

# Il neonato febbrile: diagnosi, gestione ed approccio clinico aggiornato

La febbre nel neonato non deve mai essere sottovalutata; l'approccio diagnostico e terapeutico deve tener conto dell'età post-natale e deve essere cauto, evitando accertamenti dolorosi e invasivi. L'identificazione di markers diagnostici specifici potrebbe in futuro essere fondamentale per trattare tempestivamente i pazienti più gravi.

Ivan Binotto<sup>1</sup>, Massimo Agosti<sup>1-2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione dell'Università degli studi dell'Insubria

<sup>2</sup> Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Del Ponte, Varese

## ABSTRACT

*Neonatal fever, defined as a rectal temperature > 38°C, is a non-specific clinical sign that requires careful diagnostic and therapeutic attention. Neonates are extremely susceptible to potentially invasive and serious bacterial infections, which are often difficult to distinguish from less serious conditions. This vulnerability often leads clinicians to adopt an active and timely diagnostic and therapeutic approach that may then not always prove to be necessary, particularly in infants between 22 and 28 days of age.*

## ABSTRACT

La febbre nel neonato, definita come temperatura rettale > 38°C, rappresenta un segno clinico aspecifico, che tuttavia impone un approccio diagnostico e terapeutico attento. Il neonato è un soggetto estremamente suscettibile a infezioni batteriche potenzialmente invasive e gravi, che spesso però sono difficilmente distinguibili

da quadri clinici meno severi. Questa vulnerabilità induce frequentemente i clinici ad adottare atteggiamenti diagnostico-terapeutici tempestivi e attivi, che possono poi rivelarsi non sempre necessari, particolarmente per la categoria di neonati di età compresa tra 22 e 28 giorni.

## INTRODUZIONE

Nel neonato non è sempre presente una proporzionalità lineare tra sintomatologia presentata e severità della condizione clinica. Questo è uno dei motivi principali per cui la valutazione della febbre nel neonato, sintomo che genera forte apprensione tra i genitori, e talvolta perplessità nella gestione tra i professionisti sanitari, è un tema sempre di attualità e che merita attenzione e continuo aggiornamento da parte del clinico (1).

Trattando di febbre nel neonato, gli elementi in rapida evoluzione da tenere in considerazione includono il progresso e la diffusione delle tecniche diagnostiche,

## Leading article

come test antigenici rapidi ed esami ematici economici, eseguibili anche al di fuori dell'ospedale, come il dosaggio della Proteina C-reattiva (PCR) su micrometodo. È fondamentale considerare anche i cambiamenti epidemiologici, come la recente epidemia da SARS-CoV-2 e l'impatto previsto dall'introduzione del Nirsevimab (2).

La febbre è un segno clinico aspecifico, che spesso nei neonati ha eziologia infettiva: l'imaturità del sistema immunitario nei neonati li rende più vulnerabili alle infezioni, con una maggiore predisposizione nei nati pretermine (3). L'incidenza varia da 1 a 4 casi per 1.000 nati vivi nei Paesi ad alto reddito, ma arriva a 49-170 casi per 1.000 nati vivi nei Paesi a basso e medio reddito, con un tasso di mortalità fino al 24% (4).

Distinguere clinicamente tra infezioni virali e batteriche gravi (SBI, *Serious Bacterial Infection*), come infezioni del tratto urinario, polmoniti, sepsi e meningiti, è particolarmente difficile nelle fasi iniziali. Questo può portare a test diagnostici invasivi, prescrizioni antibiotiche eccessive e ad un aumento delle ospedalizzazioni con relativi costi. Al contempo, un ritardo nel riconoscimento e trattamento delle SBI può comportare un incremento della morbilità e mortalità (3).

Nella scelta dell'approccio diagnostico e terapeutico è necessario valutare infine anche l'impatto psico-fisico negativo che una strategia eccessivamente aggressiva può provocare sia nei genitori che nel neonato (5).

