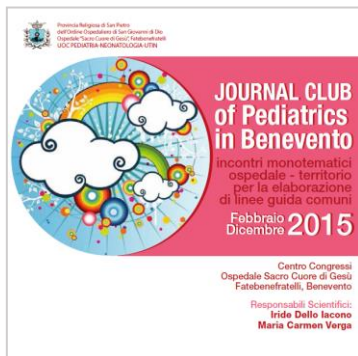




Provincia Religiosa di San Pietro
dell'Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Dio
OSPEDALE «SACRO CUORE DI GESÙ» Fatebenefratelli
UOC PEDIATRIA-NEONATOLOGIA-UTIN



A.N.M.I.R.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI



Integrazione ospedale territorio: percorsi diagnostico-terapeutici

a cura del "Journal Club of Pediatrics" 2015

Responsabile: dr.ssa Iride Dello Iacono

Le febbri periodiche

Autore: Giovanni Simeone
Pediatria di Famiglia, ASL Brindisi

Relatore del Corso: Dott.ssa Mariolina Alessio
UOS Reumatologia DAI Pediatria. Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Reumatiche Pediatriche.
Università Federico II - Napoli

Principali cambiamenti da indurre

Le febbri periodiche sono patologie a bassissima prevalenza, che, per la sintomatologia piuttosto aspecifica, entrano in diagnosi differenziale con numerose altre patologie febbrili.

Spesso comportano interventi diagnostici e terapeutici inappropriati.

I principali cambiamenti da indurre riguardano in primis un

1. più corretto approccio diagnostico al bambino con febbre ricorrente, con particolare riguardo
 - a. alla raccolta dell'anamnesi familiare ed
 - b. alle caratteristiche della febbre e dei sintomi associati.

E' necessario

2. abbreviare i tempi di diagnosi

per evitare un uso eccessivo di antibiotici inutili, per instaurare la terapia appropriata e per ridurre il rischio di complicanze.

Destinatari ed obiettivi del percorso

I destinatari di questo documento sono i pediatri di famiglia, i pediatri ospedalieri generalisti, i medici di medicina generale.

Lo scopo di questo Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale è, prima di tutto, di sensibilizzare al sospetto diagnostico di queste patologie relativamente rare.

Si è voluto, inoltre, selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche, gli interventi efficaci e sicuri per la gestione delle febbri periodiche in età pediatrica e di individuare eventuali fattori di rischio definendo i criteri di

invio ai Centri di 2° e 3° livello, realizzando un approccio condiviso tra pediatri di famiglia, ospedalieri e specialisti dei Centri di riferimento

Strategie di implementazione

Il documento sarà proposto e discusso negli incontri del corso “Journal Club of Pediatrics in Benevento 2015”. Ne verrà data ampia diffusione ai corsi di formazione per pediatri di famiglia, pediatri ospedalieri e medici di medicina generale

Indicatori di qualità

E' difficile definire gli indicatori per un gruppo di patologie eterogenee ed a bassa prevalenza come le febbri periodiche.

Qualche indicatore essenziale sottoposto a verifica periodica:

- N° di sospetti diagnostici confermati presso Centri di riferimento in Campania
- N° di consulenze genetiche
- Aderenza al trattamento ed al follow-up
- N° di prescrizioni improprie di esami diagnostici ed antibiotici prima della corretta diagnosi

Linee Guida, documenti di Consensus ed evidenze scientifiche

La ricerca sistematica di LG, RS , e documenti di Consenso ci ha portato a selezionare tre documenti: 2 LG e un documento di consenso. :

1. **Linea Guida Reumatologia, del Consiglio Sanitario Regionale della regione Toscana**, tratte dal sito del PNLG
2. **Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers**. Ann Rheum Dis 2012;71:1599–1605. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201271
3. **Consensus Document on the differential diagnosis and therapeutic approach to recurrent fever by the Paediatric Infectology Society and the Paediatric Rheumatology Society.**

E' stata inoltre selezionata una revisione narrativa. **Approccio diagnostico ragionato alle malattie autoinfiammatorie in età pediatrica** Silvia Federici, Marco Gattorno. RIAP 2013

Malattie autoinfiammatorie sistemiche

Definizione

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di malattie caratterizzate dalla presenza di **infiammazione cronica o ricorrente** secondaria ad una abnorme attivazione delle cellule dell'immunità innata (neutrofili, monociti/macrofagi).

Al contrario delle più comuni malattie autoimmuni queste condizioni riconoscono un ruolo secondario dell'immunità adattativa (linfociti T e B), come dimostrato dalla persistente assenza di autoanticorpi o cellule T auto-antigene specifiche e da una mancata associazione con HLA di classe II.

Nella maggior parte dei casi la condizione di iperattività dell'immunità innata di queste malattie è secondaria a mutazione di geni che codificano proteine cruciali nella regolazione della risposta infiammatoria (le cosiddette malattie autoinfiammatorie monogeniche o ereditarie).

Approccio al bambino con febbre periodica o ricorrente

In generale, l'**eziologia infettiva** rappresenta la causa più comune nei bambini al di sotto dei 6 anni di età mentre le **malattie del connettivo** o le **forme infiammatorie intestinali** sono più frequenti dopo i 6 anni.

Forme di origine **emato-oncologico** possono invece colpire tutte le età. I

n circa il 30% dei pazienti, però, la causa della febbre può non essere riconosciuta anche dopo aver effettuato accertamenti accurati e il quadro si configura come quello di una **febbre di origine sconosciuta (FOS/FUO)**.

La febbre periodica o ricorrente è una delle tipiche modalità di presentazione delle malattie auto infiammatorie. Le malattie autoinfiammatorie che si manifestano con questo quadro clinico sono la **Febbre Mediterranea Familiare (FMF)**, la **sindrome TRAPS** (*Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) e la **sindrome da Iper-IgD** (HIDS, o deficit parziale di mevalonato chinasi). Accanto a queste forme genetiche che si configurano senz'altro nel novero delle malattie rare, esiste una quarta condizione multifattoriale, sicuramente più frequente, nota come **sindrome PFAPA** (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis*).

SAPERE E SAPER FARE...

Alcuni anni fa è stato creato c/o l'istituto Giannina Gaslini, uno **score diagnostico** in grado di calcolare, sulla base di un semplice algoritmo, la probabilità per un bambino con febbre periodica, di essere portatore di mutazioni a carico dei geni responsabili delle tre forme monogeniche di febbre periodica (*MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*).

Tale score, disponibile sul sito www.printo.it/periodicfever si basa **sulla presenza o meno di 6 variabili indipendenti** quali l'età di esordio, la familiarità, la presenza di dolore addominale, dolore toracico, aftosi orale o diarrea.

Lo score fornisce un punteggio che indica una alta o bassa probabilità di essere portatore di una mutazione dei 3 geni associati a febbre periodica su base monogenica.

La presenza di un **basso score**, spesso riscontrabile nei soggetti con sindrome PFAPA, rappresenta un criterio di esclusione dall'indagine genetica che può tuttavia essere sempre effettuata in un secondo tempo qualora comparissero nel tempo nuovi elementi clinici

Come riconoscere una malattia auto infiammatoria con febbre periodica

Il bambino con sindrome periodica febbrile presenta episodi febbrili ad **esordio improvviso in pieno benessere**, con **temperature generalmente molto elevate** (spesso sopra i 39°C).

L'elemento distintivo è la **ricorrenza non solo della febbre**, che in alcune forme può assumere un carattere francamente periodico, ma anche dei sintomi associati, tali da permettere che i pazienti stessi o i genitori siano in grado di distinguere gli episodi cosiddetti "tipici" da quelli di altra eziologia.

