



**JOURNAL CLUB
of Pediatrics
in Benevento**

incontri monotematici
ospedale - territorio
per la elaborazione
di linee guida comuni

Febbraio
Dicembre **2015**



Febbri periodiche e malattie autoinfiammatorie

Mariolina Alessio

UOS Reumatologia DAI Pediatria
Centro di Riferimento Regionale per
le Malattie Reumatiche Pediatriche

Sindromi autoinfiammatorie sistemiche

	Malattia	Gene cromosoma	Proteina	Trasmissione
Febbri periodiche	Febbre Mediaterranea Familiare (FMF)	MEYF 16p13.3	Pirina	Autosomica recessiva
	Deficit di mevalonato chinasi (MKD) (o sindrome da Iper IgD)	MEK 12q24	Mevalonato chinasi	Autosomica recessiva
	TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS)	TNFRSF1A 12p13	Recettore p55 del TNF	Autosomica dominante
Malattie legate alla famiglia NLRP	CINCA, MWVS, FCAS	NLRP3/CIAS1 1q44	Criopirina	Autosomica dominante
	FCAS2	NLRP12	NLRP12	Autosomica dominante
Malattie granulomatose	Sindrome di Blau	CARD15/NOD2 16q12	CARD15	Autosomica dominante
Disordini piogenici	Sindrome PAPA	PSTPIP1 15q24-q25.1	PSTPIP1	Autosomica dominante
	Sindrome DIRA	IL1RN 2q	Antagonista del recettore dell'IL1	Autosomica recessiva
	Sindrome di Majeed	LPIN2 18p	LPIN2	Autosomica recessiva

Gattorno M, Caorsi R, 2011

Sindromi autoinfiammatorie sistemiche

- **Presenza di infiammazione cronica o ricorrente secondaria ad abnorme attivazione delle cellule dell'immunità innata (neutrofili, monociti/macrofagi)**
- **Assenza di auto-anticorpi e/o cellule T antigene-specifiche, no associazione con HLA-classe II, no sbilanciamento di genere.**

FEBBRE PERIODICA

3 o più episodi febbrili di origine sconosciuta, in un periodo di 6 mesi, ad almeno 1 settimana l'uno dall'altro.

Barron K et al, 2010



Tab. I. Principali cause di febbre periodica in età pediatrica.

30% FUO

< 6 aa	Malattie infettive	Infezioni ricorrenti delle alte vie aeree
		Infezioni delle vie urinarie
		Infezioni virali (EBV, Parvovirus B19, HSV1 e HSV2)
		Infezioni batteriche (Borrelia, Brucella, salmonella, TBC)
		Malattie parassitarie (Malaria, toxoplasma)
Difetti immunitari congeniti	Immunodeficienze primitive	
	Neutropenia ciclica	

	Malattia	Gene cromosoma	Proteina	Trasmissione
Febbri periodiche	Febbre Mediaterranea Familiare (FMF)	MEVF 16p13.3	Pirina	Autosomica recessiva
	Deficit di mevalonato chinasi (MKD) [o sindrome da Iper IgD]	MVK 12q24	Mevalonato chinasi	Autosomica recessiva
	TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS)	TNFRSF1A 12p13	Recettore p55 del TNF	Autosomica dominante
Malattie legate alla famiglia NLRP	CINCA, MWS, FCAS	NLRP3/CIAS1 1q44	Crispirina	Autosomica dominante

Tutte le età	Deficit di mevalonato chinasi
	Leucemia linfoblastica acuta
	Leucemia mieloide acuta
	Linfoma (Febbre di Pel Epstein)

Forme idiopatiche	Sindrome PFAPA < 5 aa
-------------------	---------------------------------

Diagnostic score

Age at onset (months):

Abdominal pain: Never Sometimes Often Always

Aphthosis: Never Sometimes Often Always

Thoracic pain: Never Sometimes Often Always

Diarrhea: Never Sometimes Often Always

Family history: Yes No

Calculate



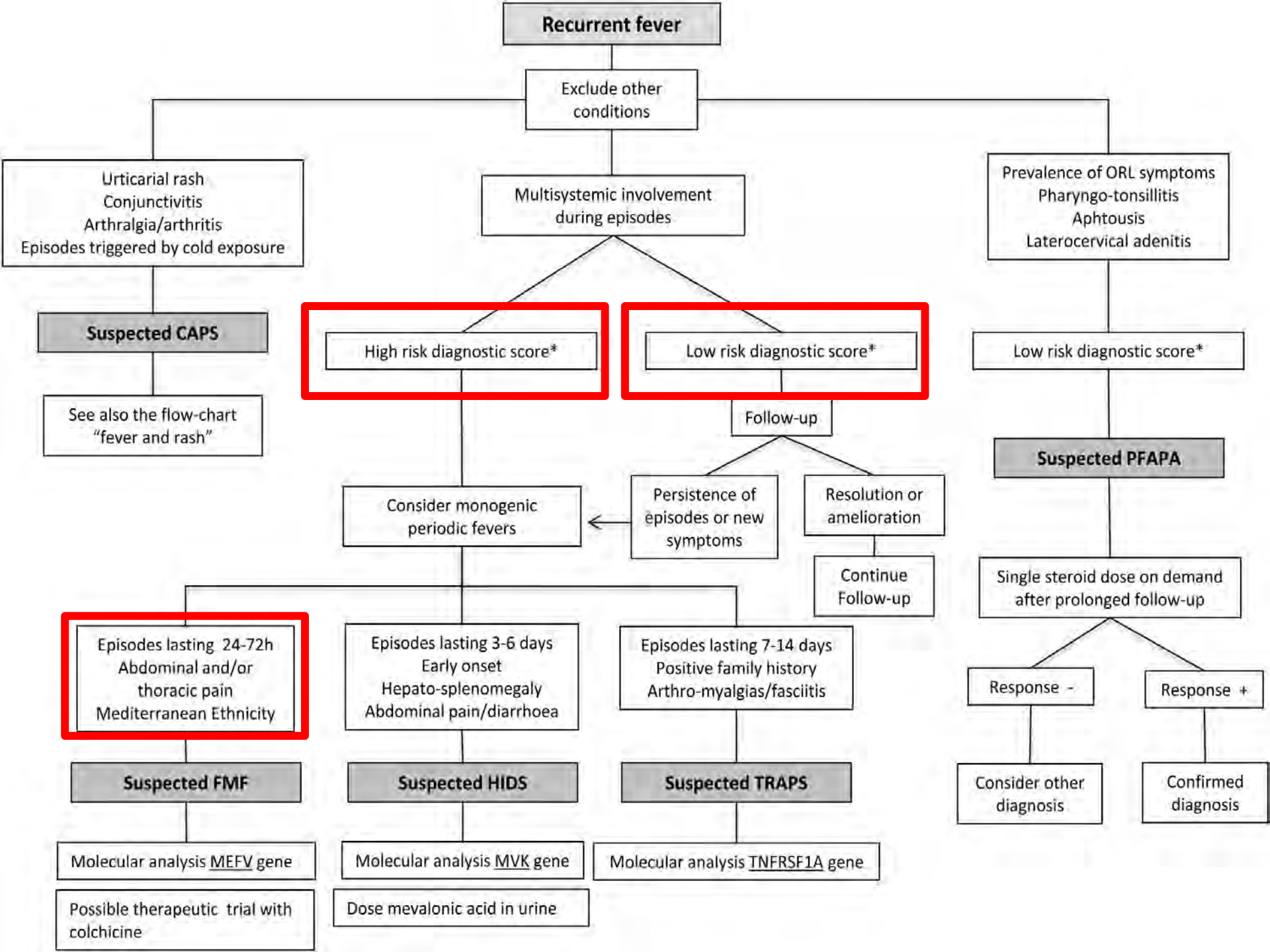
The Diagnostic Score for Periodic Fever

PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES

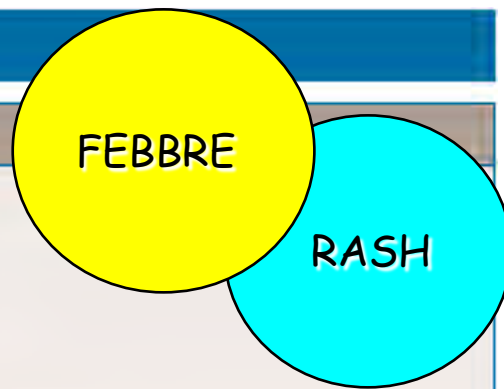
Score: **1,652**

Probability to be positive (%): **19,9**

Predicted GROUP: **High risk**



Tab. II. Principali cause di febbre e rash in età pediatrica.