### MA CHE COS'È LA FEBBRE?

La febbre è definita come un innalzamento anomalo della temperatura corporea mediato dal sistema nervoso centrale. Si verifica come parte di una risposta biologica dell'organismo alle infezioni e ad altri stimoli

(3,6). In particolare, nel neonato si definisce per una temperatura rettale  $\geq 38^\circ$  (7).

### METODI DI MISURAZIONE

La temperatura rettale rappresenta il *gold standard* per misurare la temperatura nel neonato, in quanto è l'approssimazione più vicina alla temperatura corporea centrale ed è quella impiegata nella maggior parte degli studi che stabiliscono il rischio di SBI nei neonati febbrili (8). D'altra parte, questa metodica può risultare invasiva per il neonato e difficilmente viene impiegata a domicilio. La misurazione ascellare con termometro digitale è invece meglio tollerata, nonostante vi siano meno evidenze sulla sua precisione e affidabilità; questa, infatti, risulta più bassa della temperatura rettale, ma la differenza assoluta varia troppo per una conversione standard. Per questa ragione, le linee guida della Società Italiana Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), in linea con quelle del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), raccomandano la misurazione ascellare con termometro digitale (6,9). Non ci sono evidenze solide per quanto riguarda l'utilizzo della termometria a infrarossi della membrana timpanica (Tabella 1) (10).

### INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Un neonato con febbre o con dato anamnestico di febbre, richiede sempre un'attenta valutazione medica, poiché potrebbe sottendere gravi patologie, con un quadro clinico che può deteriorarsi rapidamente (11,12).

Premessa essenziale è la distinzione tra neonato "ill appearing" e "well appearing". Questa non è sempre

**Pro e Contro delle diverse metodiche di misurazione della febbre**

	PRO	CONTRO
Temperatura rettale	Precisa, Medicina Evidence-Based (EBM) a supporto.	Invasiva, scarsa accettabilità.
Temperatura ascellare	Semplice, poco invasiva, rapida effettuabile anche a domicilio dai genitori.	Meno precisa e meno EBM a supporto rispetto alla temp. rettale, difficilmente relazionabile alla temp. rettale.
Temperatura auricolare a infrarossi	Semplice, poco invasiva, rapida effettuabile anche a domicilio dai genitori.	Molto poco precisa, scarse EBM a supporto, difficilmente relazionabile alla temp. rettale

Tabella 1

immediata, poiché le differenze possono essere sottili e la clinica del neonato può cambiare rapidamente. Perciò, le linee guida per i neonati “*well appearing*” non dovrebbero essere seguite se il medico ha incertezze o in caso di deterioramento delle condizioni generali del paziente (12). Lo score di Yale (Tabella 2) aiuta i clinici a valutare oggettivamente lo stato di un lattante febbrile, assegnando punteggi da 1 a 5 ai parametri analizzati. Un punteggio inferiore a 10 suggerisce un basso rischio, mentre superiore a 16 indica una grave compromissione dello stato generale. Tuttavia, questo strumento potrebbe non essere specifico per i neonati, essendo stato studiato per l’epoca post-natale (13). Indipendentemente dall’età post-natale, i neonati “*ill appearing*” sono a maggior rischio di SBI con sepsi o infezione da herpes simplex virus (HSV) (14). Pertanto, devono essere trattati aggressivamente per scongiurare la possibile insorgenza di shock settico (15). In questi pazienti devono essere inoltre considerate diagnosi differenziali diverse dalla sepsi, come cardiopatie congenite, patologie metaboliche, ecc (11). La maggior parte dei neonati febbrili invece rientra nella categoria “*well appearing*”, ovvero neonati con febbre ma buone condizioni generali. In questo caso l’approccio può essere differenziato in base all’età post-natale (9). Neonati da 0 a 7 giorni di vita: il neonato con febbre