Una caratteristica peculiare delle malattie autoinfiammatorie associate a febbre periodica, specialmente nell'età pediatrica, è inoltre il **completo benessere dei pazienti nei periodi che intercorrono tra un episodio febbrile e l'altro**. Al di fuori degli episodi, infatti, i bambini godono generalmente di buona salute e presentano un normale accrescimento staturale-ponderale.

Gli **esami di laboratorio**, spesso caratterizzati da leucocitosi ed elevazione degli indici di flogosi nel corso degli episodi, vanno generalmente incontro a completa normalizzazione nei periodi intercritici.

Tale dato è importante per la distinzione rispetto a forme a decorso maggiormente subcronico o cronico (malattie autoimmuni, malattie emato-oncologiche o malattie infiammatorie croniche intestinali) che possono, nella fase iniziale essere caratterizzate da un andamento ondulante della temperatura febbrile.

Tali forme sono però spesso associate ad un evidente scadimento progressivo delle condizioni generali del paziente.

L'approccio diagnostico fondamentale in questo gruppo di bambini è l'osservazione nel tempo degli episodi febbrili e dei sintomi ad essa associati. Questi sono infatti bambini che, come già detto, al di là dell'intensità e del numero delle manifestazioni cliniche associate agli episodi, godono sostanzialmente di buona salute e pertanto lasciano il tempo per un'attenta valutazione longitudinale. Tale osservazione dovrebbe protrarsi per

un tempo ragionevolmente lungo ovvero 9-12 mesi

Queste forme, essendo di **natura genetica**, presentano generalmente un esordio precoce, spesso nei primi anni di vita. La quasi totalità dei bambini, infatti, presenta l'esordio entro i 10 anni di età. Un'anamnesi familiare positiva per febbre periodica può essere importante, in particolare per quelle malattie, come ad esempio la sindrome TRAPS, che presentano una trasmissione autosomica dominante.

È importante notare che, al momento del sospetto diagnostico nel bambino, il genitore affetto può presentare anche un quadro più sfumato o meno tipico di malattia.

Nell'anamnesi familiare vanno quindi ricercati possibili segni o sintomi che possono rappresentare complicanze a lungo termine di malattie autoinfiammatorie misconosciute. Ad esempio un'insufficienza renale cronica potrebbe rappresentare la complicanza tipica a lungo termine di un'amiloidosi renale.

È importante indagare l'**origine etnica**; questo è particolarmente importante nella febbre familiare mediterranea che presenta un'incidenza molto elevata in famiglie originarie del bacino sud-mediterraneo (Medio Oriente, Armenia, Turchia) e che è piuttosto frequente in alcune regioni del sud Italia, come la Calabria e la Sicilia orientale.

FEBBRE FAMILIARE MEDITERRANEA

La più comune sindrome autoinfiammatoria monogenica, autosomica recessiva

È diffusa in tutto il mondo, soprattutto nel Bacino del Mediterraneo: Ebrei Sefarditi, Arabi, Turchi, Armeni (prevalenza 1:500 – 1:1000), con una incidenza di portatori pari a 1:5 (Ebrei Ashkenazi 1:135). Non è rara in Grecia e Sicilia

La malattia è dovuta a mutazioni del gene MEFV, localizzato sul braccio corto del cromosoma 16 (p13.3) codificante per la proteina pirina/marenostrina

Il gene MEFV è espresso principalmente sulle cellule mieloidi

Il suo prodotto "Pirina-Marenostrina" è un regolatore negativo dell'infiammazione

Sintomatologia

Esordio: tra i 5 e i 15 anni (spt < 10 aa) il 90% dei pazienti ha il primo attacco prima dei 20 anni

Episodi febbrili a rapida insorgenza, di breve durata (24 - 96 h) ed a remissione spontanea

Frequenza variabile (non superiore a 1 al mese)

Febbre associata ad una o più sierositi (peritonite, pleurite, pericardite) e/o manifestazioni cutanee

Dolore addominale (95%)

Dolore articolare con o senza artrite (75%) Dolore pleurico acuto (45%)

Lesioni simil-erisipeloidi (7-40%)

Dolore scrotale (15%)

Pericardite (meno dell'1%)

Mialgie diffuse e Cefalea

Esami di laboratorio

Nessun test di laboratorio è diagnostico

Durante l'attacco

Leucocitosi neutrofila
Incremento fibrinogeno, VES e PCR
Indice diagnostico e prognostico
Sieroamiloido A

Diagnosi molecolare

Ricerca mutazioni più frequenti:

M694V- V726A- V680I- E148Q- M680I - V694I (dirimente nel 60% dei casi)

Perchè trattarla

AMILOIDOSI RENALE!

- E' la più temibile complicanza a lungo termine e si verifica in molti pazienti non trattati (circa 60%).
- Si riscontra maggiormente nei soggetti che sviluppano un quadro di flogosi cronica, seppur asintomatica, documentata da un aumento della sieroamiloido A nei periodi intercritici
- Il primo segno di amiloidosi è rappresentato dalla comparsa di proteinuria
(> parte dei pz con nefropatia da amiloidosi sviluppa IRC entro 5 anni dall'inizio della proteinuria)
- Il rischio di sviluppare amiloidosi è maggiore con mutazione M694V (specialmente se in omozigosi) e minore in quelli con V726A

Terapia

Colchicina

Dosaggio in età pediatrica:

Dose < 20 kg à 0,5 mg/die

Dose > 20 Kg à 1 mg/die

Se la risposta è insufficiente fino a 2 mg

SINDROME DA IPER IGD (HIDS)

Mutazione Cromosoma 12q24

Gene MVK trasmissione autosomica recessiva

Sintomatologia

Esordio precoce (< 2 aa)

Accessi febbrili ricorrenti (3-7 gg)

Talora primo attacco dopo vaccinazione infantile

Ricorrenza 4-6 settimane

Linfoadenomegalia (94%)

Diarrea (82%)

Rash cutaneo (82%) (maculopapulare, orticarioide, nodulare, morbilliforme, vasculitico tipo porpora SH)

Artralgie/artrite Brividi

Dolori addominali

Vomito (80%) (76%) (52%)

Aftosi orale (afta major)

Esami laboratorio

Durante l'attacco

- Leucocitosi neutrofila
- Incremento fibrinogeno, VES, PCR

Incremento IgD (normali nei pz molto piccoli, cmq reperto aspecifico)

Aumentata escrezione urinaria di acidi organici (acido mevalonico aumentato)

Diagnosi biochimica

Bassa attività enzimatica della MVK nelle cellule ematiche

Diagnosi molecolare Identificazione del difetto genetico per la MVK

Terapia

STEROIDI e FANS durante l' attacco

Gli attacchi febbrili della HIDS generalmente presentano una pronta risposta ad una singola somministrazione di steroide:

-Prednisone 1 mg/Kg

-Betametasone 0,1 mg/kg

Nei pz con fenotipo clinico più grave, steroide-dipendenti, prendere in considerazione:

- Colchicina
- Etanercept
- Anakinra
- Simvastatina

Collegata alla presenza o meno di amiloidosi (assai rara)

Gli episodi si diradano fino a scomparire negli anni, in particolare dopo l'adolescenza

FEBBRE ASSOCIATA AL RECETTORE DEL TNF (TRAPS)

(mutazioni ad alta penetranza a carico del gene *TNFRSF1A*)

La sindrome TRAPS

TNF-receptor associated periodic syndrome

Ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta

E' dovuta a mutazione del gene *TNFRSF1A* che codifica per il recettore di tipo 1A del TNF, gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 12.

