

Linee di indirizzo sulla diagnosi e la cura della febbre nel bambino

La febbre è una dei più comuni motivi di richiesta di visita medica in urgenza; in alcuni casi, come la “febbre senza localizzazione” e la “febbre di origine sconosciuta”, la diagnosi eziologica può essere difficoltosa e richiede un approccio diagnostico a step. Ibuprofene e paracetamolo sono gli unici farmaci raccomandati per il trattamento della febbre e del malessere in età pediatrica.

Liviana Da Dalt, Francesca Tirelli, Sara Rossin
Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

ABSTRACT

Fever is one of the most common reasons for seeking urgent medical attention, both in Paediatric Emergency Departments and Primary Care Clinics. The spectrum of differential diagnoses is very broad and the diagnostic approach is relatively easy, in the vast majority of previously healthy infants older than 3 months and children. In contrast to this, there are still clinical situations in which arriving at a diagnosis is a real challenge. This is particularly true in cases of Fever Without Source (FWS) and Fever of Unknown Origin (FUO). Detailed history and physical evaluation always play a crucial role; laboratory examinations must be evaluated, with a step-by-step approach, and should be reserved for cases in children where there is a persistent suspicion of severe illness, whether the fever has a short or prolonged course. Symptomatic treatment of fever must also be reasoned, in order to encourage a more rational, “stepwise” use of antipyretic drugs, in line with recommendations in the literature.

ABSTRACT

La febbre è una dei più comuni motivi di richiesta di visita medica in urgenza, sia in Pronto Soccorso Pediatrico che nell’ambulatorio del Pediatra di Famiglia. Lo spettro di diagnosi differenziali è molto ampio e l’approccio diagnostico è relativamente facile nella grande maggioranza dei lattanti di età superiore a 3 mesi e bambini precedentemente sani. A fronte di questo, tuttora persistono situazioni cliniche in cui arrivare a una diagnosi è una reale sfida. Questo è particolarmente vero nei casi di Febbre senza Localizzazione (FWS) e nei casi di Febbre di Origine Sconosciuta (FUO). Anamnesi ed esame obiettivo hanno sempre un ruolo cruciale; gli esami di laboratorio devono essere ragionati, con un approccio graduale, e vanno riservati ai casi in cui vi sia un consistente sospetto di malattia grave, sia la febbre ad andamento breve o prolungata. Anche il trattamento sintomatico della febbre deve avvenire in maniera ragionata, in modo da incoraggiare un uso più razionale e “a step” dei farmaci antipiretici, in linea con le raccomandazioni della letteratura.

Leading article

INTRODUZIONE

La febbre, intesa come un'elevazione della temperatura corporea al di sopra della normale variazione giornaliera (1-2), è caratteristica di un'ampia varietà di condizioni anormali sia negli adulti che nei bambini. In condizioni fisiologiche, la temperatura corporea viene mantenuta all'interno di un intervallo normale grazie ad una complessa serie interattiva di processi e dal costante monitoraggio, da parte di cellule termo-sensibili localizzate nell'ipotalamo anteriore; tutto ciò è potenzialmente alterabile da un'ampia varietà di agenti infettivi, nonché da molte malattie infiammatorie, autoimmuni, metaboliche e oncologiche.

Il livello di temperatura interna del corpo umano è soggetto a variazioni tra gli individui e all'interno degli stessi. Diversi fattori fisiologici influenzano infatti la temperatura corporea, tra cui l'ora del giorno (nadir al mattino e picco nel tardo pomeriggio), il livello di attività, i pasti, l'età (temperatura più elevate nei neonati e nei bambini piccoli, rispetto ai bambini più grandi) (3-5). Tale variabilità preclude l'identificazione di un unico limite superiore universale di normalità e, di conseguenza, la definizione di febbre come suo superamento (6). Tuttavia, per scopi clinici e di ricerca, il "consensus prevalente" è di definire la febbre come una temperatura interna di 38°C o superiore, con l'esclusione dei primi 3 mesi di vita, in cui ogni elevazio-

ne della temperatura > 37°C deve essere considerata potenzialmente significativa (1-2,7-8).

In età pediatrica la febbre, in particolare quando di recente insorgenza, è una delle cause più comuni di richiesta di visita medica in urgenza, responsabile di circa il 15-20% degli accessi in Pronto Soccorso e negli ambulatori dei Pediatri di Famiglia (9-10). Possiamo pertanto con certezza affermare che la gestione di un bambino febbrile, di ogni età, non può che essere parte fondamentale del bagaglio di competenze di ogni pediatra.