nei primi 7 giorni di vita deve essere sempre ricoverato e sottoposto ad uno screening settico completo (Tabella 3), prima di iniziare una terapia antimicrobica empirica endovenosa (11,16,17). La sepsi neonatale si manifesta in due varianti cliniche, distinte in base al momento d’insorgenza, alla modalità di trasmissione e all’eziologia: una forma precoce (EOS, *Early Onset Sepsis*), che compare entro le prime 72 ore di vita e che è causata dalla trasmissione verticale del patogeno dalla madre durante o prima del parto e una forma tardiva (LOS, *Late Onset Sepsis*), che si sviluppa dopo le 72 ore di vita e deriva da una trasmissione orizzontale, spesso associata all’ospedalizzazione.<sup>16,17</sup> È stato sviluppato un modello predittivo multivariato, chiamato “calcolatore di EOS”, per stimare il rischio di EOS in neonati, disponibile online. Per utilizzarlo, è necessario inserire l’incidenza locale di EOS (16,17). Uno studio su “*The Journal of Pediatrics*” ha esaminato l’uso della PCR nelle valutazioni delle EOS nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (NICU, *Neonatal Intensive Care Units*) degli Stati Uniti, rilevando come un uso elevato sia associato a trattamenti antibiotici prolungati, senza impatto sulla mortalità entro sette giorni dalla nascita. Ridurre l’uso routinario della PCR nelle valutazioni EOS potrebbe migliorare perciò la gestione antibiotica nei neonati (18).

Score di Yale

	1 (NORMALE)	3 (MODERATAMENTE COMPROMESSO)	5 (SEVERA COMPROMISSIONE)
Qualità del pianto	Vicave e di normale tonalità oppure contento e non piange.	Pianto lamentoso o con singhiozzi.	Pianto debole o di tonalità alta.
Reazione agli stimoli dolorosi	Piange per breve tempo e poi smette.	Piange a intermittenza.	Piange continuamente o reagisce violentemente.
Stato di veglia	Normale stato di veglia. Se stimolato nel sonno si sveglia rapidamente.	Chiude gli occhi. Si sveglia brevemente o solo se stimolato a lungo.	Sonno profondo o insomnia.
Colorito	Roseo.	Estremità pallide o cianotiche	Pallido, cianotico, marezzato o grigiastro
Idratazione	Cute e mucose normoidratate.	Mucosa orale un po’ asciutta.	Cute e mucose aride. Occhi cerchiati.
Reazioni a sollecitazioni sociali	Sorride, presta attenzione.	Brevi sorrisi. Attenzione breve.	Espressione ansiosa o inespressività. Non presta attenzione.

Tabella 2

## Leading article

È necessario tenere sempre a mente che ci sono anche altre condizioni da includere nella diagnosi differenziale di febbre neonatale. Diversi studi hanno descritto la “febbre da disidratazione” (NHD, *Neonatal Hypernatremic Dehydration*) come una potenziale causa di febbre nei neonati a termine, allattati esclusivamente al seno, che presentano calo ponderale o almeno scarsa crescita in assenza di altri sintomi e in particolare privi di manifestazioni cliniche infettive. Riconoscere tempestivamente questa condizione potrebbe ridurre l’impiego di accertamenti diagnostici e trattamenti antibiotici aggressivi (19-21).

Un’altra possibile causa di ipertermia moderata può essere legata a una temperatura ambientale eccessiva della termoculla (nei neonati ricoverati) o a un neonato vestito troppo, soprattutto durante i mesi estivi. La diagnosi differenziale è semplice, poiché la febbre si risolve rapidamente una volta rimossi i fattori ambientali scatenanti (6).

### NEONATO DAGLI 8 AI 21 GIORNI DI VITA:

L’approccio diagnostico clinico è sovrapponibile a quello utilizzato nei primi 7 giorni di vita (Figura 1) (12). Tuttavia, l’eziologia in questo caso è più spesso legata a sepsi tardive (LOS, *Late Onset Sepsis*) o infezioni virali respiratorie (RSV, *rhinovirus*, *virus influenzae* ecc.). Anche questa categoria di pazienti, a causa dell’elevata morbilità e mortalità associata a SBI, deve essere sottoposta ad uno screening settico completo (Tabella 3) (12).