Sintomatologia

Episodi febbrili di lunga durata (7-20 giorni)

Febbre ondulante (2- 6 episodi febbrili/anno)

Esordio nei primi anni di vita, età media di 3 anni (1 mese-53 aa)

Febbre talora assente negli adulti.

Sintomi associati

Mialgie

Dolore addominale Algie toraciche Artralgia/artrite Dolore scrotale Fascite monocitica

Rash eritematoso Edema periorbitale Congiuntivite, uveite Linfadenopatia

Esami di laboratorio

Nessun test di laboratorio è diagnostico

Durante l'attacco

Leucocitosi neutrofila

Incremento di VES, PCR, fibrinogeno, ferritina Anemia secondaria alla flogosi protratta

Incremento della Sieroamiloide A

Gammopatia monoclonale

Proteinuria, amiloidosi renale

Diagnosi molecolare

Amiloidosi generalizzata per deposizione perivascolare della proteina sierica A dell'amiloide (nel 14-25%)
intestino, fegato, milza, cuore, testicoli, tiroide

Rene

Proteinuria non selettiva

Sindrome nefrosica IRA-IRC

Terapia

STEROIDI durante l'attacco

Farmaci biologici come **terapia di fondo**:

ENBREL (Etanercept): inibitore del TNF alfa (scarsa efficacia)

KINERET (Anakinra): antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1

COLCHICINA: inefficace

PFAPA

Periodic Fever Aftous Stomatitis Pharyngitis Adenitis

Sindrome caratterizzata da febbre periodica ogni 21-36 giorni, tipicamente almeno una volta al mese- Non riconosce finora nessuna alterazione genica

PFAPA: Criteri diagnostici

Criteri diagnostici per la sindrome PFAPA (da Marshall et al. 1989, mod. da Thomas et al., 1999).

Episodi febbrili ricorrenti con esordio prima dei 5 anni di età *

Sintomi costituzionali, in assenza di infezioni delle alte vie respiratorie con almeno uno tra:

- Stomatite aftosa
 - Linfadenite cervicale
 - Faringite
-

Esclusione della neutropenia ciclica mediante controlli seriati dei globuli bianchi prima, durante e dopo i periodi sintomatici

Periodi asintomatici tra gli accessi febbrili

Normale crescita staturo-ponderale e normale sviluppo psico-fisico

* Possibile esordio anche in età adulta

Sintomatologia e Criteri diagnostici

Sintomi associati:

- Febbre $>38^{\circ}\text{C}$ - Dolore addominale (29%)
(3-6 gg, remissione spontanea)
- Linfadenite cervicale (88%) - Dolore articolare
- Faringite (72%) - Nausea (28%)
- Stomatite aftosa (60%)- Diarrea (16%)
- Cefalea (60%) - Rash (9%)

Esami di laboratorio

Laboratorio in corso di febbre:

Lieve leucocitosi neutrofila

PLT normali o lievemente aumentate

$\uparrow$ PCR e VES

IgA, IgG, IgM, IgD normali o lieve $\uparrow$ $\uparrow$ Sieroamiloide A

Laboratorio nei periodi intercritici

Normalizzazione dell'emocromo, degli indici di flogosi e della Sieroamiloide A

Terapia

STEROIDE per os: diversi schemi terapeutici

FANS: scarsa risposta

- Betametasone: 0.1- 0.2 mg/kg - Prednisone: 1-2 mg/Kg

(effetti collaterali trascurabili a questi dosaggi)

pronta risposta con sfebbramento dopo 3-6 ore

- Raramente necessario ripetere lo steroide dopo 24 ore per mancata risposta.
- Non influenza decorso malattia, talora tende a ravvicinare gli episodi

Prognosi

Gli intervalli intercritici aumentano con l'età.

Risoluzione spontanea nel tempo, generalmente scompare entro i 10 anni

- Crescita staturo-ponderale e sviluppo cognitivo regolari
- Non gravata da complicanze a lungo termine (diversamente dalle febbri monogeniche)
- Riservare la tonsillectomia a:
 - Pazienti con importante interessamento faringotonsillare
 - Episodi che si protraggono nel tempo
 - Non responsivi alla terapia convenzionale
 - Compromissione della qualità di vita

N.B. Tonsillectomia risolutiva nel 50-60% dei casi

PFAPA eta' adulta

- Etá media di insorgenza di circa 30 anni
- Episodi mensili
- Tutti presentano faringotonsillite e linfadenopatia laterocervicale; rispetto ai bambini più raramente aftosi e più spesso artralgie e mialgie
- Asintomatici tra un episodio e l'altro
- Prognosi buona con risoluzione spontanea senza reliquati dopo un periodo di tempo variabile che va da mesi ad anni

... RIASSUMENDO

	PFAPA	FMF	HIDS	TRAPS
età esordio	< 5anni	< 20 anni	< 1anno	1-60anni
Etnie	indifferente	ebrei,armeni arabi,turchi	nord europei	nord europei
ereditarietà	/	AR	AR	AD
gene	/	MEFV	MVK	TNFRSF1A
proteina	/	pirina	mevalonato chinasi	p55
durata febbre	4gg	1-4gg	3-7gg	>7gg
periodicità febbre	Si	no	no	no
altri sintomi	adenite faringite stomatite	dol.addom., pleurite, artrite, rash	adenite, dol.addom., rash,artrite	dol.addom., pleurite,milagie , rash, congiuntivite
Complicanze	Nessuna	amiloidosi 60%	amiloidosi 3%	amiloidosi 25%
Terapia	CS tonsillectomia	colchicina	etanercept, anakinra, statine	CS etanercept anakinra

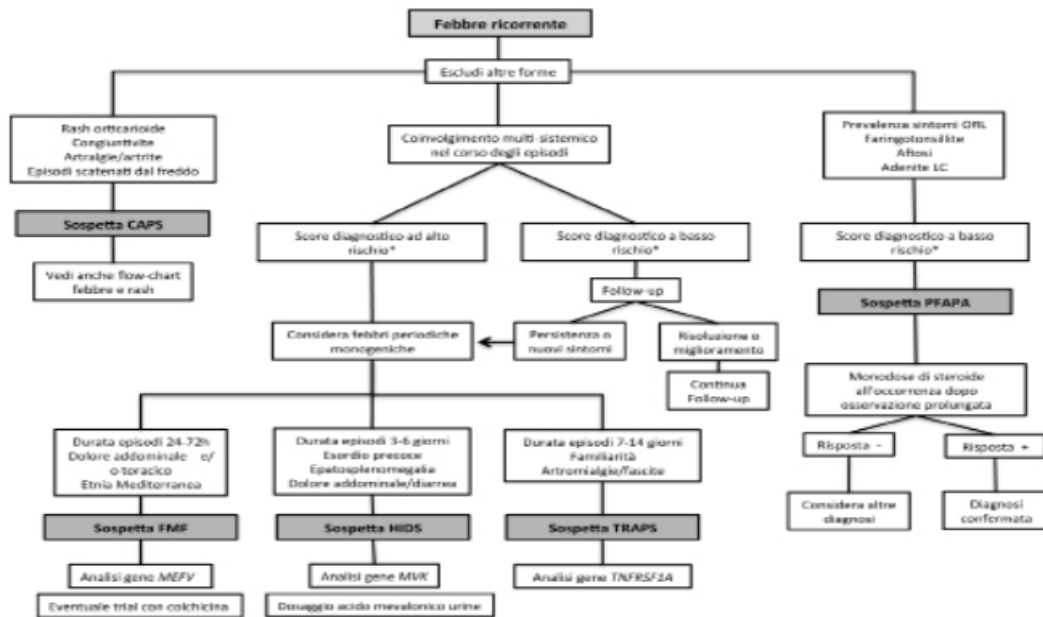


Fig. 1. Flow-chart per l'orientamento diagnostico in bambini con episodi febbrili ricorrenti.
(* vedi www.primto.it/periodicfever).