FEBBRE FACILE E FEBBRE DIFFICILE

Forti dei dati della letteratura e dell'esperienza clinica, ci sentiamo anche di affermare che tale gestione, quantomeno dal punto di vista diagnostico, è relativamente facile quando, in un bambino precedentemente sano, sussistono tutte le condizioni riassunte in Figura 1: età > 3 mesi, quando il piccolo lattante comincia ad essere in grado di esprimere le sue malattie e, d'altro canto, è a più basso rischio, rispetto alle settimane precedenti, di infezioni gravi o invasive; aspetto generale buono, il che permette ragionevolmente di escludere una malattia grave in atto; presenza di chiari segni/sintomi anamnestici e clinici che evidentemente orientano sulla causa della febbre; coerenza tra il quadro clinico ed eventuali accertamenti eseguiti, il che permette di

confermare il sospetto diagnostico; breve durata della febbre (<7-10 giorni), per risoluzione spontanea, il che è indicativo di un processo transitorio, benigno, per lo più ad eziologia virale, o come risposta specifica, es. terapia antibiotica, se ritenuta necessaria.

Un'utile classificazione dei segni/sintomi di allarme che guidano nell'approccio iniziale al bambino febbrile è contenuta nel "sistema a semaforo" pubblicato nelle linee guida NICE (ultimo update 2021); un'enfasi particolare viene posta in letteratura alle condizioni generali, pressoché sempre alterate in un bambino febbrile affetto da un'infezione grave (11-13).

Tuttavia, non sono poche nella pratica clinica le situazioni in cui, di fronte ad un bambino febbrile, arrivare ad una dia-

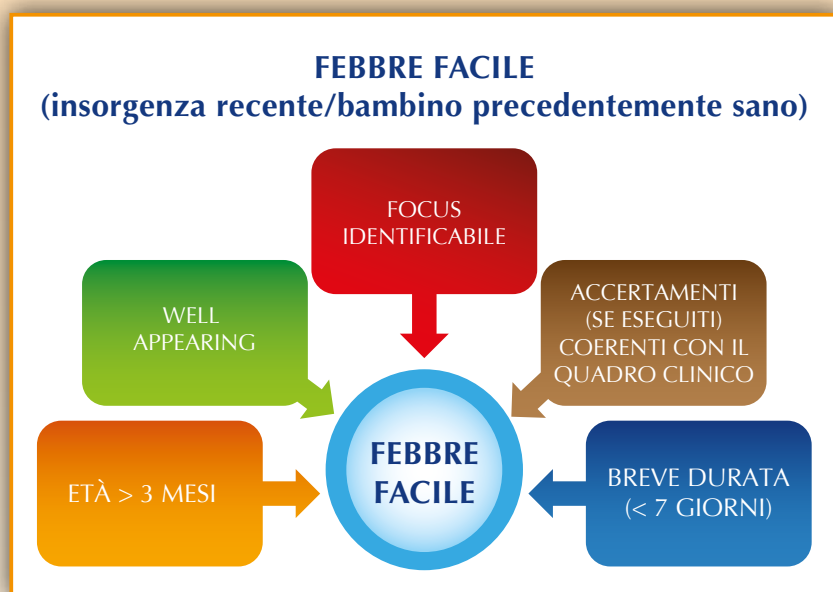


Figura 1

gnosi eziologica è decisamente difficile. In Figura 2 abbiamo riportate le tre situazioni più comuni: quando la febbre riguarda un neonato/piccolo lattante di età < 3 mesi; quando la febbre si presenta senza una chiara localizzazione clinica di malattia, condizione identificata come “Febbre senza Localizzazione” (*Fever Without Source, FWS*); quando la febbre persiste per oltre una settimana (circa), in assenza di segni/sintomi clinici specifici di malattia e con primi accertamenti non informativi, condizione questa definita con il termine di “Febbre di Origine Sconosciuta” (*Fever of Unknown Origin, FUO*).

Di evoluzione, nell’approccio al **lattante febbrile nei primi tre mesi di vita**, abbiamo recentemente scritto su questa stessa rivista nel corso del 2021, ed è a quel lavoro e alla letteratura correlata che rimandiamo i lettori, in assenza di nuove evidenze rilevanti sul tema (14). Abbiamo invece, in questo numero, effettuato una revisione narrativa su FWS e FUO, cogliendone gli aspetti più significativi per la pratica clinica.

