevenzione della filariosi cardiopolmonare, trattamenti antelmintici e assun-

**Tabella 4**  
**Approccio per stadi nella valutazione dei soggetti con febbre criptogenetica**

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3
Anamnesi dettagliata	Ripetere i test dello stadio 1 se indicato	Ripetere i test dello stadio 1 o 2 se indicato
Esame clinico completo	Emocolture	Ecocardiografia (in assenza di soffi)
Esame del fondo	Artrocentesi	Radiografie dentali
Esame neurologico	Ecografia addominale	Aspirazione midollare
Esame emocromocitometrico completo e valutazione di strisci di sangue	Aspirato linfonodale	Broncoscopia e BAL (se indicati)
Profilo biochimico del siero	Altri prelievi per aspirazione se indicato	Analisi del liquido cefalorachidiano
Test FIV e FeLV	Coprocultura (se indicato)	Tomografia computerizzata
Analisi completa delle urine	Ecocardiografia (in presenza di soffi)	Risonanza magnetica
Urocultura	Esame radiografico di ossa lunghe e articolazioni	Laparoscopia
Esame radiografico di torace e addome	Esame contrastografico se indicato	Toracoscopia
	Misurazione titoli anticorpali per malattie infettive	Esami biotici se indicati
	ANA e RF (se indicato)	Chirurgia esplorativa
		Considerare il ricorso ai tentativi terapeutici



zione di altri farmaci. Bisogna indurre il proprietario a riferire qualsiasi lieve segno di malessere poiché questi facilitano la localizzazione del processo patologico. Rivestono particolare importanza i dati relativi a spostamenti dell'animale, abitudini di vita e ambiente domestico in cui questo soggiorna. È necessario richiedere informazioni circa patologie pregresse, eventi traumatici e interventi chirurgici subiti e tipo di risposta data a terapie impiegate inizialmente per contrastare la febbre. Occorre annotare l'eventuale coesistenza di disturbi in qualsiasi altro componente umano o animale del nucleo familiare. È importante dedicare un tempo sufficiente a questa parte dell'indagine ed essere preparati a modificare più volte il corso della raccolta anamnestica.

Bisogna esaminare ripetutamente e approfonditamente tutti gli apparati, prestando particolare attenzione a linfonodi, ossa e articolazioni, retto, bocca e cute. Riveste molta importanza anche l'esame ripetuto del fondo dell'occhio poiché consente di evidenziare eventuali malattie infettive (Fig. 1). Nei soggetti ricoverati, è necessario ripetere l'esame clinico almeno due volte al giorno, mentre in quelli non ricoverati, l'esame clinico completo viene eseguito al momento della visita e ogni qualvolta il proprietario osservi un cambiamento nello stato del soggetto. Bisogna chiedere al cliente di controllare l'eventuale sviluppo di lesioni cutanee, masse o rigonfiamenti, zoppia e modificazioni nelle abitudini di minzione o defecazione.

### Esame emocromocitometrico completo

L'esame emocromocitometrico completo deve sempre essere accompagnato dalla valutazione di uno striscio ematico che consenta di rilevare la presenza di anomalie morfologiche a carico delle cellule ematiche e di eventuali microrganismi (Fig. 2). Il riscontro di questi ultimi richiede l'esame attento di diversi strisci. In molti soggetti con febbre di natura infiammatoria o infettiva è presente leucocitosi neutrofila con spostamento a sinistra della formula di Arneth<sup>7</sup>; tuttavia, questo reperto non permette di localizzare l'origine della febbre. Benché sia raro che i riscontri del-

l'esame emocromocitometrico conducano direttamente a una diagnosi specifica, è possibile che forniscano indicazioni diagnostiche da approfondire con ulteriori esami. Le modificazioni preoccupanti del quadro ematico (ad es. segni di anemia emolitica immunomediata) solitamente non corrispondono ai criteri della febbre criptogenetica.

### Urocoltura e valutazione del tratto urogenitale

L'urina deve essere raccolta mediante cistocentesi ogni volta che sia possibile e destinata all'urocoltura per la ricerca di batteri aerobi e ad allestimento di un antibiogramma. L'urocoltura deve essere eseguita in tutti i casi di febbre criptogenetica, anche quando il sedimento urinario appaia inattivo. Solitamente, le urocolture vengono impiegate per diagnosticare forme di pielonefrite o prostatite. Tuttavia, l'esito negativo di una singola coltura non consente di escludere queste possibili diagnosi differenziali. Se l'anamnesi riferisce pregresse infezioni a carico del tratto urinario inferiore o se esistono segni indicanti la presenza di pielonefrite, è necessario eseguire ripetute urocolture e valutare il sistema collettore renale mediante esami ecografici e contrastografici. Analogamente, quando si sospetti la presenza di prostatite, è opportuno eseguire ulteriori esami, fra cui lavaggi della prostata, valutazione dell'eiaculato, esame ecografico e aspirazione o biopsia prostatica.