Malattie infettive

Batteriche

Streptococco β emolitico di gruppo A
 Borrelia Burgdoferi
 Rickettsie
 Mycoplasma

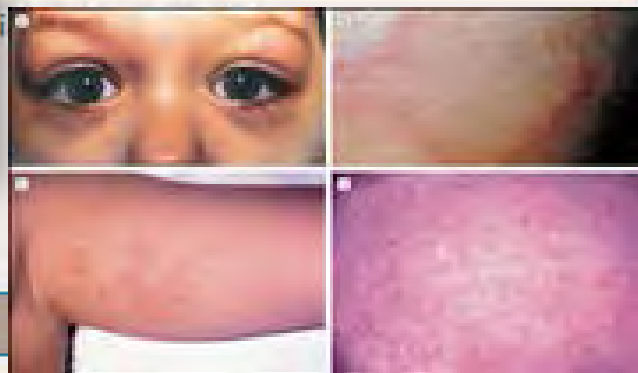
Parassitarie

Virali



Enterovirus
 Epstein Barr virus
 HAV, HBV, HIV

(congenita)



Malattie Infettive

Malattie reumatiche



... sistemico
 ... giovanile ad esordio sistemico
 ... di, panarterite nodosa e altre vasculiti

Sindromi Autoinfiammatorie monogeniche

... monogeniche (FMF, MKD, TRAPS)
 ... AS, MWS, CINCA/NOMID)

Malattie emato-oncologiche

Tumori

Leucemia Linfoblastica acuta, neuroblastoma
 Linfomi

Forme congenite

Sindromi emofagocitiche ereditarie

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

□ La più comune sindrome autoinfiammatoria monogenica, autosomica recessiva

- E' 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

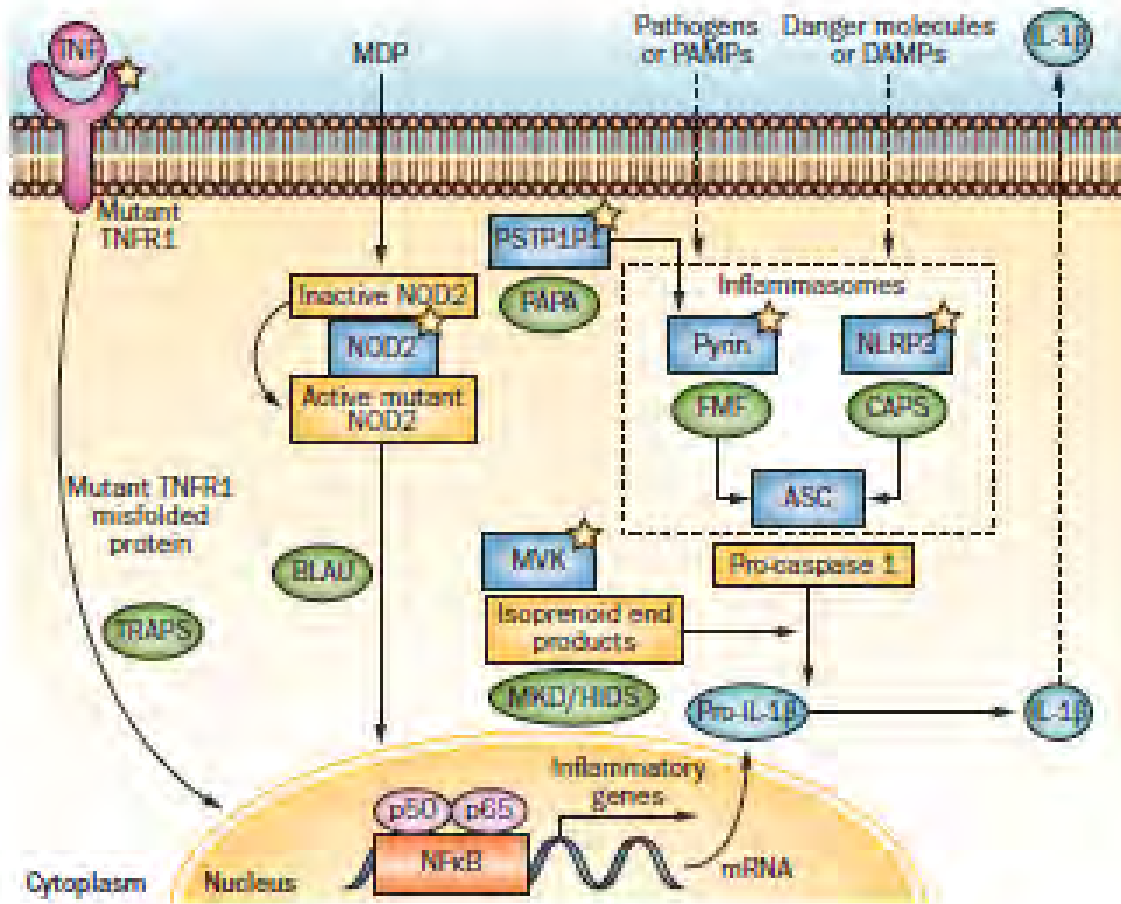
EUROFEVER: 60 pz di origine europea, manifestazioni cliniche simili ai pz «mediterranei», ma quadro di malattia meno grave.

Ruolo dei fattori ambientali: fenotipo clinico più lieve negli emigrati.

- 292 giapponesi con fenotipo clinico simile, ma età di esordio più tardiva.



Patogenesi

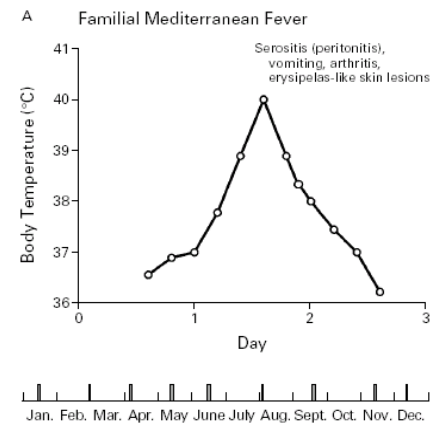


La malattia è dovuta a mutazioni del gene MEFV, braccio corto del cromosoma 16 (p13.3): codifica per la proteina pirina, è espresso in neutrofili, monociti, fibroblasti di cute, sinovia e sierose.

PIRINA: ruolo cruciale in infiammazione e apoptosi.

La mutazione porta a eccessiva produzione di IL1 β .

- Età media di esordio: $9,6 \pm 8,6$ anni (1/3pz < 2aa)
- Età media di diagnosi: $16,4 \pm 11,6$ anni
- L'età di esordio è più bassa nelle aree a > frequenza (Toplak, N. et al. 2012 Ann. Rheum. Dis. 71, 1177–1182).
- Gli attacchi sono a intervalli irregolari, della durata di 0,5-3 gg, risoluzione spontanea, periodo intercritico asintomatico.
- La febbre può essere il solo sintomo
2838 pz Turchi: Febbre (92.5%), peritonite (93.7%), artrite (47.4%) può perdurare alla fine dell'attacco, pleurite (31.2%) *Medicine* 84, 1–11 (2005).



- Scroto acuto: 10% dei maschi (tunica vaginale)
- 1/3 dei pz almeno 1 episodio di eritema erisipela-like
- Rara la pericardite (1%)
- Nel corso della malattia il quadro clinico dell'attacco è di solito ripetitivo
- Complicanza a lungo termine: amiloidosi (12,9% pz non trattati o non complianti)

Criteri Diagnostici

Livneh A, et al. Arthritis Rheum 1997;40:1879–85.