FEBBRE SENZA LOCALIZZAZIONE (FWS)

È molto comune che un lattante (> 3 mesi) o piccolo bambino si presentino all’osservazione per febbre, e

che in essi anamnesi ed esame obiettivo, a partire dallo stato di coscienza, fino alla valutazione per singolo organo/apparato, siano completamente muti ai fini dell’identificazione della causa di tale febbre. Dati di popolazione, prevalentemente ricavati in contesti di Pronto Soccorso Pediatrico, ci assicurano che la maggioranza di tali bambini è affetta da una malattia virale, ad andamento benigno e a spontanea risoluzione. La sfida clinica è però individuare, tra di essi, i seppur pochi bambini (8-10% del totale) in cui la febbre è espressione di una Infezione Batterica potenzialmente Severa (IBS) occulta, ma che se non prontamente diagnosticata e trattata può comportare un esito sfavorevole. Polmonite e batteriemia sono due tra le IBS occulte più studiate nel secolo scorso, ma la loro incidenza è nettamente diminuita, a seguito della sempre più ampia diffusione delle vaccinazioni contro *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae*, e *Neisseria Meningitidis* (incidenza attuale di batteriemia < 0,5% e di polmonite intorno al 4%) (15).

Immutata, ovviamente, a fronte dei piani vaccinali, è invece l’incidenza di quella che è ora la più comune IBS occulta, l’Infezione delle Vie Urinarie (IVU), la quale interessa il 5% circa dei lattanti febbrili nel primo

anno di vita, con prevalenza nel sesso femminile e nei maschi non circoncisi.

Diversi autori, nei primi anni di questo nuovo secolo, hanno cercato, in ampie casistiche, di individuare quali siano i segni clinici ‘sottili’ che devono porre il sospetto di una di queste tre più comuni IBS (“BIG 3”) e che vanno pertanto attentamente ricercati. Non si tratta di score validati, ma come si evince in Tabella 1, di singoli predittori clinici di cui i più accurati e trasversali sono: l’aspetto *unwell*, quindi in condizioni generali diverse, a volte anche di poco, rispetto alla normalità, dato riferito dal genitore e persistente anche quando il bambino è sfebbrato; il rifiuto dell’alimentazione; una temperatura molto elevata (indicativamente superiore a 39°); ma anche la tachicardia, sproporzionata rispetto al livello di temperatura e l’allungato tempo di riempimento capillare, il che significa che in un

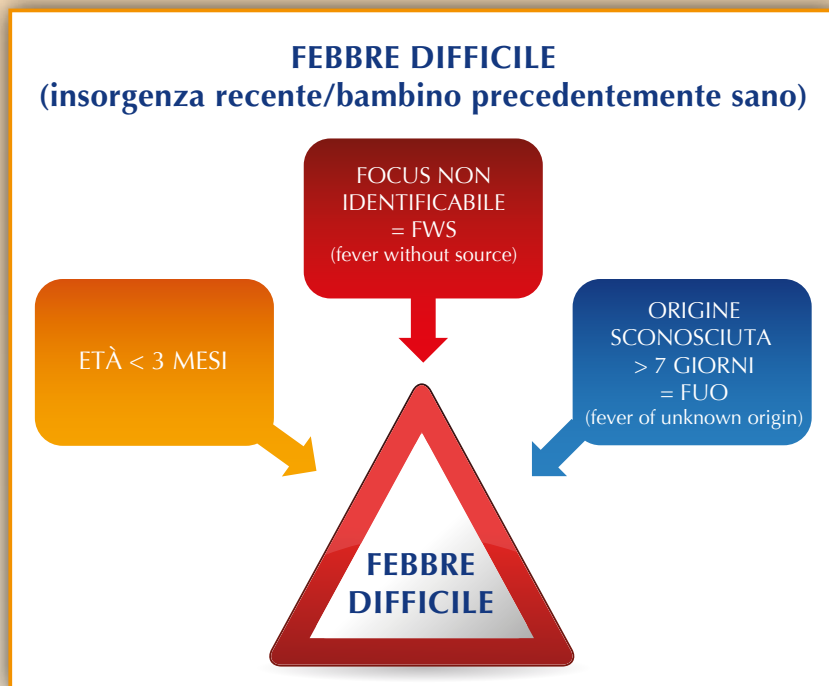


Figura 2

FWS: Segni/sintomi predittori di Infezione Batterica Severa

		SBI OCCULTE 'BIG3'		
		IVU	POLMONITE	BATTERIEMIA
P R E D I T T O R I	ASPETTO 'UNWELL'	X	X	X
	RIFIUTO DELL'ALIMENTAZIONE	X		X
	TC > 39 °C	X	X	X
	TACHICARDIA			X
	REFILL TIME AUMENTATO	X	X	X
	POLIPNEA/DISPNEA		X	
	TOSSE		X	

Modificato da ref. (17)

Tabella 1

lattante/piccolo bambino febbrile, frequenza cardiaca e tempo di refill vanno sempre misurati.