### Esame radiografico

L'autore normalmente esegue l'esame radiografico di torace e addome nelle prime fasi della valutazione dei soggetti con febbre criptogenetica. L'indagine radiografica è semplice da eseguire e relativamente poco costosa e, nel caso evidenzi anomalie, queste facilitano la localizzazione rapida della fonte della febbre. La Figura 3 riporta un esempio di cane affetto da blastomicosi. In questo caso, mancavano indicazioni anamnestiche o reperti clinici riferibili a patologie del tratto respiratorio, mentre le immagini radiografiche del torace rilevarono un grado notevole di linfadenopatia ilare. Questo disturbo costituì il punto di partenza per un nuovo elenco di diagnosi differenziali e uno schema diagnostico mirato. Poiché nei soggetti affetti

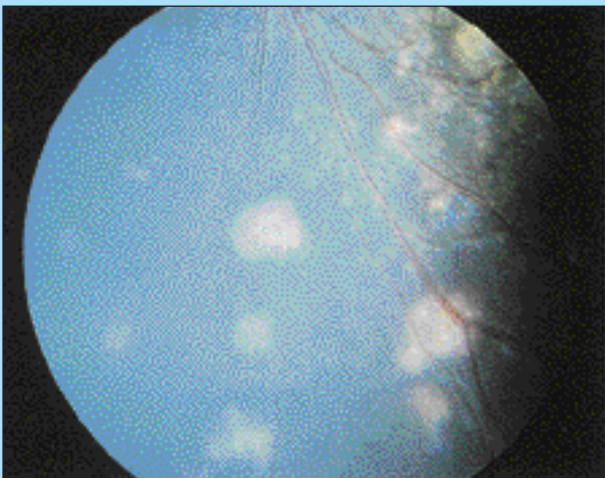


FIGURA 1 - Granulomi sottoretinici in un gatto con criptococcosi (Per cortese concessione del Comparative Ophthalmology Group, University of Wisconsin - Madison).

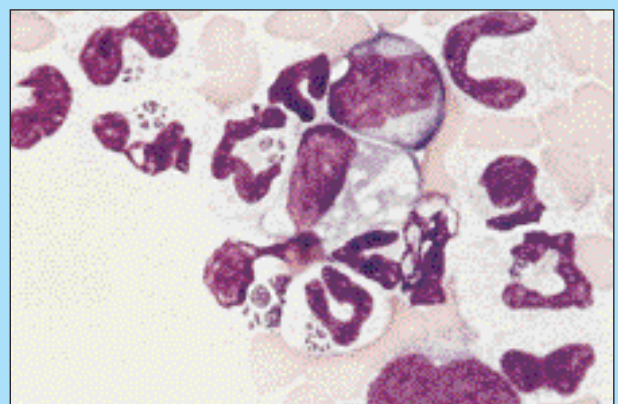
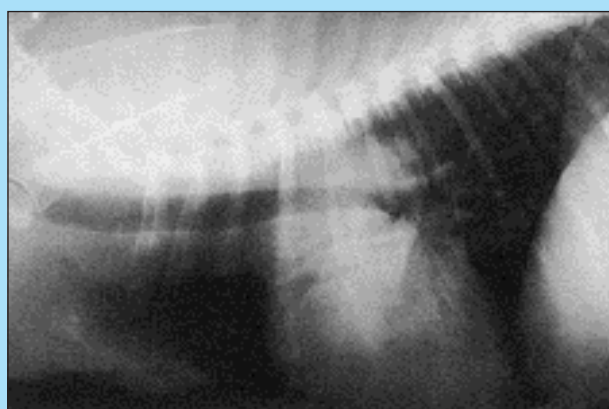


FIGURA 2 - Morule all'interno dei neutrofili in un cane infettato da E. canis.

da febbre criptogenetica, la poliartrite immunomediata rappresenta un reperto frequente,<sup>8,14</sup> l'autore ripete l'esame radiografico a carico di diverse articolazioni anche nella seconda fase dello schema diagnostico. Ulteriori studi radiografici potenzialmente utili comprendono immagini di ossa lunghe (soprattutto in cani giovani), vertebre, denti e contrastografie a carico di apparati specifici.

## Esame ecografico ed ecocardiografico

L'esame ecografico dell'addome è un mezzo valido per valutare i casi di febbre criptogenetica e attualmente è possibile disporre con maggiore facilità anche in ambito veterinario. Un operatore esperto è in grado di esaminare la maggior parte degli organi addominali e spesso di rilevare lesioni che non vengono evidenziate all'esame radiografico (Fig. 4). L'esame ecografico del torace si rivela utile quando esistano versamenti o masse. Questo metodo di indagine viene impiegato anche per esaminare l'area retrobulbare o qualsiasi massa o rigonfiamento non compreso entro una cavità corporea. Questa tecnica faci-



**FIGURA 3** - Immagine radiografica in proiezione laterolaterale in un golden retriever di 5 anni di età con febbre conseguente a blastomicosi. È presente un marcato aumento di densità del tessuto molle nella regione perilare, con compressione della porzione tracheale caudale e dei bronchi principali che suggerisce la presenza di linfadenopatia tracheobronchiale. Si nota anche la trama interstiziale diffusa nell'intero campo polmonare.