Criteri maggiori

- Accessi febbrili ricorrenti + peritonite asettica, sinovite, pleurite
- Amiloidosi di tipo AA, in assenza di fattori o malattie predisponenti
- Buona risposta al trattamento con colchicina

Criteri minori

- Episodi febbrili ricorrenti
- Lesioni simil-erisipeloidi (regione tibio-tarsica, dorso del piede)
- Documentata familiarità per FMF

Diagnosi

↗ **certa :**

2 criteri maggiori oppure
1 criterio maggiore + 2 minori

↘ **probabile:** 1 criterio maggiore + 1 minore

Criteri Diagnostici

Yalçinkaya F, et al. *Rheumatology*(Oxford) 2009;48:395–8

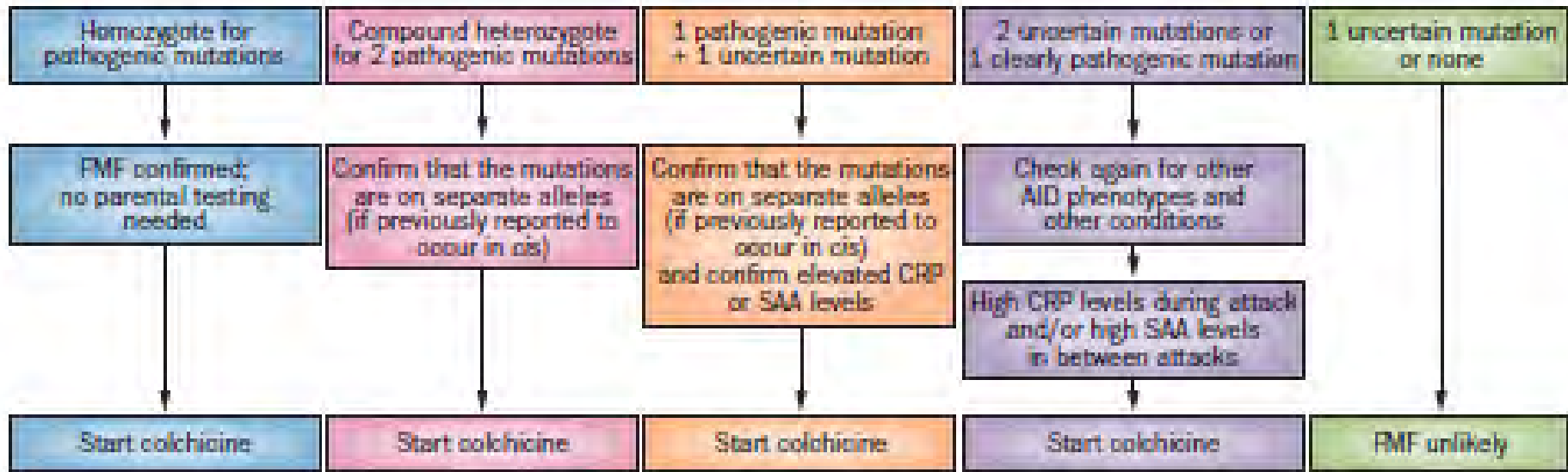
TABLE 3. Criteria set for the diagnosis of FMF in childhood according to multiple logistic regression analysis

Criteria	Description
Fever	Axillary temperature of $>38^{\circ}\text{C}$, 6–72 h of duration, ≥ 3 attacks
Abdominal pain	6–72 h of duration, ≥ 3 attacks
Chest pain	6–72 h of duration, ≥ 3 attacks
Arthritis	6–72 h of duration, ≥ 3 attacks, oligoarthritis
Family history of FMF	

- Bambini turchi (elevato tasso di consanguineità), con almeno 2 mutazioni accertate, sensibilità 88,8%, specificità 92,2%.
- Comparazione dei 2 set di criteri in bambini francesi 100 FMF e 40 febbri periodiche: alta sensibilità (99% e 100%), bassa specificità (45% e 50%), alto valore predittivo negativo

Kondi A et al. *Rheumatology* (Oxford)2010;49:2200–3.

Interpretazione dei risultati

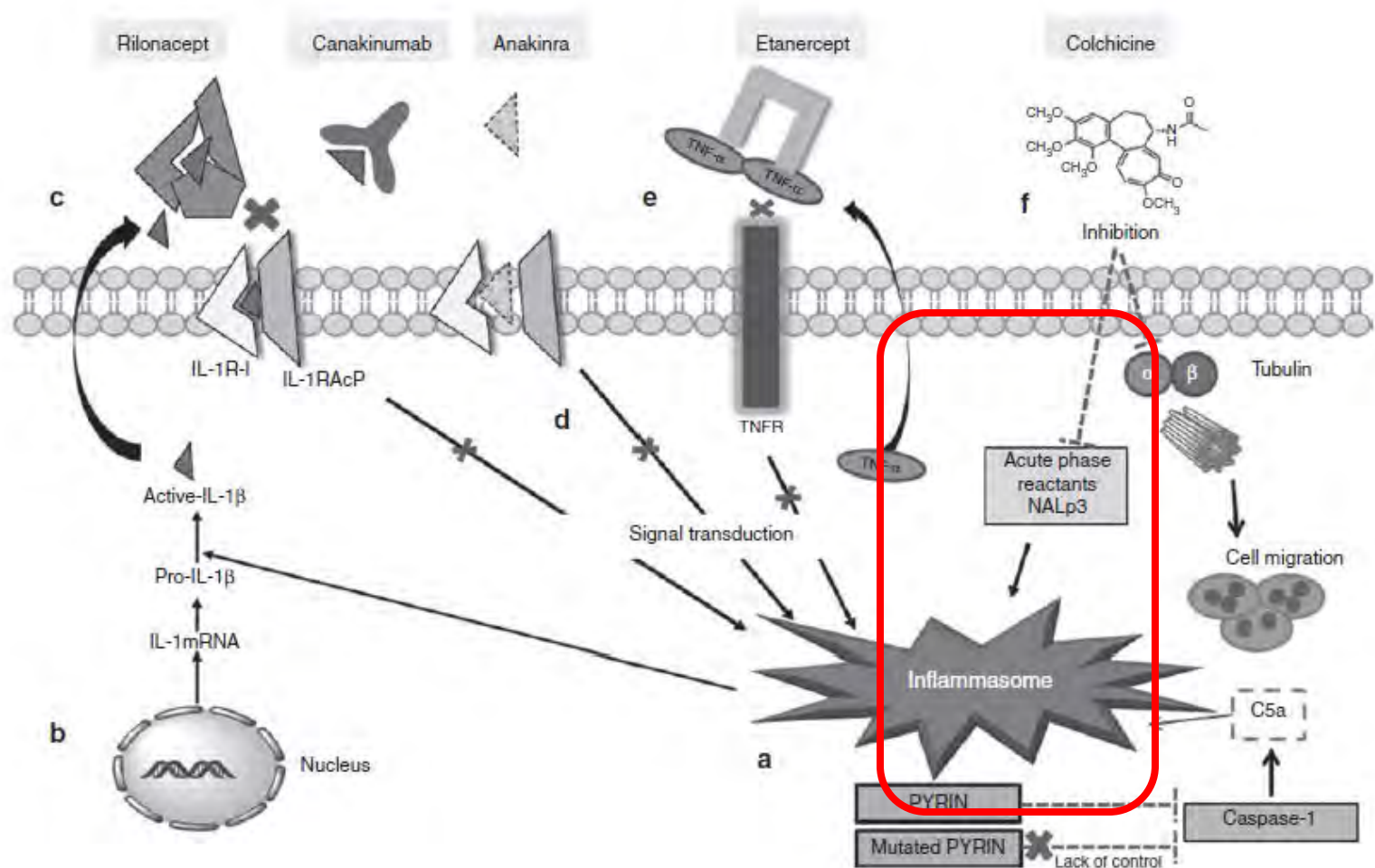


Shinar, Y. *et al. Ann. Rheum. Dis.* 71, 1599–1605 (2012).

La mutazione M694V è associata a fenotipo clinico grave, spesso colchicino-resistente e ad amiloidosi

Il ruolo della variante E148Q (esone2) è controverso

Trattamenti



2003: Dosaggio in età pediatrica: Ozkaya N. Clin Rheumatol 2003

Dose < 20 kg → 0,5 mg/die

Dose > 20 Kg → 1 mg/die

Se la risposta è insufficiente fino a 2 mg

- **2004: Dose singola o frazionata? Non c'è differenza negli effetti collaterali e nel numero di attacchi**
- **La dose che previene gli attacchi, previene l'amiloidosi!!!**

❖ **Interazione con:** eritromicina, claritromicina, cimetidina, sinvastatina (sistema enzimatico epatico Cit. P450)

❖ **Effetti collaterali:**

- Gastrointestinali (20%):** nausea, vomito, dolore addominale e diarrea
- muscolari:** (iper-CK), rara rabdomiolisi
- neurologici:** paralisi ascendente, convulsioni..
- ematologici:** leucopenia, piastrinopenia..
- cutanei:** rash e alopecia..
- della sfera riproduttiva:** infertilità, azoospermia

PERCHE' IN PRIMA LINEA

- ❖ Nel 64% dei pz completa remissione
- ❖ Riduce il numero degli attacchi nel 36% dei casi
- ❖ Impedisce lo sviluppo o la progressione dell'amiloidosi
- ❖ Normale crescita, sviluppo e fertilità

Zemer D. Arthritis Rheum 1991

Nell'amiloidosi è efficace se:

- Il rene non è danneggiato
- I depositi di amiloide sono limitati
- Non c'è sindrome nefrosica
- Non è efficace nell'amiloidosi da altra patologia

Unverdi S. et al. Ren Fail 2013

Ma.....