Da non dimenticare poi di eseguire sempre una attenta valutazione dello stato vaccinale, la cui mancata completezza, in relazione all'età, si configura come un elemento aggiuntivo di rischio, e di dare sempre rilievo alla preoccupazione genitoriale, fino a che non si è dimostrato il contrario (16-17).

In assenza di tali dati clinici, il rischio di IBS è molto molto basso, e il bambino può essere gestito con sola terapia antipiretica e osservazione, anche domiciliare, sulla quale i genitori debbono essere istruiti, e nella quale i pediatri di famiglia hanno un ruolo fondamentale (18), al fine di cogliere tempestivamente una eventuale evoluzione peggiorativa della malattia. Inoltre, deve essere nel contempo fugata la preoccupazione di perdere, in un bambino sì febbrile, ma che sta bene e in cui nessuno dei predittori appena elencati è presente, un'infezione invasiva in atto, quale la meningite e la sepsi. Queste condizioni, drammatiche se diagnosticate tardivamente, eccezionalmente dopo i primi tre mesi di vita, sono infezioni occulte; esse infatti si accompagnano pressoché sempre a una compromissione generale, come ben scritto nell'editoriale dal titolo "Sick kids look sick", spesso citato nella letteratura su questo tema (13).

Di fronte a un sospetto clinico di IBS l'iter diagnostico deve invece continuare e gli accertamenti di primo li-

vello sono, con la ricerca degli indici di flogosi (Conta dei Globuli Bianche e dei Neutrofili, Proteina C Reattiva (PCR), Procalcitonina (PCT)), l'esame delle urine e gli opportuni esami colturali (urocoltura, emocoltura), nonché la radiografia del torace nel sospetto di polmonite occulta. Il tutto prima di dare avvio alla terapia antibiotica specifica, una volta che anche gli esami di laboratorio siano orientativi di una IBS (19-20).

Da precisare infine che non mancano su questo tema discordanze in letteratura, quale ad esempio la tempistica in cui iniziare l'iter diagnostico per IVU o il valore da dare al livello di temperatura raggiunto, e questo in parte giustifica la non omogeneità delle linee guida tuttora pubblicate e la loro non piena aderenza (1, 21-22).

Infine, è da ricordare che il rischio di IBS è molto più alto in bambini affetti da co-morbidità (malattie oncologiche, immunodeficienze, drepanicitosi, portatori di cateteri venosi centrali ecc.), situazioni queste che richiedono una più bassa soglia di interventi sia diagnostici che terapeutici e che sono al di fuori di questa nostra breve trattazione.

FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA (FUO)

Per l'età pediatrica, la definizione di FUO si applica ai bambini con documentata febbre avente le seguenti tre caratteristiche: diagnosi eziologica non chiara; primi esami di screening non informativi; essere prolungata

nel tempo - pur con un non chiaro consenso su quanto lungo questo tempo debba essere - orientativamente 2-3 settimane, se non ha portato ad ospedalizzazione, ma solo 7 giorni se il bambino è stato ospedalizzato. (2, 23-27)

Le patologie in causa sono le più varie, modificate nel tempo nella loro frequenza, in relazione alle migliorate capacità diagnostiche, e orientativamente suddivisibili in 3 gruppi, che mnemonicamente possono essere ricordati come riportato in Figura 3: nel 30-35% dei casi si tratta di condizioni che rimangono sconosciute e nelle quali la febbre si risolve prima che una diagnosi venga fatta (verosimile ad eziologia virale ad auto-risoluzione); in un altro 30-35% di condizioni infettive e nel rimanente 30-35% di condizioni non infettive di cui 20-25% su base infiammatoria/immunologica e la minoranza (5-10%) di natura oncologica (25-27).

Si evince quindi che infezioni, malattie infiammatorie/immunologiche e tumori, con frequenza decrescente tra di essi, sono le tre più comuni classi ("BIG 3") di malattie in un bambino con FUO.

Le singole malattie in causa sono ovviamente molteplici. Tra le infezioni, le malattie virali sono le più

comuni, con incidenza variabile in relazione a epidemiologia/stagionalità: se comunemente i primi virus ai quali pensare in un bambino con FUO sono EBV, CMV, HSV, Parvovirus, Adenovirus, nelle stagioni estive anche West Nile, Dengue e Chikungunya devono essere presi in considerazione; tra le infezioni batteriche, le più comuni a cui pensare, in particolare in presenza di fattori di rischio, sono Salmonella, Bartonella, Borrelia, Tubercolosi, Brucella, Leptospira, Listeria; non vanno infine dimenticate infezioni importate come la Malaria.