**FIGURA 4** - Immagine ecocardiografica addominale eseguita in un cane meticcio di 10 anni di età in stato febbrile. In ambito splenico è presente una massa di 4 cm di diametro dotata di ecogenicità mista, identificata successivamente come fibroma con centro necrotico.

lita il prelievo di materiale con ago sottile o di campioni biotici in diverse sedi.

L'esame ecocardiografico viene eseguito per valutare pericardio, miocardio, endocardio, valvole cardiache e grossi vasi durante le fasi precoci dell'indagine diagnostica nei soggetti in stato febbrile che presentino soffi cardiaci. Spesso, questa modalità viene utilizzata per ricercare lesioni valvolari vegetative quando si sospetti la presenza di endocardite; tuttavia, occorre notare che l'esame non è dotato di sensibilità né specificità ai fini di questa diagnosi.<sup>16</sup> È possibile ottenere risultati falsamente positivi poiché esistono altre lesioni valvolari (ad es. endocardiosi) assimilabili a quelle vegetative. Esiti falsamente negativi si ottengono quando le lesioni vegetative sono di dimensioni molto limitate o del tutto assenti (a causa di embolizzazione), quando sia in corso un processo infettivo non associato a tali formazioni e quando l'infezione sia localizzata all'endocardio parietale.<sup>13</sup> Pertanto, i risultati dell'esame ecografico devono essere interpretati tenendo conto di segnalamento, momento di comparsa del soffio cardiaco ed esiti delle emocolture.

## Tecniche avanzate di diagnostica per immagini

In medicina umana, le tecniche avanzate di diagnostica per immagini hanno ridotto notevolmente la necessità di ricorrere alla chirurgia esplorativa nei soggetti con febbre criptogenetica.<sup>13,15</sup> In ambito veterinario, oltre all'esame ecografico vengono impiegati con frequenza crescente esami quali tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (MRI). Spesso, queste tecniche vengono scelte in relazione ad aree specifiche o apparati di particolare interesse. Ad esempio, si ritiene che la tomografia computerizzata sia dotata di sensibilità maggiore rispetto alle tecniche radiografiche standard<sup>17</sup> per rilevare diversi tipi di lesioni polmonari e la risonanza magnetica viene spesso impiegata per valutare il sistema nervoso centrale.<sup>19</sup> In ambito umano, la medicina nucleare viene usata con frequenza crescente nella valutazione dei soggetti affetti da febbre criptogenetica.<sup>19</sup> È stata descritta una tecnica per l'impiego della scintigrafia nella localizzazione di ascessi con leucociti neutrofili canini marcati, che tuttavia non è ancora stata adattata all'uso in medicina veterinaria.<sup>20</sup>

## Esame citologico e valutazione del midollo osseo

In presenza di febbre criptogenetica, l'esame citologico costituisce un mezzo essenziale di valutazione,<sup>14</sup> soprattutto quando riveli l'esistenza di cellule anomale o di agenti infettivi (Fig. 5). I preparati citologici devono sempre essere allestiti con materiale aspirato da masse, organi anomali o accumuli di liquido evidenziati all'esame clinico o mediante tecniche di diagnostica per immagini. Nei soggetti affetti dalla condizione, l'aspetto citologico del liquido articolare e dei linfonodi consente di ottenere informazioni quando test meno invasivi non permettano di localizzare l'origine della febbre (Fig. 6). L'aspirazione del midollo osseo è indicata negli stadi precoci dello schema diagnostico, quando siano state rilevate modificazioni del quadro emocromocitometrico che suggeriscono la



presenza di patologie midollari. Anche in assenza di tali modificazioni, l'aspirazione di campioni di midollo osseo deve essere presa in considerazione in stadi più tardivi dell'iter diagnostico poiché le patologie midollari (ad es. leucemia linfoide, mieloma, istiocitosi maligna) vengono considerate quali cause relativamente comuni di febbre criptogenetica.<sup>14</sup> Nel gatto, è opportuno destinare alcuni strisci di materiale midollare al test di immunofluorescenza per la ricerca degli anticorpi anti-FeLV, che talvolta consente di rilevare la presenza di antigene virale in sede midollare nonostante la negatività dei test eseguiti sul sangue periferico.

## Artrocentesi

In base all'esperienza dell'Autore e a casi clinici precedentemente segnalati,<sup>8,14</sup> la poliartrite immunomediata è una causa frequente di febbre criptogenetica nel cane. Poiché nei soggetti colpiti non è costante il riscontro clinico di zoppia o dolore periarticolare significativo o gonfiore, in tutti i casi di febbre criptogenetica è consigliabile eseguire l'artrocentesi durante la seconda fase dell'indagi-

ne diagnostica. È opportuno prelevare campioni da diverse articolazioni; l'Autore in genere esegue il prelievo di liquido sinoviale almeno a livello di carpo e tarso. La tecnica dell'artrocentesi è descritta adeguatamente in altre sedi.<sup>4</sup> I campioni prelevati devono essere esaminati ricercando eventuale intorbidamento, decolorazione o perdita della normale viscosità. Quando la quantità di liquido raccolta è limitata, deve essere destinata in primo luogo all'allestimento diretto di strisci per l'esame citologico. I campioni di dimensioni maggiori vengono trasferiti in provette contenenti EDTA (avendo cura di utilizzare un rapporto ottimale liquido: anticoagulante) e destinati sia agli esami citologici che ai conteggi cellulari. Quando il campione sia particolarmente voluminoso, è consigliabile destinare una quota di liquido articolare agli esami colturali per la ricerca di batteri aerobi, anaerobi e micoplasmi.