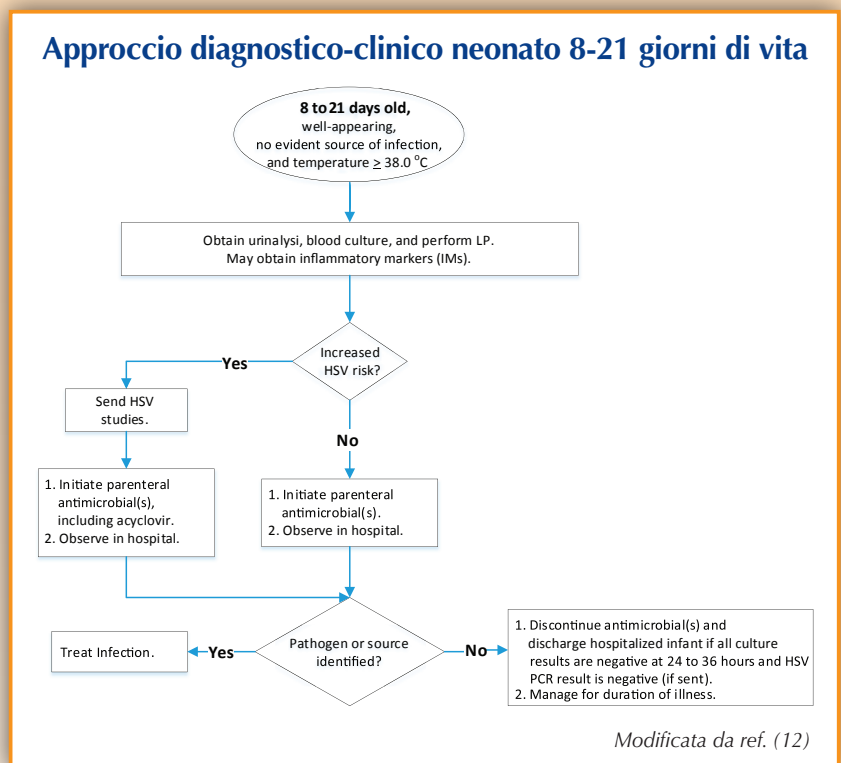
**Neonato dai 22 ai 28 giorni di vita:** Secondo le più recenti linee guida dell’*American Academy of Pediatrics*, i neonati febbrili “*well appearing*” di età compresa tra 22 e 28 giorni possono essere sottoposti a procedure diagnostiche meno invasive. Questo approccio è reso possibile dalla diminuzione dell’incidenza di sepsi e meningiti batteriche, grazie alla profilassi perinatale per GBS e alla disponibilità di risultati rapidi delle emocolture. Per i neonati in buone condizioni, le valutazioni possono quindi limitarsi a emocoltura,

esame delle urine e dosaggio dei marker infiammatori. Tuttavia, nessuno di questi parametri è sufficientemente sensibile o specifico da poter essere utilizzato da solo nel processo diagnostico (12,22).

### TRATTAMENTO

Nei neonati “*well-appearing*” la febbre viene trattata con farmaci antipiretici, in particolare in presenza di segni clinici di dolore, alterazione dell’alimentazione o compromissione delle condizioni generali. È indicato l’uso di paracetamolo in gocce per via orale; in ambito ospedaliero, è possibile somministrarlo per via endovenosa (6).

I neonati sottoposti a screening settico completo devono essere avviati a una terapia antibiotica empirica endovenosa a largo spettro, in attesa dell’esito delle emocolture. Questa verrà interrotta dopo 24-36 ore in caso di negatività dei test colturali, o personalizzata in base all’esito, tenendo sempre conto della clinica e degli indici di flogosi. Nei casi a rischio, si può considerare l’aggiunta di aciclovir per il trattamento ipotetico e preliminare dell’HSV (11,12,22).



Modificata da ref. (12)

Figura 1

## SCREENING SETTICO COMPLETO

- Esami ematochimici comprensivi di emocromo con formula leucocitaria, proteina C reattiva (PCR) e procalcitonina (PCT).
- Emocoltura.
- Esame chimico-fisico delle urine.
- Urinocoltura.
- Coprocoltura e ricerche virus fecali se diarrea.
- Rachicentesi con esame chimico-fisico e colturale del liquor se sospetto clinico di meningite o a discrezione del clinico prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica. Eventuale Reazione a Catena della Polimerasi (PCR) su liquor per ricercar virale.
- Rx torace a discrezione del clinico.
- Tampone nasale per principali virus respiratori se sintomi respiratori.