- **Table 4 Reasons for using IL-1-targeting agents in FMF**

-
-
-

Reason	Reference
Poor control of FMF disease activity during colchicine treatment	71
Elevated SAA levels and/or renal complications during colchicine treatment	78
Severe side effects by using colchicine	79
FMF associated with vasculitis	44

008

FMF, familial Mediterranean fever; SAA, serum amyloid A.

Anakinra utilizzato con successo per la prima volta FMF:

2006: 1 pz adulto

2007: 1 bambino

Attualmente almeno 30 pz trattati:

- Mutazione M694V, fenotipo clinico grave, alto rischio di amiloidosi
- Dosaggio: 1-2 mg/Kg/die (bambini), 100 mg/die, 100-200 mg/die 2-3 volte a settimana, a richiesta.
- Il trattamento associato con colchicina andrebbe riservato ai pz ad alto rischio di amiloidosi.

Canakinumab utilizzato con successo per la prima volta in pz FMF:

2011: 2 bambini

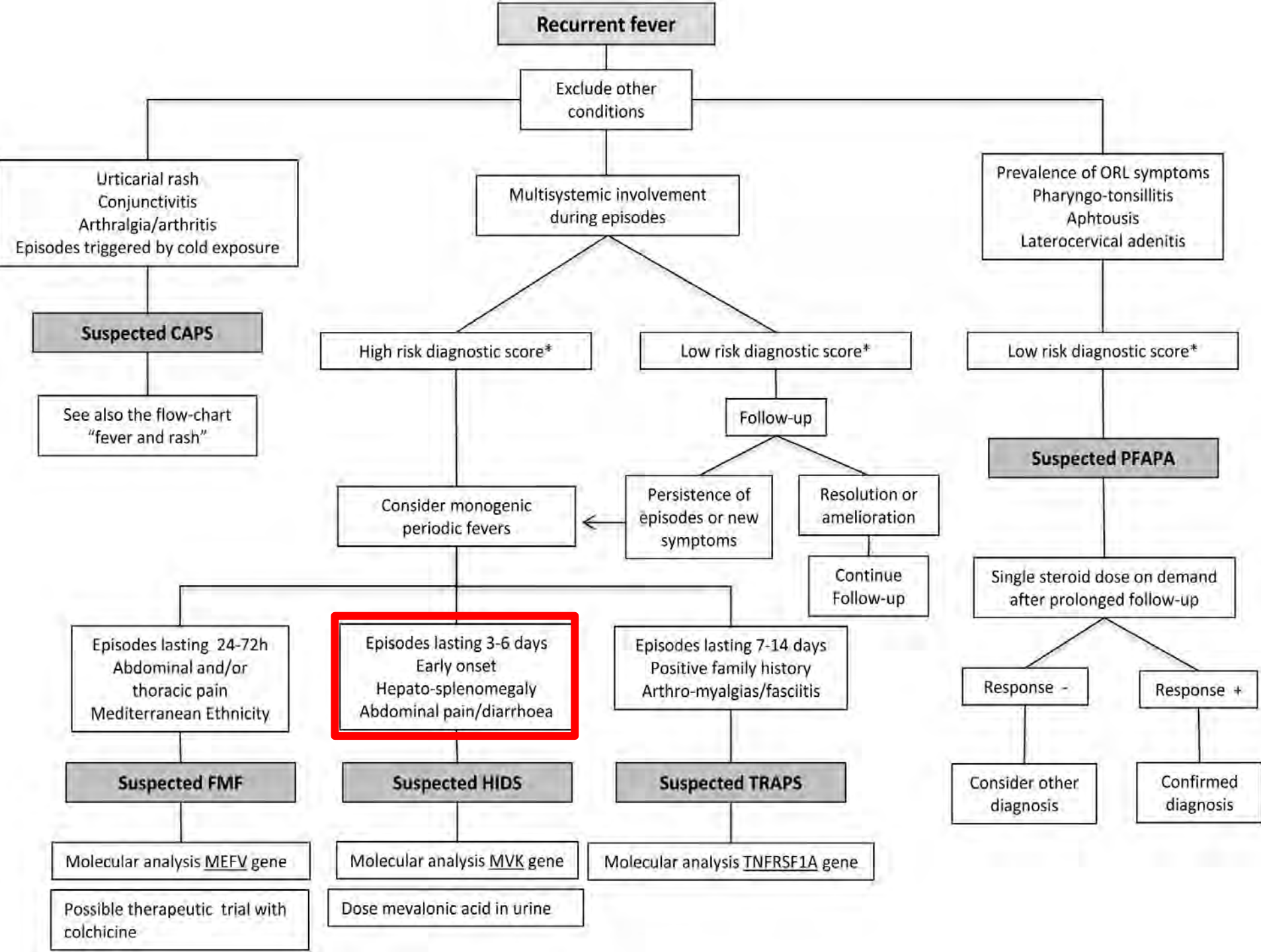
Successivamente una donna di 25 anni e una ragazza di 14 anni.

Abs: 10 pz, 7 pz

Buona risposta clinica e di laboratorio, nessun effetto collaterale

Vincenzo.....

- ❑ Nessun problema fino all'età di 12 aa: trauma contusivo al ginocchio sinistro
- ❑ Ricovero ospedaliero: indici di flogosi aumentati, ecografia ginocchio: versamento, TAC ginocchio: sinovite per cui inizia terapia steroidea, poco efficace.
- ❑ Infiltrazione con Triamcinolone, FANS , ma periodiche recidive
- ❑ A 14 aa dolore al rachide con rigidità, B27+, RMN sacroiliache:neg. Inizia salazopirina.
- ❑ In remissione a 18 aa episodi di febbre elevata, mensili (?), recidiva ginocchia, PDN e MTX
- ❑ Dolore testicolare.....



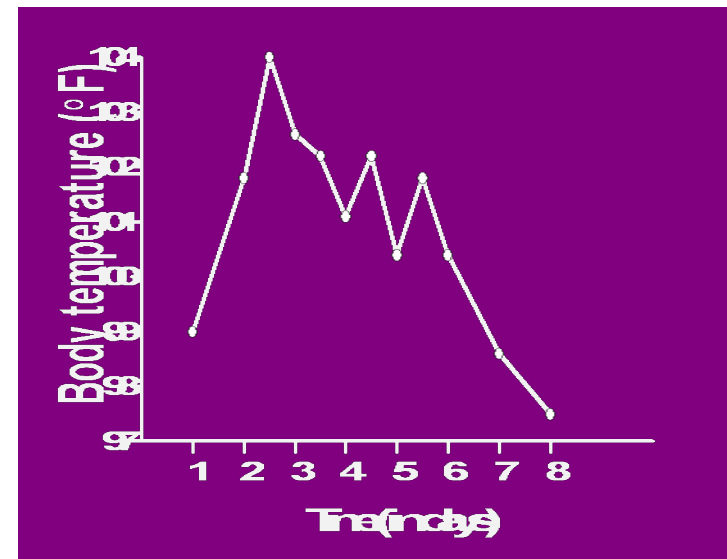
Sindrome da Iper IgD (HIDS)



- M=F
- Autosomoca recessiva
- Esordio: <12 mesi
- Episodi febbrili (durata: 3-7 gg/ 4-6 sett.)
- Segni e sintomi: brividi, artralgie, ulcere aftose, lesioni cutanee, diarrea, vomito, dolore addominale, linfoadenopatia, cefalea
- Assente risposta a antibiotici
- Prognosi buona: riduzione degli attacchi con l'età, rara amiloidosi