## Emocoltura

È consigliabile eseguire l'esame emoculturale nel corso della valutazione di tutti i soggetti affetti da piressia di origine ignota.<sup>14</sup> L'obiettivo dell'indagine è rilevare la batteriemia associata a endocardite, discospondilite o ad altri focolai di infezione.<sup>14</sup> In medicina umana, è stato dimostrato in modo convincente che il volume di sangue prelevato è l'unico fattore importante in grado di influenzare la sensibilità delle emocolture nel rilevare infezioni circolanti.<sup>21</sup> Con l'aumentare del volume ematico prelevato, cresce il numero di colture positive, sia che il sangue provenga da un prelievo unico o da prelievi seriali eseguiti nell'arco di 24 ore.<sup>21</sup> Non sono stati effettuati studi analoghi in ambito veterinario; tuttavia, non vi è motivo di ritenere che i risultati sarebbero diversi in cani e gatti. Pertanto, è consigliabile adattare le tecniche emocolturali alla raccolta di volumi di sangue adeguatamente elevati, piuttosto che concentrare l'attenzione sui tempi dei prelievi. L'autore determina il volume di sangue prelevato basandosi su taglia del soggetto e dimensioni dei contenitori da emocoltura. Nei cani di grossa taglia, vengono prelevati da 16 a 20 ml di sangue in un singolo sito nel corso di un episodio febbrile e ne vengono inoculati da 8 a 10 ml in contenitori per colture aerobie e anaerobie (BBL™ SEPTI-CHEK™ con Trypticase™ Soy Broth, Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, Maryland [70 ml]). Nel gatto e nei cani di piccola taglia, si prelevano circa 5 ml di sangue che vengono distribuiti in diversi contenitori per emocoltura ad uso pediatrico (BBL™ SEPTI-CHEK™ con infusione cuore - cervello [20 ml]).

Se la taglia del soggetto lo consente, si preleva immediatamente un secondo campione di sangue in una sede diversa e lo si divide nuovamente fra colture aerobie e anaerobie. Il ricorso a sedi diverse di prelievo consente di determinare se la positività delle colture sia dovuta a batteriemia vera oppure a contaminazione. Quest'ultima deve essere ridotta al minimo utilizzando un'adeguata tecnica sterile; inoltre, la corretta identificazione dei microrganismi isolati in coltura può contribuire all'identificazione dei contaminanti. Nei soggetti trattati di recente con antibiotici, si utilizzano contenitori per emocoltura contenenti resine (Fig. 7; BBL™ SEPTI-CHEK™ con Resins Culture Bottle).

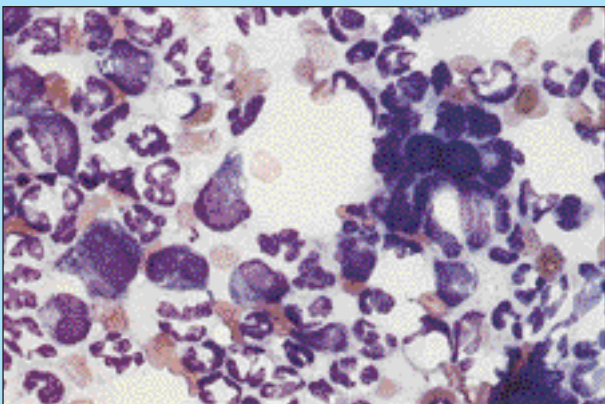


FIGURA 5 - Aspirazione con ago sottile di nodulo cutaneo eseguita in un cane con blastomicosi. L'immagine citologica evidenzia i tipici lieviti ad ampia base in via di gemmazione associati a infiammazione piogranulomatosa.

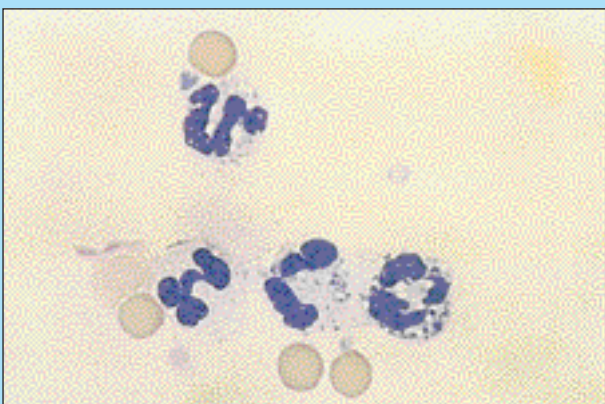


FIGURA 6 - Liquido articolare prelevato in un cane con poliartrite immunomediata. L'esame citologico ha evidenziato la presenza di un gran numero di granulociti neutrofili, alcuni dei quali visibili nell'immagine. Qualche cellula contiene resti nucleari fagocitati.



FIGURA 7 - Flacone da emocoltura contenente 70 ml di terreno di coltura con resine.