Il bambino con febbre e rash

L'associazione di febbre e rash è una evenienza molto frequente in diverse patologie infettive, emato-oncologiche e infiammatorie. Anche alcune malattie infiammatorie monogeniche o multifattoriali si presentano con questa caratteristica associazione.

Le **criopirinopatie** sono quelle maggiormente associate al binomio rash e febbre. Tali disordini rappresentano in effetti un insieme di malattie descritte in modo autonomo, ma in realtà associate alla mutazione dello stesso gene, il *NLRP3*, che codifica la proteina denominata criopirina, la quale svolge un ruolo cruciale nel controllo della secrezione di una citochina proinfiammatoria, IL-1 beta. Una alterata funzione della criopirina non permette la normale inibizione della secrezione di IL-1 beta, i cui livelli persistono elevati causando un'aberrante flogosi sistemica.

Il comune denominatore di queste condizioni è la **presenza di un'inflammatione sistemica associata ad un caratteristico rash orticarioide**. Le malattie in questione sono la **FCAS** (*familiar cold autoinflammatory syndrome*), la sindrome di Muckle-Wells (MWS) e la sindrome **CINCA** (*chronic infantile neurological cutaneous and articular*) e rappresentano appunto il possibile spettro clinico associato alle diverse mutazioni della criopirina in quelle che vengono anche definite **cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)**.

Come riconoscere una malattia auto infiammatoria con febbre e rash?

La caratteristica peculiare delle **Criopirinopatie** è la presenza, spesso con **esordio estremamente precoce**, di un **rash orticarioide** associato a **inflammatione sistemica**.

È bene sottolineare che la febbre non raggiunge quasi mai i picchi registrati normalmente nelle forme febbrili periodiche sopra riportate e si tratta più spesso di febbre di basso grado (il rash è generalmente poco pruriginoso, non si accompagna ad angioedema e non risponde alla somministrazione di anti-istaminici. Ha una durata di alcune ore e tende a variare la sua distribuzione nel corso della giornata senza lasciare elementi purpurici o ecchimotici).

Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular (CINCA)

Esordio nei primi giorni di vita (2/3 dei casi alla nascita, 1/3 entro i 6 mesi); talora parto pretermine

Sintomatologia

Febbre intermittente e sintomi infiammatori a carico di:
cute, SNC, organi di senso, osteo articolare

Cute: rash, tipicamente orticarioide, non pruriginoso

• facies tipica con bozze frontali prominenti, ipoplasia mandibolare e naso a sella; spesso macrocranio

• Intorno all'anno di vita, **dolore e tumefazione articolare**, talora deformità, per eccessiva crescita delle cartilagini e delle epifisi ossee (documentabili all'Rx)

• Bassa statura

• **Sintomi neurologici:** meningite asettica cronica Sintomi neurologici:

• **Organi di senso:** cecità, sordità percettiva, ritardo Organi di senso

FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME (FCAS)

Esordio

Nei primi mesi di vita

Episodi di flogosi sistemica di breve durata (<24 ore) scatenati dall'esposizione al freddo

Episodi caratterizzati da febbre e:

DD con Orticaria Idiopatica da freddo:

- Caratterizzata da episodi orticarioidi scatenati dall'esposizione al freddo
- Manifestazioni cutanee localizzate nelle parti esposte al freddo
- Non associata a febbre né a rialzo indici flogosi
- **Test al cubetto di ghiaccio positivo (negativo nella FCAS)**
- **Non familiarità**

Diagnosi

- **Clinica** (andamento ricorrente o cronicizzante)

- **Laboratorio:** leucocitosi neutrofila ed aumento degli indici di flogosi

Buona salute e normalizzazione degli esami nei periodi intercritici

- **Genetica:** risulta positiva solo nel 50% dei pz affetti T

- **Terapia**

STEROIDI e FANS sintomatici Anakinra/ Rinolacept

Recenti studi sull'impiego del Canakinumab (Ab monoclonale umano che blocca l'IL-1B) spt nella CINCA

Prognosi

Collegata alla espressività e a *Sindrome di Muckle-Wells (MWS)*

Esordio nei primi mesi di vita (cmq nel primo anno), più tardivo rispetto alla CINCA Episodi febbrili di durata variabile cui si associa : rash cutaneo, congiuntivite, artrite, artromialgie

Freddo, stress e stanchezza possono facilitare l'insorgenza dell'attacco acuto
 Gravata da **complicanze a lungo termine**: sordità neurosensoriale, amiloidosi renale

CRIOPIRINO-PATIE

	CINCA	MWS	FCAS
Cute	Orticaria neonatale	Orticaria	Orticaria da freddo + congiuntivite
Facies	Tipica	-	-
S. neurologici	Ipertensione endocranica	-	-
Sordità	++	++	-
Osteodisplasie	++	±	-
Amiloidosi	-	+++	+/-
↑ GB	+++	++	++



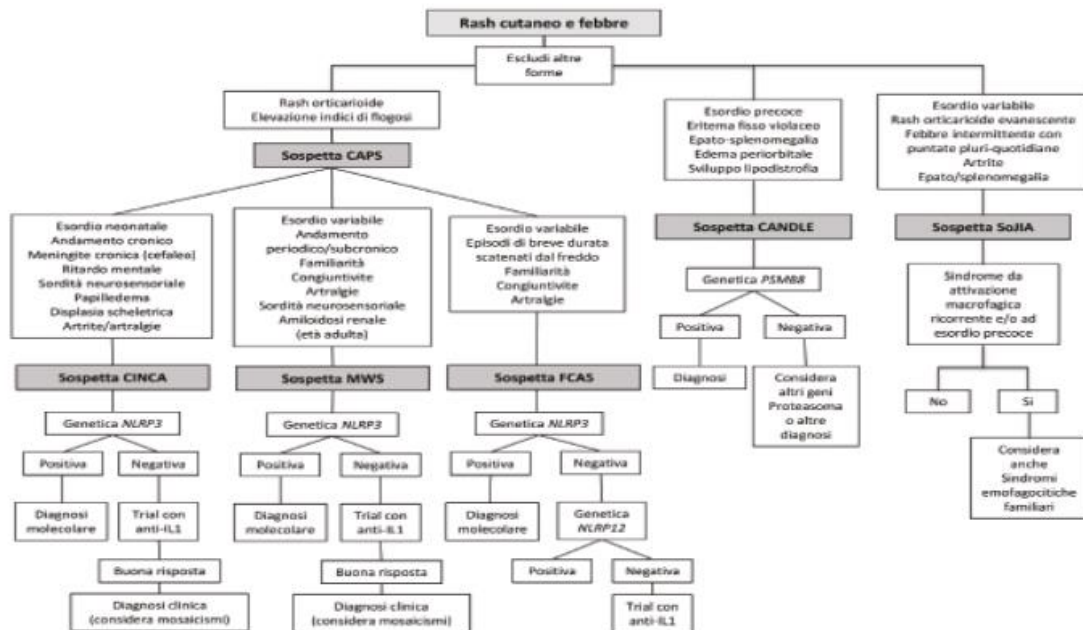


Fig. 2. Flow-chart per l'orientamento diagnostico in bambini con rash cutaneo e febbre.