Tabella 3

## LA FEBBRE NEL BAMBINO PIÙ GRANDE

Quando parliamo di febbre nei bambini più grandi, il quadro cambia rispetto al neonato. Qui, infatti, l'organismo è più robusto e sviluppato, e la febbre si presenta spesso come una risposta fisiologica a infezioni virali o batteriche, che il sistema immunitario affronta con maggiore efficienza. La differenza fondamentale sta nella gestione: nei bambini più grandi, la febbre non sempre richiede un trattamento immediato, a meno che non influisca negativamente sul comportamento o sul benessere generale.

Un bambino che continua a giocare, si alimenta adeguatamente e non mostra segnali di malessere importante spesso può essere monitorato senza l'uso di farmaci. Tuttavia, se la febbre si associa a irritabilità marcata, difficoltà nel dormire o nell'alimentarsi, oppure se il piccolo appare particolarmente stanco o abbattuto, si può intervenire con antipiretici sicuri ed efficaci per l'età pediatrica. Il paracetamolo, con proprietà antipiretiche e analgesiche, e l'ibuprofene, che oltre ad agire come antipiretico e analgesico possiede anche effetti antinfiammatori (utile in caso di febbre associata a stati infiammatori), sono gli unici farmaci raccomandati per il trattamento della febbre nei bambini. La loro somministrazione deve avvenire rigorosamente in base al peso corporeo, seguendo attentamente le indicazioni cliniche e i dosaggi raccomandati.

### Dosaggi raccomandati:

- Ibuprofene (nei bambini  $\geq 3$  mesi e con peso  $\geq 5,6$  kg): 7-10 mg/kg per dose, somministrabile ogni 6-8 ore, fino a un massimo di 3 dosi nelle 24 ore.
- Paracetamolo: 15 mg/kg per dose, somministrabile ogni 6 ore, senza superare le 4 dosi nelle 24 ore.

A differenza del neonato, nel bambino più grande possiamo contare su un'ampia gamma di strumenti per valutare la situazione e agire con maggiore sicurezza. Ad esempio, la temperatura può essere rilevata in modo affidabile con un termometro digitale posizionato sotto l'ascella, evitando metodi più invasivi come quello rettale. Inoltre, alcune pratiche che potrebbero sembrare utili – come spugnature fredde o l'alternanza di farmaci antipiretici – non sono necessarie e, anzi, non sono consigliate dalle linee guida.

La presenza di segnali d'allarme come difficoltà respiratorie, letargia persistente, rash cutanei inspiegabili o febbre che dura oltre le 48 ore richiede una valutazione medica tempestiva. Tuttavia, l'aspetto più rassicurante è che nei bambini più grandi, nella maggior parte dei casi, la febbre è solo un segnale di un sistema immunitario al lavoro, pronto a difendere il corpo senza bisogno di interventi aggressivi.

Gestire la febbre in questa fase significa quindi valutare il bambino nel suo insieme, concentrandosi non tanto sul numero sul termometro, ma sul suo comportamento e benessere generale. Una guida pediatrica e un approccio basato sull'osservazione attenta rimangono gli strumenti più preziosi per affrontare la febbre in questa fascia di età.

## Leading article

Infine, l'avvio ritardato dell'allattamento al seno, tecniche di allattamento inadeguate e problematiche legate al seno materno rappresentano fattori significativi nello sviluppo della NHD. Le madri primipare, essendo più vulnerabili, necessitano di maggiori informazioni specifiche, di sostegno e di un supporto mirato per facilitare l'allattamento (19,21).