MVK/mevalonate kinase



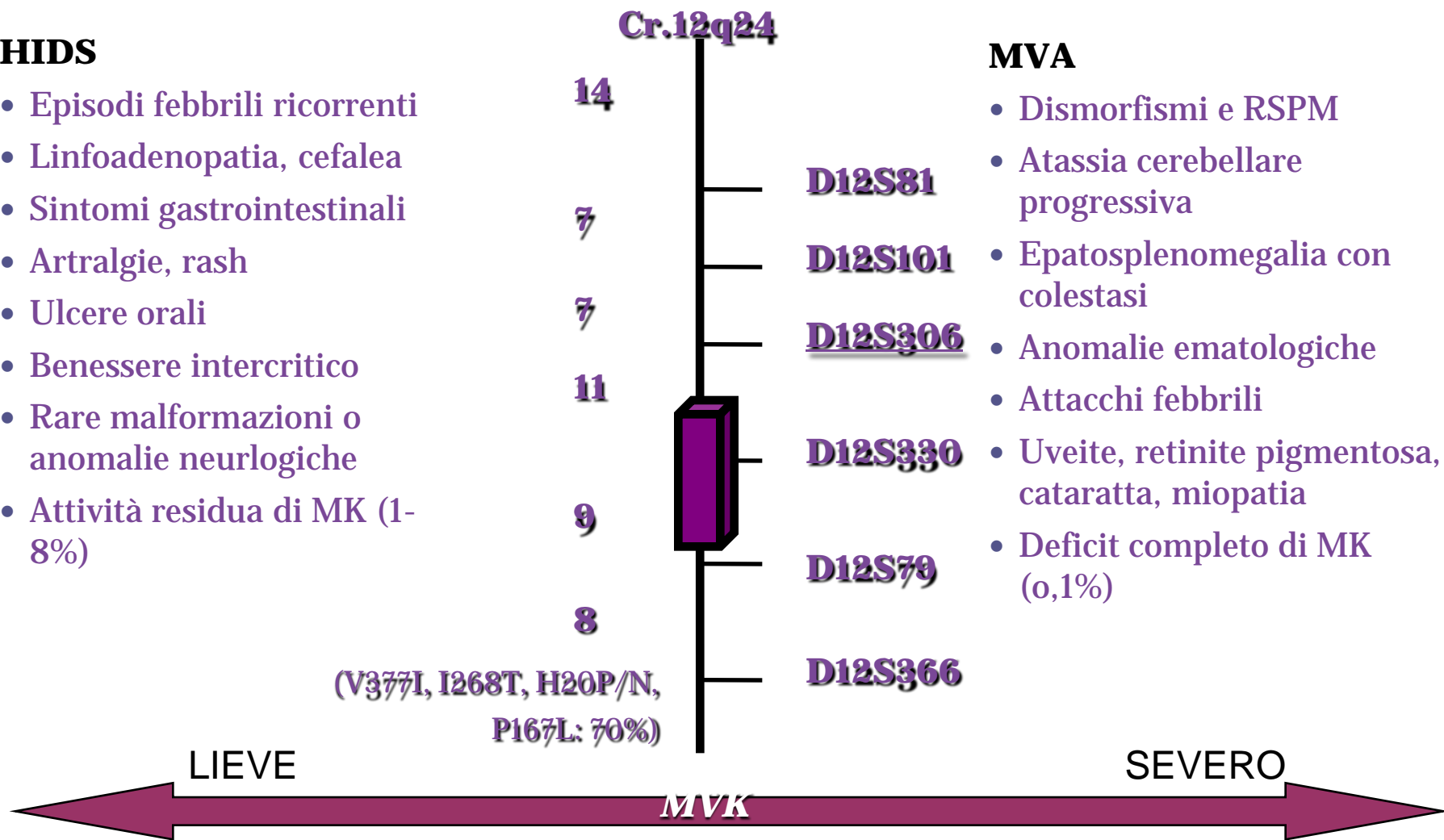
...dalla HIDS alla Mevalonico aciduria

HIDS

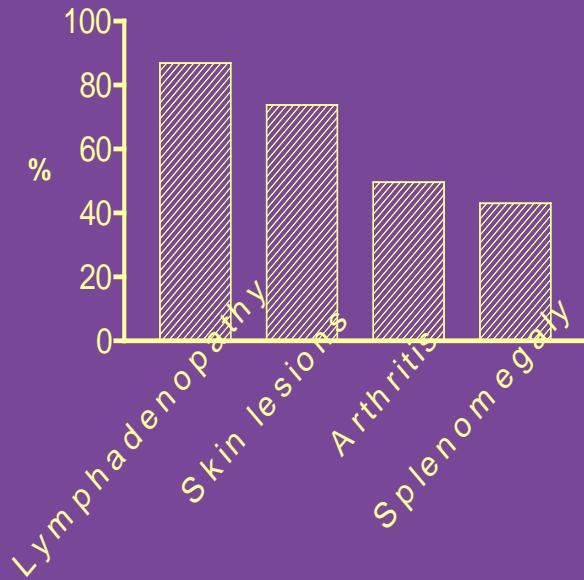
- Episodi febbrili ricorrenti
- Linfadenopatia, cefalea
- Sintomi gastrointestinali
- Artralgie, rash
- Ulcere orali
- Benessere intercritico
- Rare malformazioni o anomalie neurologiche
- Attività residua di MK (1-8%)

MVA

- Dismorfismi e RSPM
- Atassia cerebellare progressiva
- Epatosplenomegalia con colestasi
- Anomalie ematologiche
- Attacchi febbrili
- Uveite, retinite pigmentosa, cataratta, miopia
- Deficit completo di MK (0,1%)



Possibile efficacia:



L'attacco puo' essere scatenato da vaccinazioni, infezioni virali, traumi, interventi chirurgici o stress. Le lesioni cutanee e le artriti possono persistere dopo la defervescenza

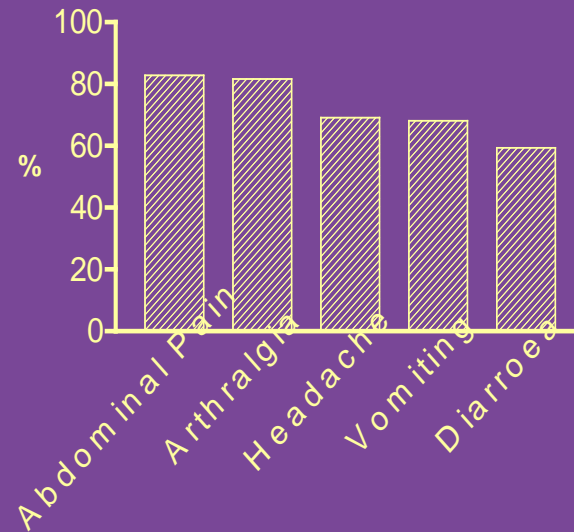
HMG CoA inhibitors?

Leukotriene inhibitors?