Il bambino con una strana forma di artrite cronica o ricorrente

L'artrite cronica o ricorrente è una comune causa di morbidità in età pediatrica. Anche in questo caso una serie di patologie di natura infettiva, metabolica, infiammatoria ed emato-oncologica possono esserne la causa (Tab.III)

Le forme autoinfiammatorie nelle quali l'artrite assume un carattere prevalente sono la sindrome **PAPA** (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne*) e la **sindrome di Blau**.

La **sindrome PAPA** è caratterizzata storicamente dalla triade di artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso e acne severa ed è associata a mutazioni del gene *PSTPIP1*.

La **sindrome di Blau** è invece associata a mutazioni del gene *NOD2/CARD15* ed è anch'essa caratterizzata da una triade che in questo caso prevede un'artrite poliarticolare ad esordio precoce, rash cutaneo e panuveite. Entrambe le malattie hanno una trasmissione autosomica dominante, anche se mutazioni *de novo* sono piuttosto frequenti

Sindrome di Blau

(Granulomatosi Sistemica Giovanile)

Rara malattia autosomica dominante.

Mutazioni a carico del gene *NOD2/CARD15*, che codifica per una proteina che funge da recettore intracellulare di molecole di origine batterica.

La mutazione stimola tale proteina determinando l'attivazione di NF-KB e la secrezione di IL-1 beta, quindi un cronico stato pro-infiammatorio.

Esordio prima dell'anno di vita con infiammazione granulomatosa non caseosa a carico delle articolazioni, della cute e degli occhi

Artrite

Rash cutaneo: ittiosiforme, maculopapulare, orticarioide

Uveite

Diagnosi: genetica. Se genetica negativa, procedere a biopsia sinoviale e/o cutanea (granulomi)

DD con AIG e artriti infettive

Terapia controversa: steroidi, MTX, Ciclosporina

PAPA Syndrome

Malattia Autosomica dominante. Mutazioni del gene PSTPIP1, che codifica per la CD2-binding protein 1 - Tale proteina, legando la pirina, stimola normalmente la risposta infiammatoria; - Se mutazione la percentuale di proteina legata alla pirina è maggiore, quindi stato proinfiammatorio. Esordio nella prima decade di vita con ARTRITE e più tardivamente DERMATITE

Artrite piogenica sterile pauciarticolare Quadro articolare molto simile ad artrite settica

Acne cistica (destruente) Lesioni ulcerative alle estremità degli arti inferiori Ascessi piogenici nei siti di iniezione

Esami culturali cutanei e articolari negativi - Terapia: steroidea per os; farmaci biologici (anti-TNF, Anti-IL1 soprattutto nei pz steroide- resistenti

Altri quadri di sospetto clinico per le malattie autoinfiammatorie

Il bambino con lesioni pustolose cutanee e infiammazione

Recentemente sono state identificate alcune malattie auto-infiammatorie monogeniche caratterizzate dalla predominanza di questa peculiare manifestazione clinica associata ad un quadro ricorrente o persistente di infiammazione sistemica.

La sindrome DIRA

(deficiency of IL-1 receptor antagonist) è legata a mutazioni non-senso del gene IL1RN, che codifica per l'antagonista recettoriale dell'IL-1. L'assenza di questo importante meccanismo di omeo-stasi infiammatoria porta ad un quadro infiammatorio sistemico molto severo fin dalla nascita accompagna- o da pustolosi sterile, da lesioni osteolitiche ossee e periostite.

L'esordio neonatale e la persistenza di un'infiammazione cronica deve porre il sospetto diagnostico, che spesso passa attraverso l'esclusione di forme di immunodeficienza primitiva, peraltro poco probabili per l'assenza di isolamento di germi patogeni dalle lesioni cutanee, l'assenza di altre infezioni e la sostanziale scarsa risposta alla terapia antibiotica. L'assenza dell'antagonista recettoriale dell'IL-36 è invece responsabile della **sindrome DITRA** (deficiency of IL-36 receptor antagonist, gene IL36RN) che presenta analogie patogenetiche e cliniche con la DIRA.

Il bambino con lesioni infiammatorie osteolitiche sterili

Così come cute e articolazioni sono sovente sedi di processi flogistici sterili nelle malattie che abbiamo

sopra descritto, anche l'osso può rappresentare la tipica sede di un processo flogistico in un gruppo molto interessante di malattie autoinfiammatorie sia mono- geniche che multifattoriali.

In età pediatrica la forma autoinfiammatoria più comune è senz'altro la **osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO)**, che non riconosce una causa genetica ed è pertanto considerata una forma multifattoriale.

Si tratta generalmente di bambini con superiore agli 8 anni che iniziano a presentare un dolore elettivo in una o più sedi ossee. Le condizioni generali sono generalmente buone (anche se l'intensità del dolore può influenzare notevolmente la qualità di vita) e gli indici di flogosi sono spesso assenti o solo lievemente alterati. Il percorso diagnostico è molto complesso e la diagnosi è di esclusione, prevedendo l'attenta esclusione di forme infettive (TBC) o emato- oncologiche (sarcomi, linfomi ossei, neuroblastoma, istiocitosi)

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO)

Lesioni ossee multifocali ricorrenti prevalenti a carico di ossa lunghe (tibia, clavicola)

Eziologia sconosciuta - Andamento cronico recidivante - Spesso la comparsa delle lesioni ossee si accompagna a febbre e aumento indici di flogosi - Diagnosi di esclusione, conferma biotipica

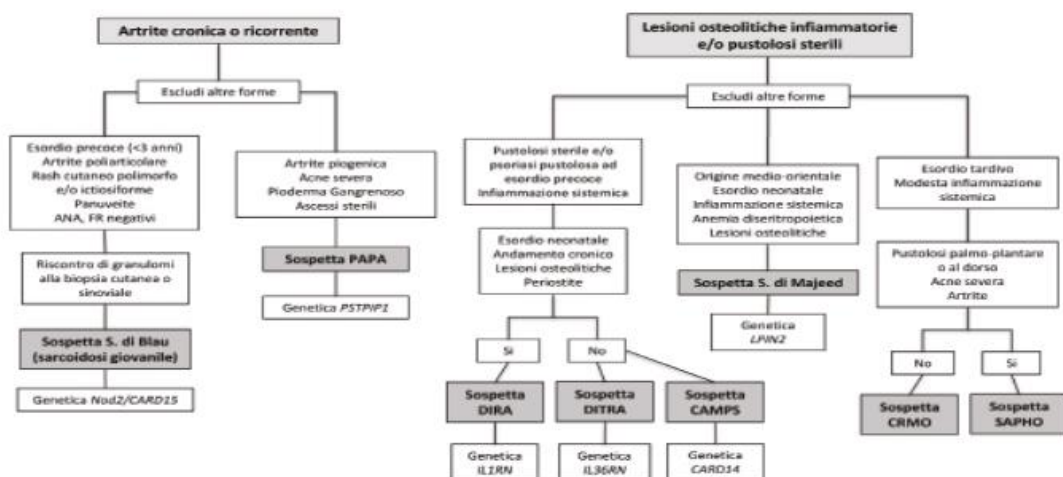


Fig. 3. Flow-chart per l'orientamento diagnostico in bambini con a) artrite cronica o ricorrente e b) lesioni osteolitiche infiammatorie e/o lesioni pustolose sterili.