### TAKE HOME MESSAGES

- La febbre nel neonato non deve mai essere sottovalutata e richiede sempre valutazione medica attenta.
- L'approccio diagnostico e terapeutico al neonato febbrile deve tener conto dell'età post-natale, di eventuali fattori di rischio e delle condizioni cliniche generali.
- La febbre è definita come temperatura rettale  $> 38^{\circ}\text{C}$ , anche se per praticità si usa quasi sempre l'ascellare, nonostante sia meno precisa.
- La principale causa di febbre nel neonato è rappresentata dalle infezioni, ma è importante escludere altre possibili diagnosi differenziali.
- L'approccio diagnostico e terapeutico deve essere sempre cauto ma vanno evitati, quando non strettamente necessari, accertamenti dolorosi e invasivi, nonché l'overtreatment.
- In ragione della scarsa specificità e sensibilità dei marker diagnostici attualmente in uso, la futura ricerca dovrà focalizzarsi nel cercare di individuare parametri o test che permettano la precoce e precisa identificazione dei soggetti settici o con SBI, che meritano una strategia diagnostica e terapeutica aggressiva.
- Il trattamento del neonato febbrile deve concentrarsi, oltre che sulla terapia antipiretica ed antibiotica se necessaria, anche sull'avvio e sul sostegno dell'allattamento al seno.

### Bibliografia

1. Baraff et. al. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* Apr 1992;11(4):257-64
2. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med.* Jul 11 2024;391(2):144-154
3. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* Mar 2012;(205):1-297.
4. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bulletin of the World Health Organization* Jan 1 2015;93(1):19-28.
5. Paxton RD, Byington CL. An examination of the unintended consequences of the rule-out sepsis evaluation: a parental perspective. *Clin Pediatr (Phila).* Feb 2001;40(2):71-7.
6. Chiappini E MdGM, Lavarazzo L. La gestione di febbre e dolore in età pediatrica - Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra.: *Pediatria Preventiva & Sociale*; 2017. p. 15 - 23.
7. Hannah F Smitherman MGM, MD, MPH. The febrile infant (younger than 90 days of age): Definition of fever. *UpToDate* Oct 12, 2022.
8. Niven DJ et. al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* Nov 17 2015;163(10):768-77
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Fever in under 5s: assessment and initial management. NICE guideline [NG143] 07 November 2019.
10. Fortuna EL et. al. Accuracy of non-contact infrared thermometry versus rectal thermometry in young children evaluated in the emergency department for fever. *J Emerg Nurs.* Mar 2010;36(2):101-4.
11. Prashant Mahajan M et. al. The febrile neonate (28 days of age or younger): Initial management. *UpToDate*, last updated: Sep 04, 2024.
12. Pantell RH et. al. Evaluation and Management of Well-Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old. *Pediatrics.* Aug 2021;148(2)
13. Molyneaux ND et. al. Rochester Criteria and Yale Observation Scale Score to Evaluate Febrile Neonates with Invasive Bacterial Infection. *J Emerg Med.* Aug 2022;63(2):159-168.
14. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics.* Aug 2001;108(2):311-6.

15. Spaggiari V, Passini E, Crestani S, et al. Neonatal septic shock, a focus on first line interventions. *Acta Biomed.* Jul 1 2022;93(3):e2022141.
16. Joseph B Cantey M, MPH. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm neonates. *UpToDate*, last updated Oct 18, 2023.
17. Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal Early-Onset Sepsis. *Neoreviews.* Nov 1 2022;23(11):756-770.
18. Barboza AZ, Flannery DD, Shu D, et al. Trends in C-Reactive Protein Use in Early-onset Sepsis Evaluations and Associated Antibiotic Use. *J Pediatr.* Oct 2024;273:114153.
19. Boutin A et. al. Association Between Dehydration and Fever During the First Week of Life. *Clin Pediatr (Phila).* Dec 2017;56(14):1328-1335.
20. Tiker F et. al. Dehydration: the main cause of fever during the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004:F373-4. vol. 4.
21. Kenaley KM et. al. Exclusive breast feeding and dehydration fever in newborns during the first days of life. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Feb 2020;33(4):593-597.
22. Altimari L, Troisi A, Marchetti F. Il sintomo febbre: l'interpretazione e la corretta gestione. *Medico e Bambino.* 2022;41(4):235-243.