## Esami sierologici

Nei soggetti con febbre criptogenetica, si eseguono spesso misurazioni dei titoli anticorpali (e talvolta test antigenici) per confermare l'eventuale presenza di patologie infettive. Nella scelta e interpretazione di questi test, è importante considerare i segni clinici del soggetto (benché sovente questi manchino in corso di febbre criptogenetica) e conoscere sensibilità e specificità del test impiegato.<sup>22</sup> Ad esempio, nella diagnosi di patologie micotiche, i titoli degli antigeni criptococcici sono sensibili e specifici.<sup>23</sup> Per contro, l'autore ha rilevato la presenza di *Blastomyces dermatitidis* in numerosi soggetti che presentavano titoli anticorpali negativi, indice di scarsa sensibilità del test. Un esempio di bassa specificità riguarda l'uso dei titoli anticorpali anti-coronavirus felini nella diagnosi della peritonite infettiva felina (FIP). Il riscontro di titoli positivi implica l'esposizione a uno dei diversi coronavirus correlati, mentre non può essere impiegato per formulare una diagnosi specifica di FIP.<sup>24</sup> In alcuni test, un basso livello di specificità può rivelarsi vantaggioso. Ad esempio, gli anticorpi diretti contro *Ehrlichia canis* danno origine ad una reazione crociata con *Ehrlichia ewingii* e *Ehrlichia chaffeensis*, per cui il test sierologico per *E. canis* può essere utilizzato per rilevare l'infezione sostenuta da ciascuno di questi microrganismi.<sup>25</sup>

Specificità, sensibilità e prevalenza dell'affezione nella popolazione interessata determinano il valore predittivo di un test.<sup>22</sup> La prevalenza della patologia spesso è influenzata dalla localizzazione geografica. Inoltre, occorre rammentare che una risposta immunitaria verso un microrganismo non implica necessariamente la presenza dell'affezione; infatti è possibile che titoli anticorpali elevati siano associati a infezioni asintomatiche. Ad esempio, l'innalzamento dei livelli di anticorpi anti *Borrelia burgdorferi* in zone endemiche per la malattia di Lyme, non dimostrano che questa infezione sia all'origine della malattia clinica.<sup>26</sup> È possibile aumentare sensibilità e specificità dei test sierologici scegliendo fra i test disponibili quello più appropriato. Ad esempio, nella diagnosi di toxoplasmosi, il riscontro di livelli elevati di IgM suggerisce un'infezione recente, mentre l'innalzamento delle IgG può persistere per mesi o anni dopo l'esposizione.<sup>22</sup> Quando si sospetti la presenza di una malattia infettiva e i titoli anticorpali ini-

ziali risultino negativi, è consigliabile ripetere l'esame sierologico a distanza di 2 - 4 settimane per permettere lo sviluppo di una risposta anticorpale. Durante questo periodo di tempo, è possibile istituire una terapia specifica in presenza di prove convincenti dell'esistenza di una malattia infettiva. Tuttavia, è opportuno misurare nuovamente i livelli anticorpali in corso di convalescenza allo scopo di confermare la diagnosi presunta iniziale. Se possibile, la determinazione dei titoli nei campioni prelevati in fase acuta ed in convalescenza va effettuata simultaneamente, per ridurre al minimo gli effetti di qualsiasi variazione nelle tecniche di laboratorio. Infine, è possibile che la vaccinazione induca la produzione di anticorpi capaci di limitare la validità di taluni test sierologici. In alcuni casi (ad es. infezione sostenuta da *B. burgdorferi*), sono disponibili test specifici che consentono di distinguere gli anticorpi indotti dalla vaccinazione da quelli stimolati dall'infezione naturale.<sup>26</sup> In tutti i casi, è fondamentale conoscere la situazione vaccinale del soggetto prima di procedere alla valutazione dello stato febbrile.

## Profili immunologici

L'autore sconsiglia l'uso indiscriminato degli screening immunologici o delle ricerche di autoanticorpi nei soggetti con febbre criptogenetica. Queste indagini solitamente comprendono ricerca di anticorpi antinucleari (ANA), fattore reumatoide (RF) e test di Coombs. Il test ANA viene impiegato in casi di sospetto lupus eritematoso (LES). Tuttavia, è possibile riscontrare titoli ANA anomali anche in individui colpiti da numerose altre patologie;<sup>8,27</sup> inoltre, la sola positività del test ANA non è mai sufficiente per formulare una diagnosi di LES.<sup>28</sup> La diagnosi di questa patologia poliorganica immunomediata richiede la presenza di diversi criteri diagnostici, uno dei quali è l'anomalia dei titoli ANA associata al riscontro di lesioni cutanee e orali, poliartrite, disordini renali e/o disordini ematologici.<sup>28</sup> L'artrite reumatoide è poco comune nel cane e rara nel gatto. La diagnosi di questa forma artrite erosiva rende necessario il ricorso a radiografie articolari, indagini citologiche sul liquido sinoviale e talvolta prelievi bioptici della membrana sinoviale. È stato segnalato che la ricerca del fattore reumatoide dimostra scarsa sensibilità e specificità nella diagnosi dell'artrite reumatoide canina.<sup>8,29</sup> Il test di Coombs viene impiegato per rilevare gli anticorpi diretti contro gli eritrociti del paziente. Questo test viene utilizzato per diagnosticare casi sospetti di anemia emolitica immunomediata, che difficilmente coincide con i criteri della febbre criptogenetica.