FMF

Etnia (Mediterraneo)
febbre ricorrente, di
breve durata (2-3 giorni)
sierositi (spt dolore
addominale)

TRAPS

Febbre protratta (7-20 gg)
ridotta ricorrenza (2-6 episodi/anno),
mialgie
Rash cutaneo
Congiuntivite-edema periorbitale

Criopirinopatie

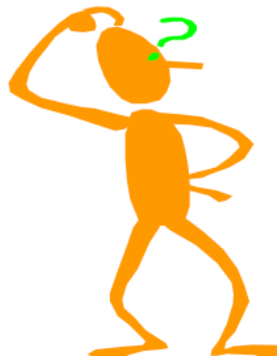
Febbre
Età < 1 anno
Rash cutaneo
Artrite

PFAPA

Febbre periodica
faringite, adenite, aftosi
benessere intercritico

Iper IgD

Febbre ricorrente,
importante
adenite cervicale,
dolore addominale,
vomito e diarrea



Malattie Autoinfiammatorie sistemiche: percorso riassuntivo

Diagnosi

Esami di laboratorio

Nelle MAIS l'esecuzione di esami di laboratorio può dimostrare un **aumento degli indici di flogosi** durante ogni episodio flogistico/febbrile; in particolare, si osserva un aumento marcato della **velocità di eritrosedimentazione** e della **proteina C-reattiva**, ma anche del **fibrinogeno e dell'aptoglobina**, che **caratteristicamente si normalizzano nei periodi intercritici**, pur essendo descritti casi in cui gli indici di flogosi persistono elevati.

Possono essere inoltre osservate **anomalie dell'emocromo**, quali leucocitosi neutrofila, trombocitosi e anemia ipo/normocromica tipica delle malattie infiammatorie croniche. Non è infrequente, inoltre, il rilievo di **un'ipergammaglobulinemia di tipo policlonale**, dovuta alla stimolazione della sintesi immunoglobulinica da parte di numerose citochine pro-infiammatorie, come l'IL-6.

Nella maggior parte dei pazienti affetti da HIDS il riscontro di **livelli di IgD ed IgA sieriche elevati** è caratteristico, anche se non specifico, dal momento che può essere rilevato anche in altre febbri periodiche, nonché in numerose affezioni di tipo infiammatorio, nei deficit immunitari, nelle malattie linfoproliferative e persino in soggetti sani. In ogni caso, la determinazione delle IgD sieriche, eseguita nelle fasi di benessere clinico, qualora si rivelino superiori a 100 UI/ml in almeno due occasioni a distanza di un mese, contribuisce alla diagnosi.

Più specifico per la diagnosi di **HIDS** è il riscontro di livelli elevati di acido mevalonico urinario durante gli episodi febbrili; comunque, **il gold-standard a scopo diagnostico è rappresentato dalla valutazione e quantificazione dell'attività dell'enzima mevalonato chinasi**.

Il dato di laboratorio più tipico della sindrome **TRAPS** è invece il riscontro di bassi livelli serici del recettore solubile del TNF (<1 ng/ml), laddove la malattia sia legata a un difettoso rilascio del recettore dalle membrane cellulari.

Nelle **CAPS**, soprattutto in pazienti affetti **da sindrome CINCA**, vi è un marcato e cronico innalzamento degli indici di flogosi e una costante leucocitosi neutrofila.

La **siero amiloide-A (SAA)** è una proteina della fase acuta, sintetizzata e secreta dal fegato sotto lo stimolo di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF- α . Il suo frammento amino terminale si può depositare in vari organi sotto forma di fibrille amiloidi e determinare lo sviluppo di una amiloidosi secondaria che colpisce una percentuale variabile, ma considerevole, di pazienti affetti da MAIS, di cui rappresenta un'importante causa di mortalità.

L'obiettivo principale nel **trattamento dei** pazienti affetti da MAIS, oltre al controllo della sintomatologia, è, pertanto, lo spegnimento della risposta infiammatoria persistentemente attivata, cui consegue una riduzione della concentrazione della SAA. I suoi livelli sierici dovrebbero idealmente essere mantenuti sotto i 10 mg/L. Pertanto, nelle MAIS, la SAA è anche il parametro indispensabile per la valutazione della risposta ai diversi trattamenti. La tabella 2 riassume gli esami di laboratorio maggiormente utili per la diagnosi delle MAIS e ne descrive le loro alterazioni.

Tabella 1. Malattie autoinfiammatorie sistemiche e manifestazioni cliniche che pongono indicazione all'esecuzione dei test genetici

Malattia (acronimo)	Locus gene	Proteina coinvolta	Ereditarietà	Caratteristiche cliniche salienti
FMF	MEFV 16p13.3	Pirina	AR	- febbre, sierositi, artralgie e artriti - eruzione erisipeloide a carico degli arti inferiori - amiloidosi nelle forme non-trattate
HIDS	MVK 12q24	Mevalonato chinasi	AR	- febbre - <i>rash</i> maculo-papulare - artralgie - dolore addominale, diarrea - linfadeniti, splenomegalia - aftosi
TRAPS	TNFRSF1A 12p13	Recettore p55 del TNF- α	AD	- febbre - coinvolgimento muscolo-cutaneo migrante - congiuntivite, edema periorbitale - artralgie o artriti - coinvolgimento di sierose - amiloidosi
FCAS	NLRP3 1q44	Criopirina	AD	- febbre - orticaria da freddo - congiuntivite - artralgie
MWS				- febbre - <i>rash</i> orticarioide - congiuntivite, episclerite - artralgie - sordità neurosensoriale amiloidosi
CINCA				- febbre - <i>rash</i> orticarioide - uveite, papilledema - artropatie deformanti delle grosse articolazioni - meningopatia cronica asettica - sordità neurosensoriale amiloidosi
NLRP12AD	NLRP12 19q13	Monarch-1	AD	- febbre - artralgie - <i>rash</i> orticarioide indotto dal freddo
PAPAs	PSTPIP1 15q24-25	Proteina 1 legante l'antigene CD2	AD	- artrite piogenica - pioderma gangrenoso - acne
MS	LPIN2 18p11.31	Lipina 2	AR	- osteomielite multifocale ricorrente - anemia diseritropoietica - dermatosi neutrofilica
BS	NOD2/CARD15 16q12.1-13	NOD2/CARD15	AD	- poliartrite granulomatosa non erosiva - uveite granulomatosa - <i>rash</i> di tipo granulomatoso

Legenda: FMF: febbre mediterranea familiare; HIDS: sindrome da iper-gammaglobulinemia D; TRAPS: sindrome periodica associata al recettore del TNF- α ; FCAS: orticaria familiare da freddo; MWS: sindrome di Muckle-Wells; CINCA: sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare; PAPAs: sindrome piogenica con artrite, pioderma gangrenoso e acne; MS: sindrome di Majeeed; BS: sindrome di Blau; AR: autosomica recessiva; AD: autosomica dominante.

Percorso diagnostico

Le MAIS costituiscono un settore nuovo e in continuo miglioramento conoscitivo; sono causa di complicanze croniche potenzialmente sotto diagnosticate.

La loro corretta identificazione deriva da un'analisi accurata dell'etnia del paziente, dei suoi dati anamnestici, della sua storia familiare, delle manifestazioni cliniche (età di esordio dei sintomi, durata degli episodi febbrili, presenza di manifestazioni cliniche peculiari) e dei dati laboratoristici (comportamento degli indici di flogosi). **E', inoltre, di primaria importanza escludere patologie di tipo infettivo, autoimmune, ematologico o neoplastico che potrebbero essere responsabili di quadri clinici analoghi.**

Un contributo determinante alla diagnosi deriva dalle **analisi molecolari per la ricerca di mutazioni a carico dei geni responsabili dell'insorgenza delle MAIS** (MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NLRP12, PSTPIP1, LPIN2 e CARD15/NOD2). Se il test genetico è negativo, infatti, è possibile formulare diagnosi solo di FMF, patologia di cui sono disponibili criteri diagnostici clinici.