Tra le malattie infiammatorie/immunologiche, il primo pensiero, in un bambino con FUO, va alla Malattia di Kawasaki, ma anche ad altre malattie reumatologiche quali Artrite Idiopatica Giovanile, nella sua forma sistemica, alla Malattia Reumatica, al Lupus o all'Osteomielite Cronica Multifocale, ma anche alle Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD) e all'Epatite Autoimmune, o infine alla Febbre da farmaci, i cui meccanismi sono complessi e molteplici, e che usualmente scompare con la sospensione della sostanza in causa.

Anche lo spettro delle malattie di interesse onco-ematologico è ampio, dalle più comuni Leucemia e Linfoma, fino a Neuroblastoma, Sindrome Autoimmune Lin-

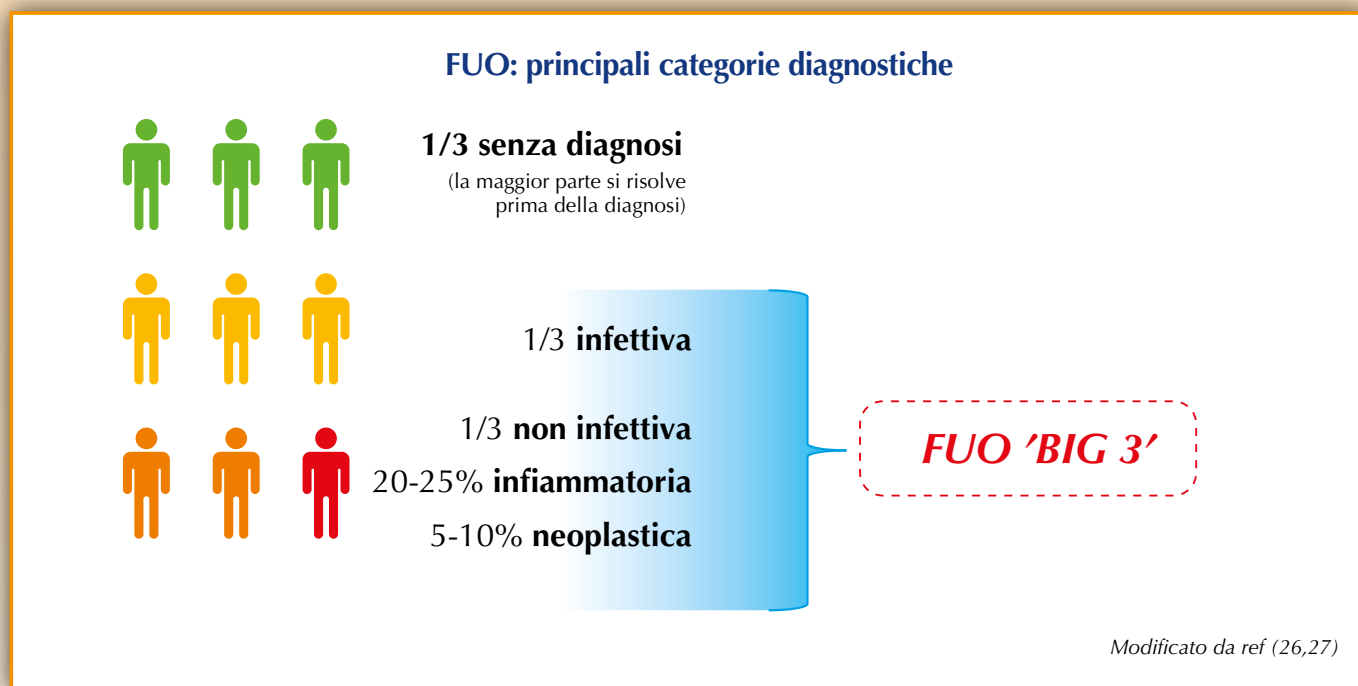


Figura 3

Leading article

fo-Proliferativa (ALPS) e Linfo-Istiocitosi Emofagocitica. La trattazione sistematica e completa di tali ampie classi di patologie è ovviamente al di fuori degli obiettivi di questo nostro breve articolo, destinato al Pediatra Generale, al quale spetta un corretto e ragionato approccio iniziale, a step graduali, che orienti verso una appropriata categoria diagnostica, prima di affidare il bambino con FUO, quando necessario, al giusto Pediatra Specialista.

A tal fine, come sempre e più che mai, un'accurata anamnesi e un completo e meticoloso esame obiettivo sono importanti, e si dovranno soffermare su aspetti anamnestici "anche inusuali" come, ad esempio, viaggi recenti, esposizione ad animali, uso di alimenti crudi o farmaci e altri comportamenti a rischio.