## Esame biotico

I campioni biotici di tessuto vengono prelevati per via percutanea, servendosi o meno di una guida mediante tecniche di diagnostica per immagini, in corso di intervento chirurgico oppure mediante tecniche quali endoscopia, laparoscopia o toracoscopia. La scelta del tessuto che deve essere prelevato solitamente dipende dai risultati di test diagnostici preliminari, ma in alcuni casi i prelievi biotici vengono eseguiti in assenza di qualsiasi segno localizzante.



È importante valorizzare al massimo l'utilità delle biopsie prelevando campioni di dimensioni adeguate ed eseguendo diversi test sui tessuti ottenuti. Ad esempio, in corso di laparotomia esplorativa condotta in soggetti con febbre criptogenetica e segni gastrointestinali non localizzati, è necessario prelevare campioni biotici da diversi organi, fra cui stomaco, piccolo intestino, fegato, pancreas e linfonodi. Oltre ad eseguire l'esame istopatologico e le colorazioni speciali, è necessario allestire colture con i campioni non fissati per ricercare batteri aerobi e anaerobi, micobatteri, altri batteri atipici, micoplasmi e miceti.

## Tentativi terapeutici

In tutti i casi di febbre criptogenetica, l'obiettivo è formulare una diagnosi specifica e trattare di conseguenza. In alcuni individui, lo scopo non è realizzabile per la mancanza di una valutazione diagnostica completa o per l'impossibilità di formulare una diagnosi nonostante un'indagine approfondita. In questi casi, è opportuno prendere in considerazione una terapia a base di antibiotici, prodotti antimicotici o corticosteroidi.<sup>4</sup> La scelta degli antibiotici da utilizzare per i tentativi terapeutici deve essere basata sugli agenti microbici più probabili e sui relativi spettri di sensibilità ai vari agenti antibatterici.<sup>4,9</sup> Ad esempio, la doxiciclina viene impiegata in caso di sospetta ehrlichiosi, mentre sovente vengono scelti i fluorochinoloni in presenza di prostatite e metronidazolo o clindamicina nelle infezioni sostenute da germi anaerobi. Nelle zone in cui sono prevalenti le micosi sistemiche, è possibile tentare l'uso di agenti antimicotici in soggetti con segni tipicamente attribuibili a infezione micotica e in cui non sia stato possibile confermare la diagnosi. L'uso di corticosteroidi viene tentato quando si sospetti l'esistenza di una malattia immunomediata; tuttavia, è necessario fare tutto il possibile per escludere prima eventuali malattie infettive.

Nella pianificazione dei tentativi terapeutici, è importante seguire alcuni criteri:

- Partire da un sospetto diagnostico.
- Utilizzare farmaci idonei in dosi efficaci per un periodo di tempo sufficientemente lungo.
- Definire i parametri che devono essere monitorati e seguirli con attenzione.
- Servirsi di criteri predeterminati per stabilire il successo o l'insuccesso della terapia.

Ad esempio, quando si sospetti la presenza di poliartrite immunomediata, occorre impiegare corticosteroidi in dosi immunodepressive e prevedere una risposta evidente nell'arco di 24 - 48 ore. Questi soggetti devono essere ricoverati durante tale periodo per consentire di rilevare eventuali processi infettivi che potrebbero essere aggravati dalla terapia. Quando si sospetti la presenza di micosi, la risposta alla terapia antifungina può richiedere giorni o settimane ed è possibile che le modificazioni dei reperti radiografici o oftalmologici si sviluppino molto lentamente. Inoltre, è importante rammentare che la risposta alla terapia può costituire una coincidenza, ovvero essere aspecifica. Ad esempio, è possibile che la febbre sia altalenante<sup>7,12</sup>; di conseguenza, il monitoraggio deve essere protratto per un perio-

do di tempo tale da confermare che la risoluzione dello stato febbrile sia attribuibile alla terapia eseguita. I corticosteroidi sono dotati di effetti antiinfiammatori che in molti casi di febbre criptogenetica svolgono effetti vantaggiosi aspecifici, il metronidazolo possiede note proprietà immunomodulatrici<sup>30</sup> e la doxiciclina può avere effetti favorevoli in alcuni soggetti colpiti da artrite di natura non infettiva.<sup>31</sup> Queste attività possono confondere ulteriormente l'interpretazione della risposta alle prove terapeutiche.