Essendo i test genetici molto costosi, è indispensabile che siano richiesti ed eseguiti in modo mirato e selettivo: il gene, tra i tanti, da analizzare dovrebbe essere scelto in rapporto alle caratteristiche del singolo paziente.

Tabella 2. Diagnosi di MAIS

Esame di laboratorio	Dati salienti nel corso degli attacchi infiammatori	Note
Esame emocromocitometrico	Leucocitosi neutrofila, anemia	La leucocitosi è marcata, ma soprattutto è presente anche nei periodi di benessere dei pazienti con CINCA
Indici infiammatori	Aumento di velocità di eritrosedimentazione, proteina C-reattiva, siero amiloide-A, fibrinogeno,	In alcuni pazienti può residuare una flogosi subclinica negli intervalli intercritici con movimento variabile aptoglobina e ferritina degli indici infiammatori
Immunoelettroforesi	Aumento di IgA e IgD	Le IgD si rivelano costantemente elevate nella maggioranza dei pazienti con HIDS
Recettore del TNF	Diminuzione (<1 ng/ml)	Questa determinazione è utile nei pazienti con il sospetto di TRAPS
Acidi organici urinari	Aumentata escrezione di acido mevalonico nelle urine	Questa determinazione è utile nei pazienti con HIDS

Legenda: CINCA: sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare; TRAPS: sindrome periodica associata al recettore del TNF- α ; HIDS: sindrome da iper-gammaglobulinemia D.

Figura 1. Percorso diagnostico per febbre pediatrica ricorrente

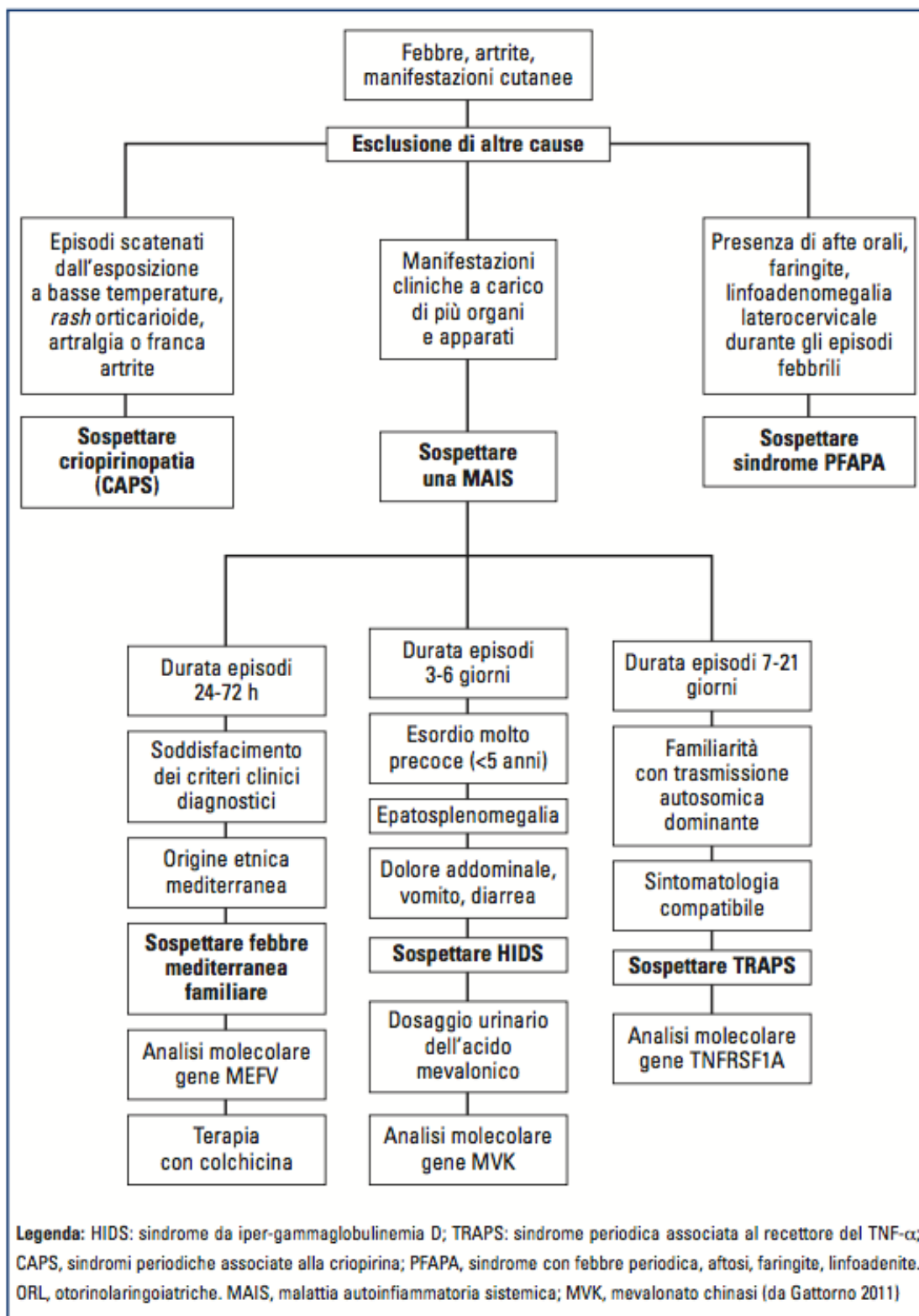
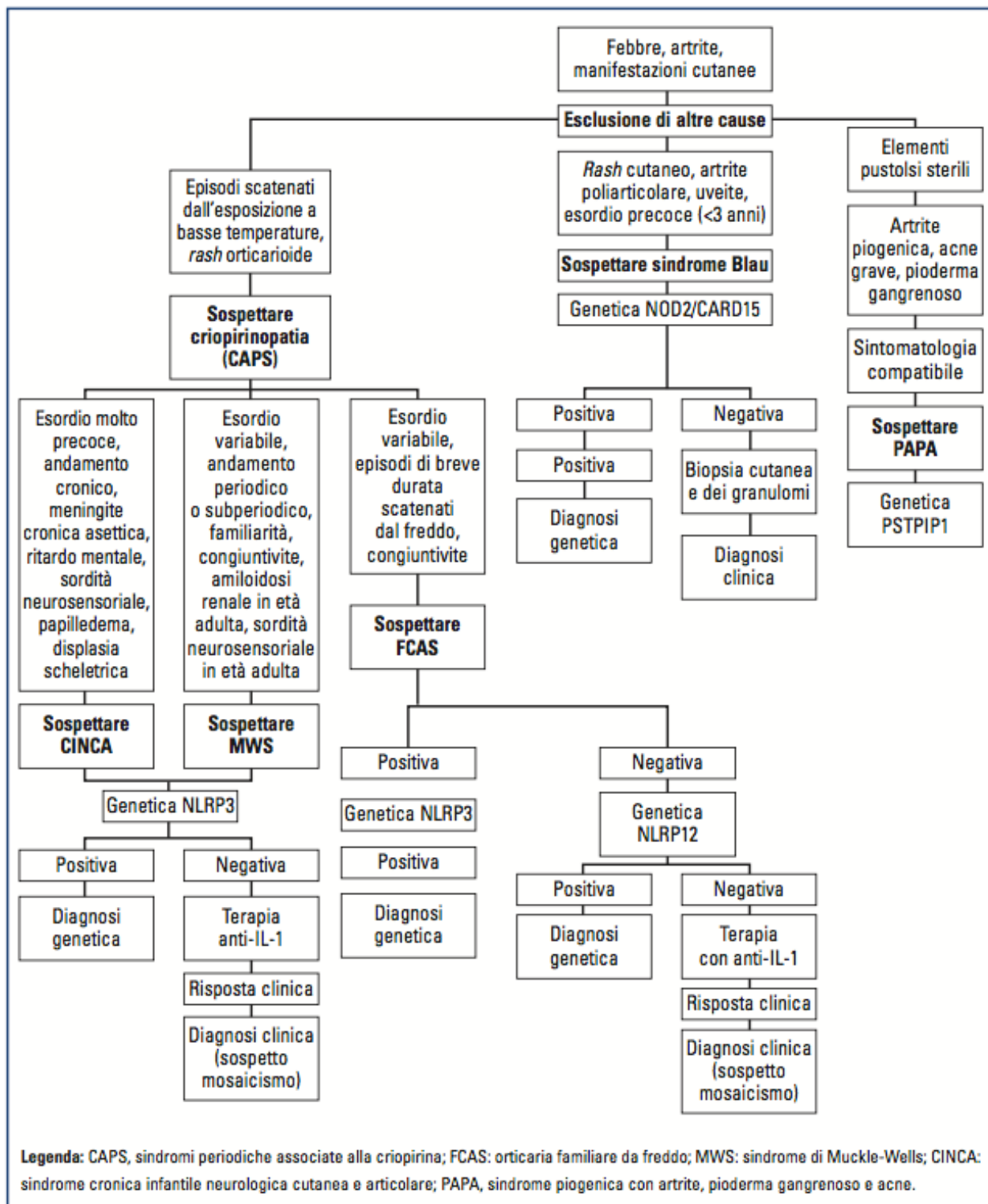