La valutazione di laboratorio e radiologica di un bambino con FUO deve procedere a step, riservando gli esami più invasivi a quando si sono raccolti elementi indicativi di malattia potenzialmente grave (Tabella 2). Una ragionevole rappresentazione di tali step è rappresentata in Figura 4 (2).

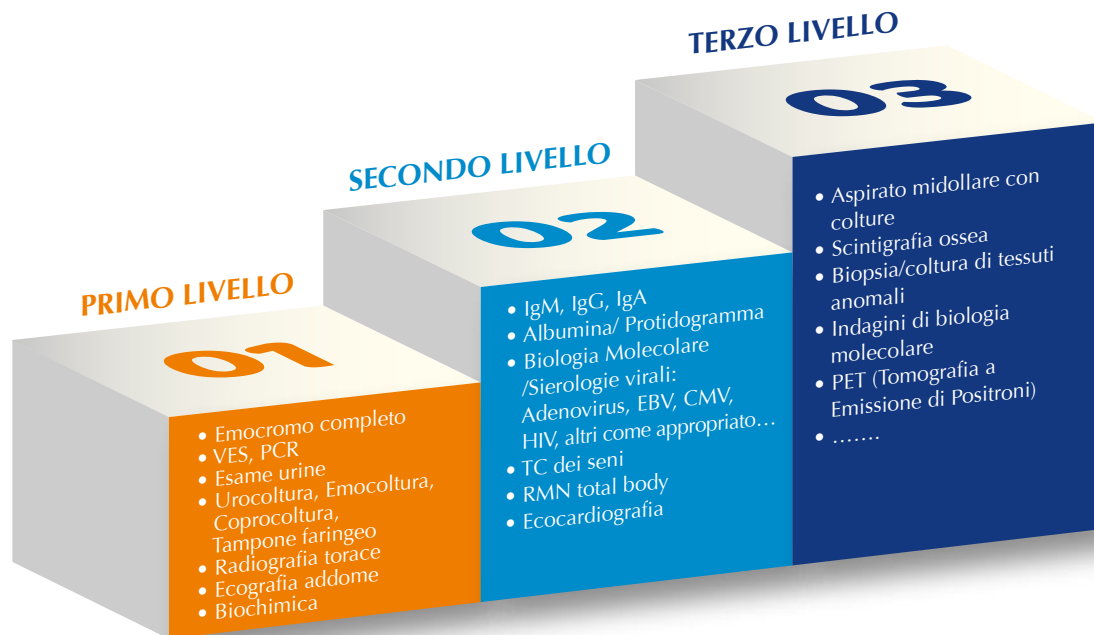
FUO: Discriminanti per malattie potenzialmente gravi vs malattie benigne

Clinici	Agli esami di screening
Anamnesi	Anemia
• Inappetenza protratta	Ipoalbuminemia
• Perdita di peso	↑ LDH e acido urico
• Alterazione del sonno	↑ immunoglobuline
• Sintomi di localizzazione	Leucocitosi
• Febbre elevata/quotidiana	Neutrofilia/Band Cells
	Trombocitosi o trombocitopenia
Esame obiettivo	↑ VES
• Organomegalia	↑ PCR
• Linfadenomegalia	↑ Ferritina
• Rash	↑ Fibrinogeno
• Clubbing	
• Segni di localizzazione	

Modificato da ref. (2)

Tabella 2

FUO: Step di work-up diagnostico



Modificato da ref. (2)

Figura 4

Certamente in un futuro non lontano, i progressi diagnostici modificheranno lo spettro della FUO, sia nelle sue categorie diagnostiche che nei tempi per la sua definizione. Basti pensare ai progressi, molti già in essere, nella diagnostica microbiologica, dalla individuazione precoce dei marker di infiammazione o delle citochine che inducono la febbre, alle scienze omiche (genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica), in grado di studiare la risposta dell'ospite a insulti di diversa natura. Per non parlare dell'evoluzione delle tecniche di imaging e del potenziamento/standardizzazione del loro utilizzo; esemplare è la PET (Tomografia a Emissione di Positroni), che con la sua capacità di valutare anomalie del funzionamento metabolico a carico dei diversi organi, ha la potenzialità, in casi selezionati, di essere determinante per arrivare a una diagnosi nei bambini con FUO (2, 28). Sono al di fuori di questa trattazione anche i seppur crescenti casi di febbre fittizia o di febbre da disregolazione ipotalamica, diagnosi alle quali spesso si giunge una volta escluse le condizioni cliniche più comuni che abbiamo sopra descritto.

TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA FEBBRE

Ibuprofene e Paracetamolo sono gli unici farmaci per il trattamento della febbre raccomandati in età pediatrica (Tabella 3); tali farmaci devono essere utilizzati solo quando alla febbre si associa un quadro di malessere generale. Inoltre, il loro uso combinato o alternato non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili riguardo la sicurezza e l'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco. Tali nozioni sono certamente parte fondamentale del bagaglio culturale di

ogni pediatra. D'altro canto però, esiste un importante divario tra quanto le evidenze scientifiche dimostrano o le linee guida raccomandano, e quanto invece ancora accade nella pratica clinica. È un divario che abbiamo la sensazione di toccare con mano ogni giorno, ma sul quale anche la letteratura ci allerta a livello sia nazionale che internazionale (29-30).

Ci fa quindi piacere ribadire alcune raccomandazioni nelle quali crediamo molto e che derivano dalle già citate linee guida NICE revisionate, nella loro versione 2013, in modo da incoraggiare un uso più razionale e "stepwise" dei farmaci antipiretici; raccomandazioni rimaste invariate nella edizione 2021 (11).

Esse sono:

- Non utilizzare antipiretici con il solo scopo di ridurre la febbre;
- Considerare l'uso di Ibuprofene e Paracetamolo nei bambini febbrili che appaiono in stato di *distress*;
- Nell'utilizzare Ibuprofene e Paracetamolo nei bambini con febbre:
 - non dare entrambi i farmaci contemporaneamente,
 - scelto un farmaco, continuare ogniqualvolta il bambino appare in stato di *distress*;
 - considerare di cambiare farmaco (passare all'altro farmaco) se il *distress* del bambino non è alleviato;
 - Considerare di alternare tali farmaci solo se il *distress* persiste o ricompare prima di poter somministrare la seconda dose

Si evince quindi che il razionale per l'uso dei farmaci antipiretici non deve essere quello di ottenere un abbassamento della temperatura, ma quello di migliorare lo stato generale del bambino e che il monitoraggio

Farmaci di scelta per il trattamento della febbre in pediatria

Farmaco	Evidenze nel trattamento della febbre
Ibuprofene	Farmaco di scelta, insieme a Paracetamolo
	Dosaggio: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore; Dosaggio massimo: 30 mg/kg/die
	Antipiretico e antinfiammatorio
Paracetamolo	Farmaco di scelta, insieme a Ibuprofene
	Dosaggio: 10-15 mg/kg/dose ogni 6-8 ore; Dosaggio massimo: 60 mg/kg in b. (< 3 mesi), 80 mg/kg in b. (= o > 3 mesi)
	Antipiretico

Tabella 3

Leading article

dello stato generale del bambino deve essere l'unico parametro guida nella scelta di come la terapia viene mantenuta o riformulata.

Tali raccomandazioni pongono però la domanda di come uno stato di *distress*, altrimenti chiamato *discomfort* o aspetto *unwell* - già sopra menzionato - di un bambino, possa essere "oggettivamente" misurato e come su questo possano essere formati sia i pediatri, che altri operatori sanitari, sia i genitori. La risposta non è facile: misurare il *discomfort* di un bambino è molto più complesso della semplice misurazione della temperatura, perché mancano riferimenti ben definiti e quindi vi è un grande rischio di soggettività.

A noi sembra ragionevole condividere che l'aspetto più rilevante di tale valutazione è il **cambiamento** di quello che è il comportamento normale del bambino, variabile questo in relazione all'età e alle sue caratteristiche individuali. I più affidabili testimoni di tale cambiamento sono certamente i *caregiver*, che vanno attentamente ascoltati e interrogati sui parametri clinici, che la psicologia dello sviluppo ci insegna essere importanti, quali il cambiamento dell'umore, del ritmo sonno-veglia, della voglia/capacità di alimentarsi, dell'interazione sociale, ma anche sulla presenza di uno stato di irritabilità o di pianto sia eccessivo che esageratamente ridotto (31).

La valutazione di tali parametri, al momento, non può che essere qualitativa, ma riuscire a quantificare l'entità del "cambiamento rispetto alla normalità", potrebbe essere di grande utilità per un uso sempre più appropriato della terapia antipiretica, oltre che per cogliere i segni di allarme di malattia (ad esempio un *distress* che persiste quando la temperatura si è abbassata) e, forse, anche per contenere il fenomeno chiamato "*fever fobia*" cioè quella paura esagerata della febbre che, se le condizioni generali del bambino sono mantenute, deve essere assolutamente fugata.