Nella scelta di un trattamento per qualsiasi disturbo o per una patologia specifica, è importante considerare i rischi e i vantaggi della terapia. Nei soggetti affetti da febbre criptogenetica, i possibili vantaggi comprendono la possibilità di risoluzione o controllo della patologia primaria, la possibilità di escludere alcune diagnosi differenziali e l'attenuazione dei segni clinici associati alla febbre o alla patologia sottostante. Tuttavia, in questi soggetti, prima di iniziare la terapia, occorre considerare attentamente i numerosi rischi associati alle prove terapeutiche (Tab. 5).<sup>32,33</sup>

**Tabella 5**  
**Rischi associati ai tentativi terapeutici**

- Uno dei rischi è **esacerbare una patologia non diagnosticata**, soprattutto quando si utilizzino corticosteroidi (ad es. somministrando dosi immunodepressive di corticosteroidi in un soggetto affetto da micosi non diagnosticata può indurre un peggioramento notevole delle condizioni cliniche o anche la morte).
- Quando il tentativo terapeutico fallisce, si ha la **prosecuzione di una malattia non diagnosticata** (ad es. nel caso dell'uso di un antibiotico inefficace in soggetti con pielonefrite; è possibile che l'assenza di un trattamento appropriato alla fine induca danni viscerali irreversibili).
- Si possono avere effetti di **intossicazione da farmaci** (ad es. nefrotossicità di gentamicina o amfotericina, tossicità a carico del sistema nervoso centrale da parte del metronidazolo).
- È possibile che si sviluppino **effetti collaterali indesiderati** (ad es. poliuria, polidipsia e polifagia associate a terapia corticosteroidica). È difficile che i proprietari accettino di attenersi alle prescrizioni quando gli effetti indesiderati siano intollerabili e non sia stata formulata una diagnosi chiara o non sia stato stabilito un termine che definisca il corso della terapia.
- La possibilità di **indurre antibioticoresistenza** rappresenta un motivo di preoccupazione quando si effettuano tentativi mediante somministrazione di cicli di antibiotici in soggetti con sospette infezioni batteriche. Se la scelta dell'antibiotico non è basata sui risultati di test culturali o antibiogrammi e vengono impiegati tipi o dosi di antibiotici inappropriati, è possibile contribuire allo sviluppo di antibioticoresistenza nella popolazione batterica.<sup>32</sup> Attualmente questo aspetto viene riconosciuto quale problema emergente sia in medicina umana che veterinaria.
- **L'interferenza con successivi test diagnostici o terapie** riveste particolare importanza nella diagnosi di forme neoplastiche (ad es. uso di corticosteroidi in un paziente affetto da linfoma). È possibile che la terapia si riveli efficace a breve termine, ma possa interferire con successivi tentativi di conferma della diagnosi e indurre resistenza ad altri agenti chemioterapici.<sup>33</sup>
- **La scarsa collaborazione del proprietario dovuta al costo della terapia** riveste particolare rilievo con gli agenti antimicotici e alcuni antibiotici (ad es. cefalosporine di terza generazione). Il rischio è significativo per alcuni soggetti con febbre criptogenetica poiché molti proprietari hanno già affrontato costi significativi per le indagini diagnostiche. Pertanto, in alcuni casi può risultare inaccettabile la proposta di un ciclo di terapia di prova con farmaci costosi in assenza di una conferma diagnostica.

## TERAPIA ASPECIFICA

Le temperature corporee superiori a 41,1°C possono indurre danni viscerali, disturbi degli equilibri acido-base, coagulopatia intravascolare disseminata e morte.<sup>8,34</sup> Fortunatamente, gli innalzamenti termici di tale entità solitamente si associano a cause non febbrili di ipertermia e non sono frequenti nei soggetti affetti da febbre criptogenetica.<sup>9</sup> È probabile che la febbre svolga effetti vantaggiosi negli individui con malattie infettive, inducendo maggiore resistenza alle infezioni e miglioramenti nella funzione immunitaria.<sup>11</sup> Tuttavia, è possibile che in alcuni soggetti la febbre induca diminuzione dell'appetito, disidratazione dovuta a scarsa ingestione di liquidi e aumento delle perdite insensibili oltre a un grave stato di letargia o ottundimento. Il comune consiglio medico di "riposare molto e assumere molti liquidi" non è sempre facile da applicare in ambito veterinario. Pertanto, nei cani e nei gatti affetti da febbre criptogenetica può rendersi necessaria la scelta di terapie aspecifiche, rivolte appositamente a migliorare le condizioni e la qualità di vita del soggetto, in attesa di formulare uno schema diagnostico. Negli animali ricoverati, l'autore esegue di routine una terapia endovenosa a base di soluzioni cristalloidi quando la temperatura corporea supera 39,8°C. I liquidi vengono infusi a velocità di 1,5 - 2 volte superiori quella di mantenimento per contrastare il maggiore fabbisogno di acqua e le perdite insensibili associate alla febbre. Nei soggetti non ricoverati, è possibile impiegare acido acetilsalicilico in basso dosaggio (10 mg/kg due volte al giorno nel cane; 10 mg/kg ogni 48 ore nel gatto).<sup>4,35</sup> L'uso di dipirone o flunixin è sconsigliato in entrambe le specie. Quando i valori di ipertermia superano 41,1°C, la fluidoterapia di sostegno deve essere associata a metodi di raffreddamento meccanici, quali bagni in acqua fresca e ventilatori.<sup>8,9</sup>

## CONCLUSIONI

L'approccio medico orientato al problema prevede di identificarne e verificarne l'esistenza, localizzarne la sede ed esaminare le diagnosi differenziali appropriate,<sup>36</sup> che verranno successivamente impiegate per formulare uno schema diagnostico. Poiché la febbre criptogenetica per definizione è difficile da localizzare, non esistono algoritmi semplici che forniscano un approccio completo alla diagnosi valido in tutti i casi.<sup>10,37</sup> L'obiettivo dello schema diagnostico è l'uso di test semplici che consentano di individuare un'anomalia da cui avviare una serie di esami diagnostici più specifici.