Etanercept

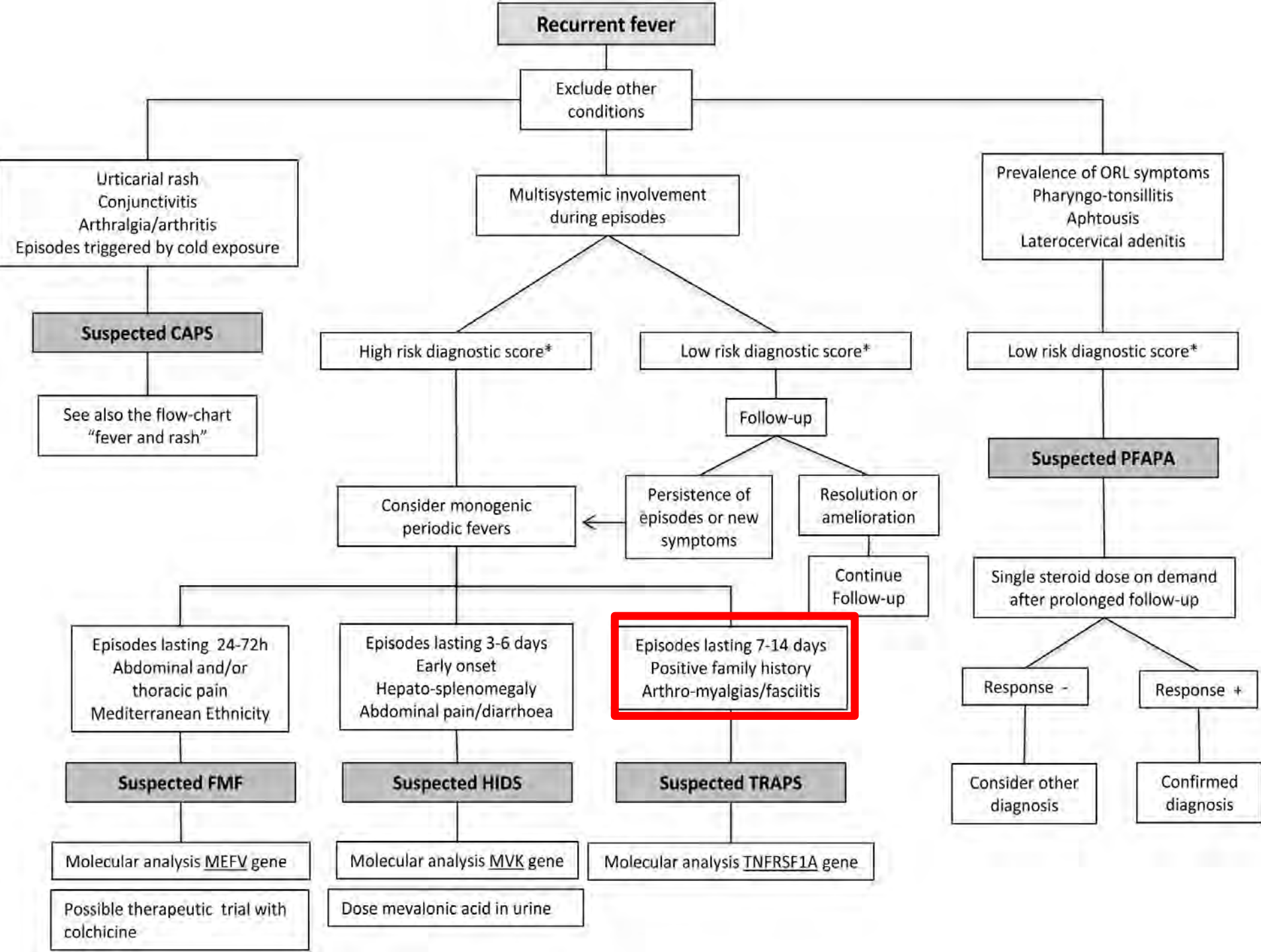
Anakinra

Canakinumab



Rosa.....

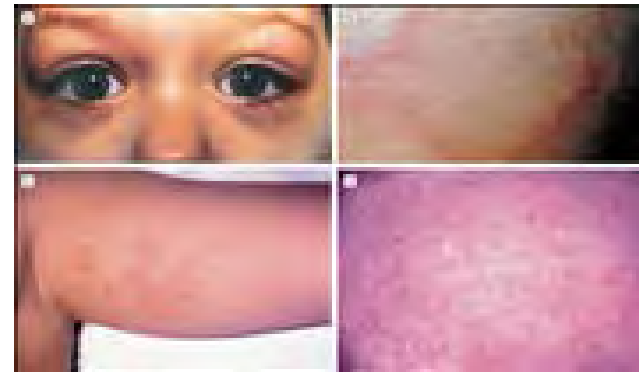
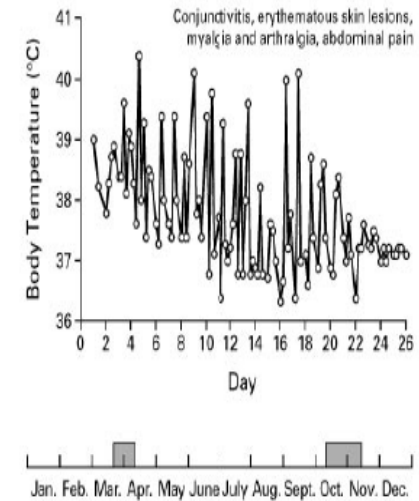
- ❑ primo anno di vita episodi recidivanti di vomito e diarrea, che hanno richiesto ricovero ospedaliero.
- ❑ Dal 2000 comparsa di aftosi orale ed episodi febbrili associati ad artralgie con indici di flogosi aumentati.
- ❑ Nel 2003 comparsa di artrite al gomito destro interpretata come traumatica.
- ❑ Nel 2006 nuovo episodio di tumefazione del polso sinistro.
- ❑ Ad Aprile 2009 la ragazza ci viene inviata con il sospetto di **AI**G.....



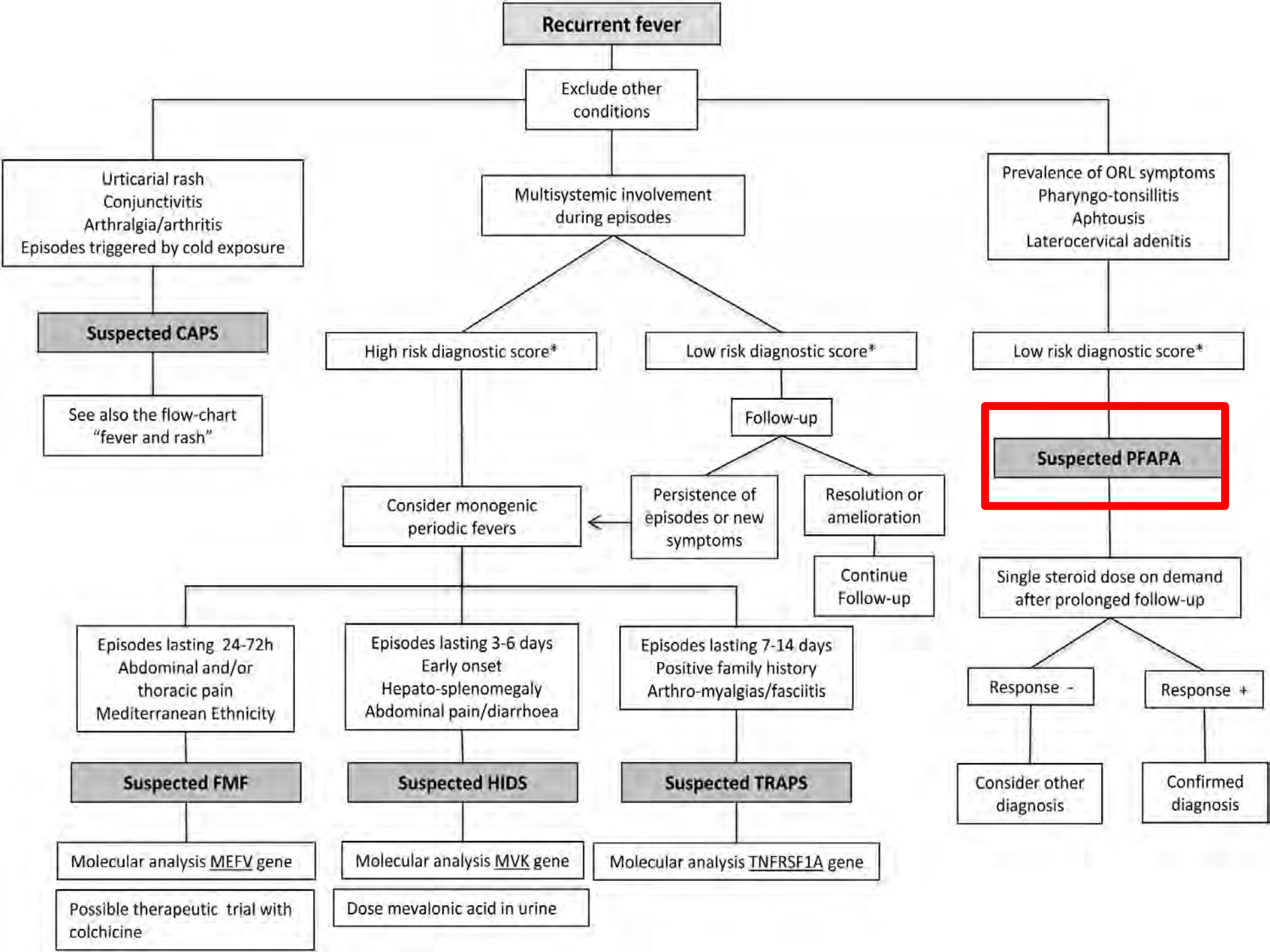
FEBBRE ASSOCIATA AL RECETTORE DEL TNF (TRAPS)

- FEBBRE ondulante (episodi di lunga durata: 7-20gg, 2-6 episodi/anno)
- MIALGIE INTENSE, i
- FASCITE MONOCITICA
- LESIONI CUTANEE DOLENTI
- DOLORI ADDOMINALI
- DOLORE TORACICO
- DOLORE SCROTALE
- CONGIUNTIVITE E/O EDEMA PERIORBITARIO
- ARTRALGIE/ARTRITE

- Esordio nei primi anni di vita (età media 3 aa, range 1m-53aa)
Febbre talora assente nell'adulto



❖ L'AMILOIDOSI E' UNA COMPLICANZA TARDIVA PRESENTE NEL 25% DELLE FAMIGLIE (mutazioni ad alta penetranza a carico del gene *TNFRSF1A*)



Periodicità 21-36 giorni
Tipicamente
1 EPISODIO AL MESE

Periodic

Fever

Aphthous stomatitis

Pharyngitis

Adenitis

Criteria 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 staturale-ponderale e normale sviluppo psico-fisico