Bibliografia

1. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in Children: Pearls and Pitfalls. *Children* 2017, 4, 81.
2. Chusid MJ. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2017 Feb;64(1):205-230.
3. Mackowiak, P.A.; Wasserman, S.S.; Levine, M.M. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992, 268, 1578–1580.
4. Anderson ES, Petersen SA, Wailoo MP. Factors influencing the body temperature of 3–4 month old infants at home during the day. *Arch. Dis. Child.* 1990, 65, 1308–1310.
5. Iliff A, Lee VA. Pulse Rate, Respiratory Rate, and Body Temperature of Children between Two Months and Eighteen Years of Age. *Child Dev.* 1952, 23, 237.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger than 5 Years*; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: London, UK, 2013.
7. National Institute for Health and Care Excellence Clinical Knowledge Summaries. *Feverish Children—Management*. Available online: <http://cks.nice.org.uk/feverish-children-management> (accessed on 2 November 2015).
8. Nield LS, Kamat DF, Nelson Textbook of Pediatrics; Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2015; pp. 1277–1279.
9. Whitburn S, Costelloe C, Montgomery AA, Redmond NM, Fletcher M, Peters TJ, Hay AD. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim. Health Care Res. Dev.* 2011, 12, 123–134.
10. Sands R, Shanmugavadivel D, Stephenson T, Wood D. Medical problems presenting to paediatric emergency departments: 10 years on. *Emerg. Med. J.* 2012, 29, 379–382.
11. NICE Fever in under 5s: Assessment and Initial Management. Available online <http://www.nice.org.uk/guidance/cg160/chapter/1-recommendations> (Last updated: 26 November 2021).
12. Paul SP, Kini PK, Tibrewal SR, Heaton PA. NICE guideline review: fever in under 5s: assessment and initial management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2022 Jun;107(3):212-216.

13. Green SM, Nigrovic LE, Krauss BS. Sick kids look sick. *Ann Emerg Med* 2015 Jun;65(6):633-5.
14. Da Dalt L, Bressan S. Evoluzione nell'approccio al lattante febbrile nei primim3 mesi di vita. *Riflessioni*. Anno XVI – N.3 – Settembre 2021.
15. Holt J, White L, Wheaton GR, Williams H, Jani S, Arnolda G, et al. Management of fever in Australian children: a populationbased sample survey. *BMC Pediatr*. 2020;20:16.
16. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D, European Research Network on Recognising Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010 Mar 6;375(9717):834-45.
17. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, Irwig L, Fitzgerald DA, Isaacs D, McCaskill M. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010 Apr 20;340:c1594.
18. De Vos-Kerkhof E, Geurts D.H, Wiggers M, Moll H.A, Oostenbrink, R. Tools for "safety netting" uncommon paediatric illnesses: A systematic review in emergency care. *Arch. Dis. Child*. 2015, 1–9.
19. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Aug;26(8):672-7.
20. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch. Dis. Child*. 2011, 96, 440–446.
21. De S, Williams GJ, Teixeira-Pinto A, Macaskill P, McCaskill M, Isaacs D, Craig JC. Lack of Accuracy of Body Temperature for Detecting Serious Bacterial Infection in Febrile Episodes. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2015, 34, 940–944.
22. Graaf S, Keuning MW, Pajkrt D, Plötz FB. Fever without a source in children: international comparison of guidelines. *World J Pediatr*. 2023 Feb;19(2):120-128.
23. Long SS. Diagnosis and management of undifferentiated fever in children. *J Infect* 2016 Jul 5;72 Suppl:S68-76.
24. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):811–35.
25. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr*. 2011 Feb;7(1):5-10.
26. Tolan RW. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr*. 2010 Mar;49(3):207-13.
27. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S83-93.
28. Nygard U, VingeLarsen L, Hawwa Vissing N et AL. Unexplained fever in Children – Benefit and challenges of FDG_PET/CT. *Acta Paed*. 2022, Nov 111 (11):2203-2209.
29. Chiappini E, D'Elisio S, Mazzantini R, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, de Martino M. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: A cross sectional survey. *BMC Pediatr*. 2013, 13, 210.
30. Chiappini E, Cangelosi A, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, de Martino M. Knowledge, attitudes and misconceptions of Italian healthcare professionals regarding fever management in children. *BMC Pediatr*. 2018, 18, 194.
31. Doria M, Careddu D, Ceschin F, Libranti M, Pierattelli M, Perelli V, Laterza C, Chieti A and Chiappini E. Understanding Discomfort in Order to Appropriately Treat Fever. *nt J Environ Res Public Health*. 2019 Nov 14;16(22):4487.