Figura 2. Percorso diagnostico per febbre pediatrica con manifestazioni cutanee e articolari



Diagnosi in soggetti asintomatici

Test genetici a soggetti non sintomatici possono essere raccomandati, dopo un'attenta valutazione, ai soli **familiari asintomatici di pazienti affetti già noti** come portatori di mutazioni ad alta penetranza, di mutazioni sconosciute o in caso di **familiarità per amiloidosi**.

Diagnosi genetica prenatale

Dal momento che la maggior parte delle MAIS consente un trattamento e i sintomi spesso tendono a migliorare nel tempo, la **diagnosi prenatale non è, generalmente, considerata appropriata**. Tuttavia, questa può essere consigliabile **nei famigliari di affetti da sindrome CINCA** (che, nelle forme gravi, può portare all'insorgenza precoce di cecità, sordità neurosensoriale, grave ritardo mentale, atassia e deformità ossee, una diagnosi prenatale). Va, però, precisato che la maggior parte delle mutazioni alla base della sindrome CINCA insorge *de novo*. In ogni caso, ogni decisione di diagnosi prenatale dovrebbe essere preceduta da counselling genetico.

Terapia

Gli **obiettivi del trattamento nelle MAIS** sono:

- controllo dei sintomi associati agli episodi febbrili/infiammatori;
- miglioramento della qualità di vita dei pazienti;
- prevenzione dell'insorgenza di eventuali complicanze.

A oggi, tuttavia, non esistono ancora linee guida ufficiali per il trattamento di tali pazienti.

Tra le **complicanze più comuni** delle MAIS figurano

- quelle di natura cardiovascolare (aterosclerosi a esordio precoce, infarto del miocardio e trombosi arteriosa e venosa) e
- l'amiloidosi secondaria, che si verifica nel 25% circa dei pazienti.

Per un corretto approccio terapeutico, le **variabili di cui tenere conto** sono molte, anche all'interno delle singole entità nosologiche; tra queste,

- il numero e la gravità degli episodi febbrili,
- le caratteristiche genetiche dei diversi pazienti (alcune mutazioni sono associate a una maggiore gravità e a una prognosi peggiore),
- la familiarità per amiloidosi,
- l'età di esordio dei sintomi,
- il grado di scadimento della qualità di vita e l'origine etnica dei pazienti.

Il **livello di prova dei diversi trattamenti** delle MAIS è schematizzato dalla tabella 3 a pag. 80.

Dosaggi consigliati per i diversi farmaci:

- colchicina: 0,5-2 mg/dì
- anakinra 100 mg/dì o 1-5 mg/kg/dì
- etanercept 25 mg due volte la settimana
- canakinumab 150 mg o 2 mg/kg ogni 8 settimane
- rilonacept 160 mg/settimana
- infliximab 3-5 mg/kg ogni 6-8 settimane
- interferone- α 3-5 milioni di unità all'esordio degli attacchi.

Le molecole e i rispettivi dosaggi dei diversi farmaci antinfiammatori non steroidei e dei corticosteroidi variano ampiamente nei diversi studi disponibili in letteratura. Dati recenti mostrano, infine, che per prevenire l'insorgenza di complicanze gravi può essere indispensabile il ricorso a **farmaci biotecnologici**, quali gli inibitori dell'interleuchina IL-1 o, in alcune patologie, del TNF- α , e dell'IL-6, che si rivelano particolarmente efficaci nello spegnimento della risposta infiammatoria (con normalizzazione degli indici di flogosi). Il loro utilizzo è supportato dalle sempre maggiori acquisizioni in ambito patogenetico.

Tabella 3. Livello di prova e forza delle raccomandazioni per la terapia delle MAIS

Malattia	Forza della raccomandazione	Livello della prova	Farmaco
FMF	A	1b	colchicina
FMF	B	2b	corticosteroidi
colchicina resistente	B	2b	interferone- α
	C	4	anakinra, etanercept, infliximab
CAPS	A	1b	canakinumab, rilonacept
	B	2b	anakinra
TRAPS	C	4	corticosteroidi
	B	2b	anakinra, etanercept
PAPA	C	4	cortisonici, anakinra, etanercept infliximab, adalimumab
DIRA	A	1c	anakinra
NLRP12AD	C	4	FANS, corticosteroidi
PFAPA	A	1a	(adeno)-tonsillectomia
	B	2b	corticosteroidi
	C	4	anakinra

Legenda: CAPS, sindromi periodiche associate alla criopirina; DIRA, deficit dell'antagonista recettoriale dell'IL-1; FMF, febbre Mediterranea familiare; MKD, deficit di mevalonato chinasi; NSAIDs, farmaci anti-infiammatori non-steroidi; PAPA, sindrome piogenica con artrite, pioderma gangrenoso e acne; PFAPA, sindrome con febbre periodica, aftosi, faringite, linfadenite; TRAPS, sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale.

BIBLIOGRAFIA

1. **SNLG Regioni . Reumatologia . Linea Guida Consiglio Sanitario Regionale Regione Toscana. 2014**
2. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA
Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente – C. Calvo rey et altri- An Pediatr (Barc). 2011;**74(3)**:194.e1—194.e16
3. **UNDERSTANDING AUTOINFLAMMATORY DISEASES - NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES (NIAMS) - March 2010**
4. **Approccio diagnostico ragionato alle malattie autoinfiammatorie in età pediatrica**
Silvia Federici, Marco Gattorno -RIAP 2013 05/06