* Possibile esordio anche in età adulta

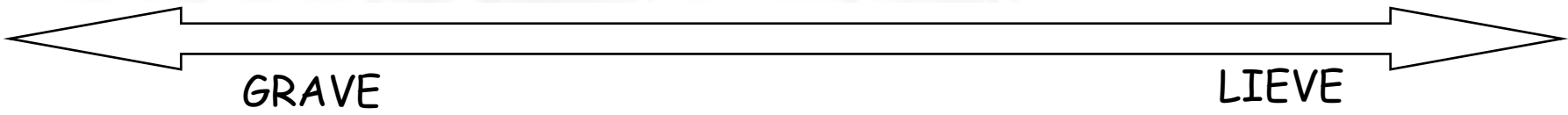
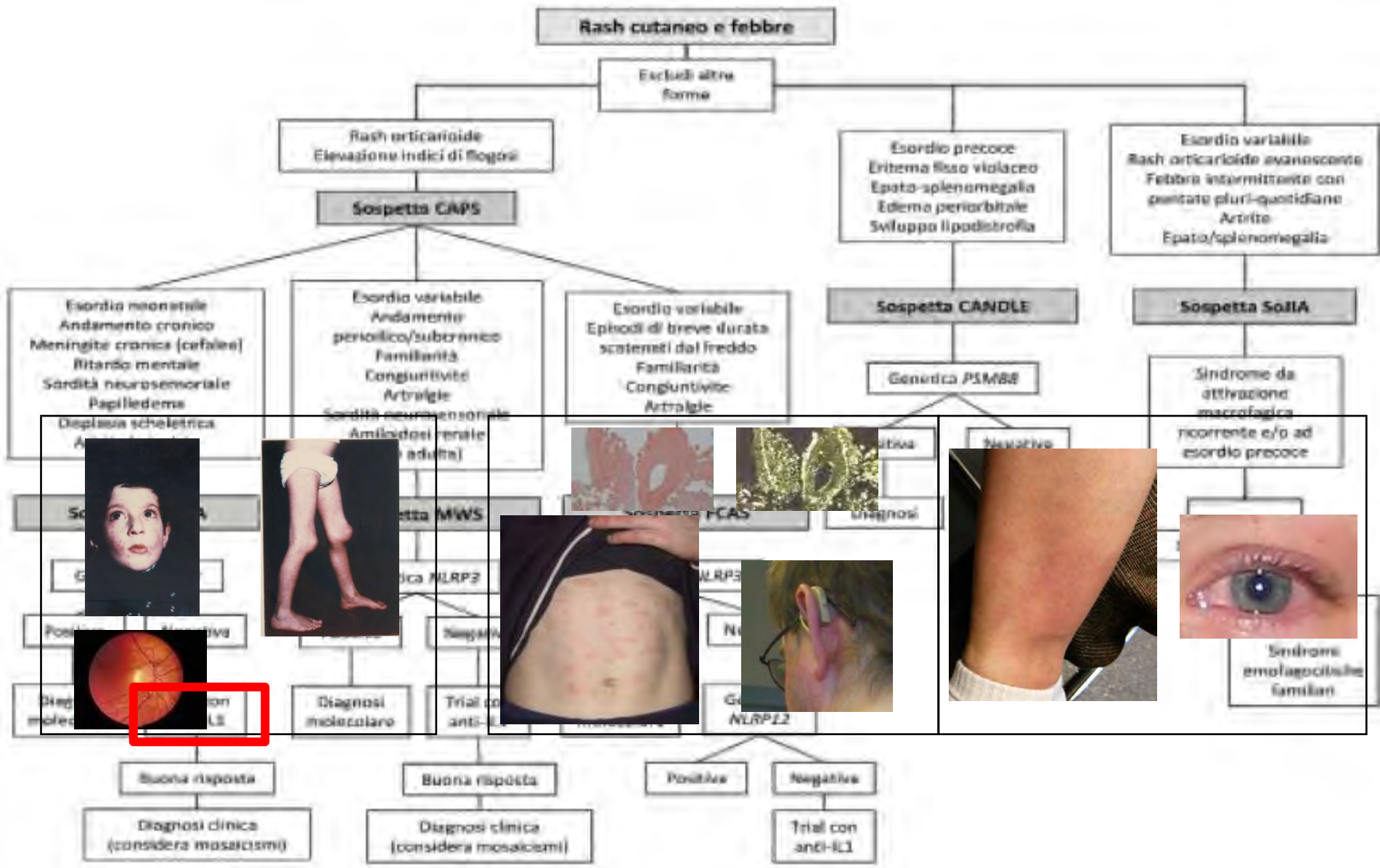
SINTOMI ASSOCIATI

- Febbre $>38^{\circ}\text{C}$
(3-6 gg, remissione spontanea)
- Linfadenite cervicale (88%)
- Faringite (72%)
- Stomatite aftosa (60%)
- Cefalea (60%)
- Dolore addominale (29%)
- Dolore articolare con (14,5
- Nausea (28%)
- Diarrea (16%)
- Rash (9%)

Steroide in mono-somministrazione in 1[^] giornata

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

Sfebbramento dopo 3-6 h, può essere necessario ripetere la dose, possono ravvicinarsi gli episodi



Vincenzo.....

- ❑ Nessun problema fino all'età di 2 aa: febbre senza localizzazione di durata variabile da poche ore ad alcuni giorni (TC 39-40°C), orticaria non responsiva ad antistaminici o steroidi, artralgie.
- ❑ A 3 aa 6/12 diagnosi molecolare FFFM: neg.
- ❑ Fino a 5 aa riduzione della frequenza.
- ❑ A 5 aa 3/12 ripresa degli episodi a cadenza ravvicinata, TC max 38°C, orticaria intensa, iniezione congiuntivale, astenia, cefalea, artralgie. PCR e GB aumentati

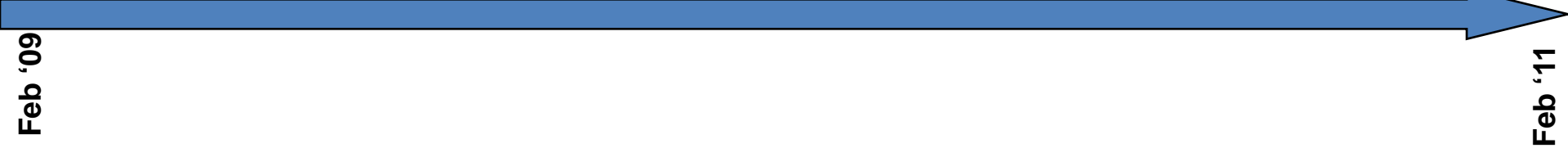
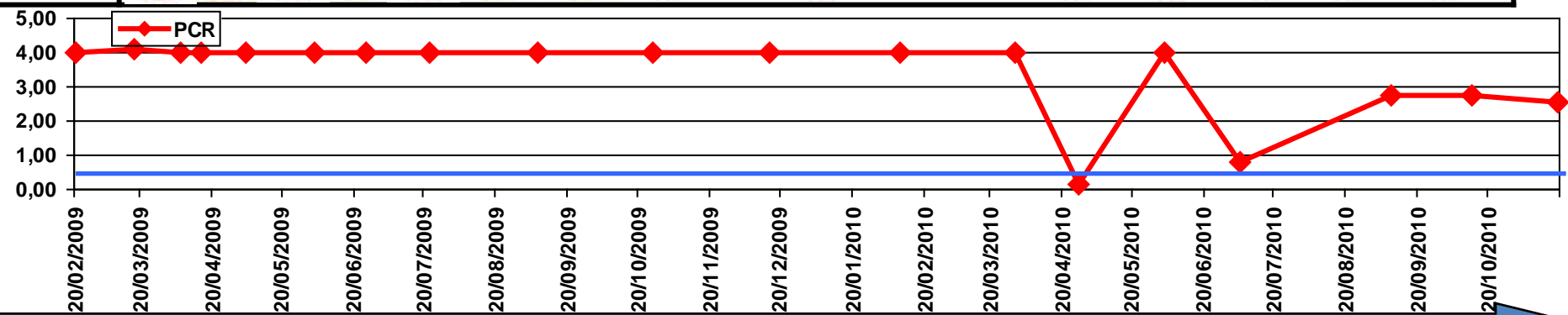
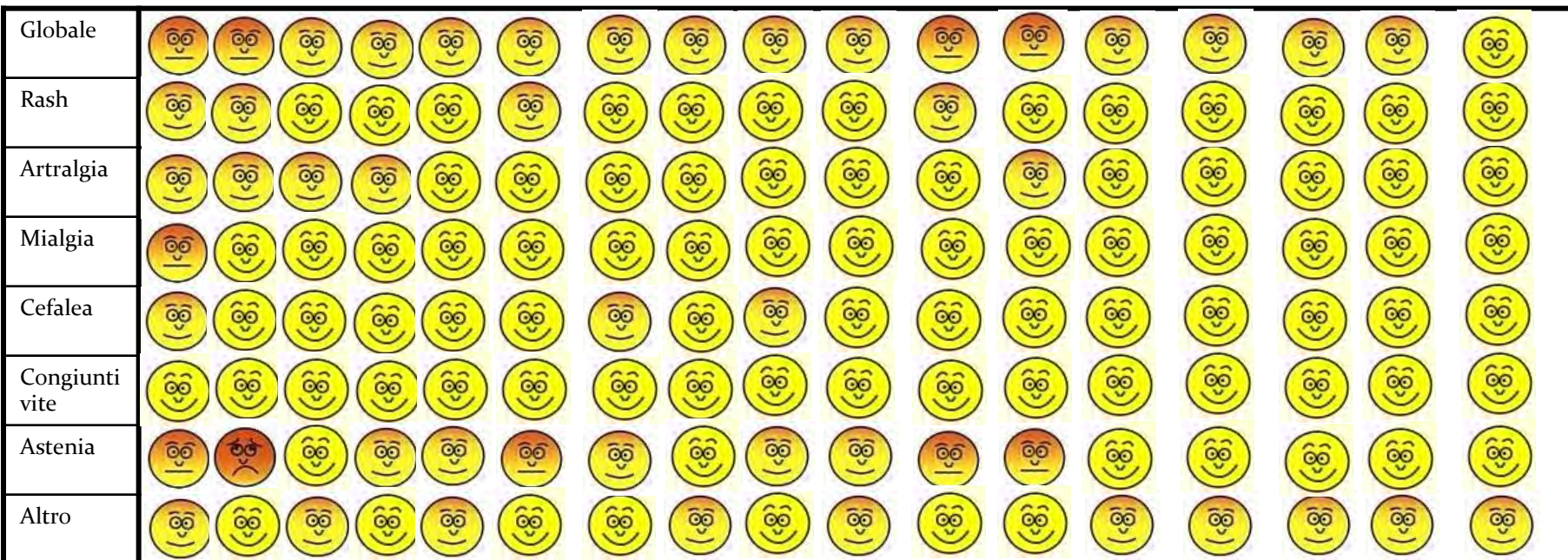
MUCKLE-WELLS SYNDROME (MWS)