## Ringraziamenti

*L'autore desidera ringraziare il Dr. P.S. MacWilliams per le diapositive di citologia, il Department of Radiology della University of Wisconsin-Madison School of Veterinary Medicine per le immagini radiografiche ed ecografiche e Faye Hartmann per i ragguagli circa le tecniche di emocoltura.*

## Bibliografia

- Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 40:1-30, 1961.
- Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin: Reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 11:35-51, 1991.
- Arnow PM, Flaherty JP: Fever of unknown origin. *Lancet* 350: 575-580, 1997.
- Nelson RW, Couto CG: *Small Animal Internal Medicine*. St Louis, Mosby, 1998.
- Jacoby GA, Swartz MN: Fever of undetermined origin. *New Engl J Med* 289(26):1407-1410, 1973.
- Ganong WF: *Review of Medical Physiology*. New York, McGrawHill, 2001.
- Feldman BF: Fever of undetermined origin. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2(12):970-977, 1980.
- Bennett D: Diagnosis of pyrexia of unknown origin. *In Pract* 17:470-481, 1995.
- Johannes CM, Cohn LA: A clinical approach to patients with fever of unknown origin. *Vet Med* 95(8):633-642, 2000.
- Musher DM, Fainstein V, Young EJ, Pruett TL: Fever patterns: Their lack of clinical significance. *Arch Intern Med* 139:1225-1228, 1979.
- Marik PE: Fever in the ICU. *Chest* 117(3):855-869, 2000.
- Dunn JK, Gorman NT: Fever of unknown origin in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 28:167-181, 1987.
- Hirschman JV: Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 24:291-302, 1997.
- Dunn KJ, Dunn JK: Diagnostic investigations in 101 dogs with pyrexia of unknown origin. *J Small Anim Pract* 39:574-580, 1998.
- Gelfand JA, Dinarello CA: Fever of unknown origin, in Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1998, pp 780-785.
- DeFrancesco TC: CVT update: Infectious endocarditis, in Bonagura JD (ed): *Kirks Current Veterinary Therapy XIII (Small Animal Practice)*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 768-772.
- Schwarz LA, Tidwell AS: Alternative imaging of the lung. *Clin Techniques Small Anim Pract* 14(4):187-206, 1999.
- Thomson CE, Kornegay JN, Burn RA, et al: Magnetic resonance imaging: A general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. *Vet Radiol Ultrasound* 34(1):2-17, 1993.
- Corstens FHM, van der Meer JWM: Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet* 354:765-770, 1999.
- Moon ML, Hinkle GN, Krakowka GS: Scintigraphic imaging of technetium 99m-labeled neutrophils in the dog. *Am J Vet Res* 49(6):950-955, 1988.
- Li J, Plorde JJ, Carlson LG: Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 32(11):2829-2831, 1994.
- Lappin MR: ELISA tests: Methods and interpretation, in Bonagura JD (ed): *Kirks Current Veterinary Therapy XIII (Small Animal Practice)*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 8-11.
- Jacobs GJ, Medleau L: Cryptococcosis, in Greene CE (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998.
- McReynolds C, Macy D: Feline infectious peritonitis. Part I. Etiology and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19(9):1007-1016, 1997.
- Neer TM: Canine monocytic and granulocytic ehrlichiosis, in Greene CE (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998.
- Greene CE, Appel MJG, Straubinger RK: Lyme borreliosis, in Greene CE (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998.
- Chabanne L, Monier J-C, Fournel C, et al: Canine systemic lupus erythematosus. Part I. Clinical and biologic aspects. *Compend Contin Educ Pract Vet* 21(2):135-141, 1999.
- Chabanne L, Rigal D, Fournel C, Monier J-C: Canine systemic lupus erythematosus. Part II. Diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 21(5):402-421, 1999.
- Pedersen NC, Morgan JP, Vasseur PB: Joint diseases of dogs and cats, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 1862-1886.
- Boothe DM: Gastrointestinal pharmacology, in Boothe DM (ed): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 482-514.
- Yu LP, Smith GN, Brandt KD, et al: Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum* 35(10):1150-1159, 1992.
- Boothe DM: Principles of antimicrobial therapy, in Boothe DM (ed): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 125-149.
- MacEwen EG, Young KM: Canine lymphoma and lymphoid leukemias, in Withrow SJ, MacEwen EG (eds): *Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 451-479.
- Boothe DM: Therapy of cardiovascular diseases, in Boothe DM (ed): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 553-601.
- Boothe DM: Anti-inflammatory drugs, in Boothe DM (ed): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 281-311.
- Osborne CA: Diagnosis by rule-out: Judgment in the absence of certainty, in Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII (Small Animal Practice)*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 11-13.
- Brusch JL, Weinstein L: Fever of unknown origin. *Med Clin North Am* 72(5):1247-1261, 1988.