- ❑ **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,
artromialgie e/o artrite**

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

Terapia anti IL1 β



Feb '09

Feb '11

Tab. III. Diagnosi differenziale nel bambino con artrite cronica o ricorrente.

Artrite monoarticolare	Artrite settica Artrite reattiva AIG monoarticolare Artrite tubercolare Artrite da emofilia Artrite da corpo estraneo Malformazioni vascolari Artrite post-traumatica Malattie neoplastiche (LLA, neuroblastoma) Sinovite villo-nodulare
Artrite oligo/ poliarticolare	AIG oligo e poliarticolare Artrite nella M. Lyme Artrite reattiva Malattie infiammatorie intestinali Malattie metaboliche da accumulo Malattie del connettivo (LES, Dermatomiosite) Sindrome PAPA Sindrome di Blau Febbri periodiche monogeniche (FMF, TRAPS, HIDS)

Caterina.....

- ❑ Nessun apparente problema fino all'età di 11 mesi: febbre e artrite, terapia con ASA e PDN.
- ❑ Lesioni cutanee papulari agli arti inferiori
- ❑ Ipertransaminasemia persistente alla sospensione dell'ASA. Biopsia epatica: lesioni granulomatose. Biopsia cutanea: lesioni granulomatose.
- ❑ A 3 aa diagnosi di uveite.....

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

Quadro clinico

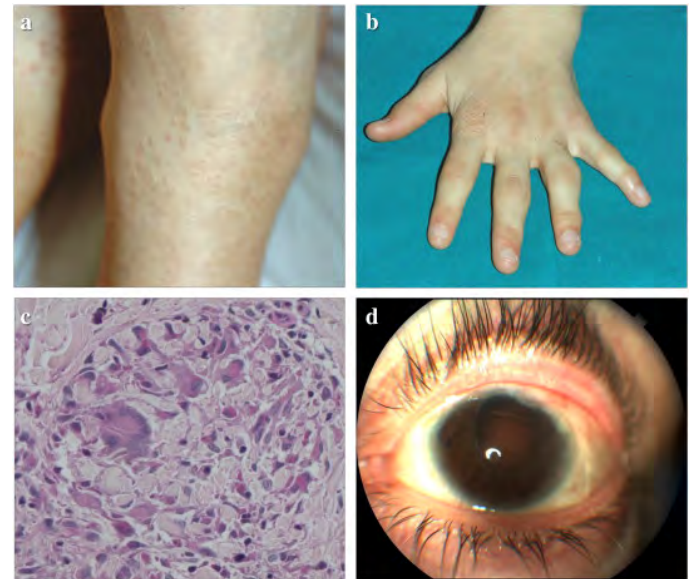
Artrite

Rash cutaneo: ittiosiforme, maculopapulare, orticarioide

Uveite

DD: AIG, artriti infettive

Terapia: steroidi, MTX, CS



PAPA Syndrome

- 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: prima decade con ARTRITE
pauciarticolare piogenica sterile**

Acne destruyente

Lesioni ulcerative agli arti inferiori

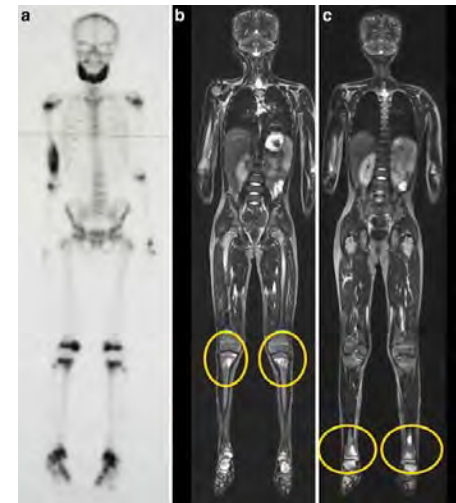
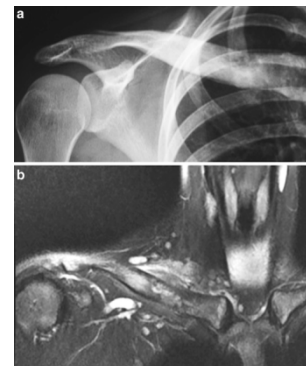
Ascessi sterili nei siti di iniezione



Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO)

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

Lesioni ossee multifocali ricorrenti
Prevalenti a carico di ossa lunghe (tibia, Clavicola)



Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA) Syndrome

- Autosomica recessiva
- Mutazione del gene IL1 RN che codifica per una proteina antagonista del recettore dell'IL-1 (antagonizza l'azione proinfiammatoria dell'IL-1)
- L'assenza di tale proteina determina un quadro di FLOGOSI CRONICA

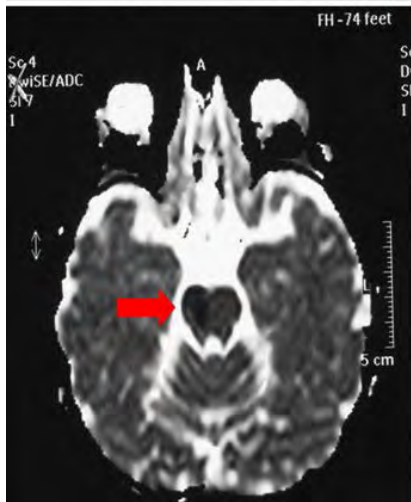
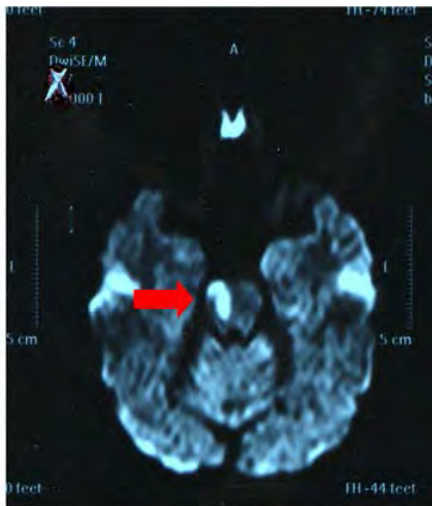
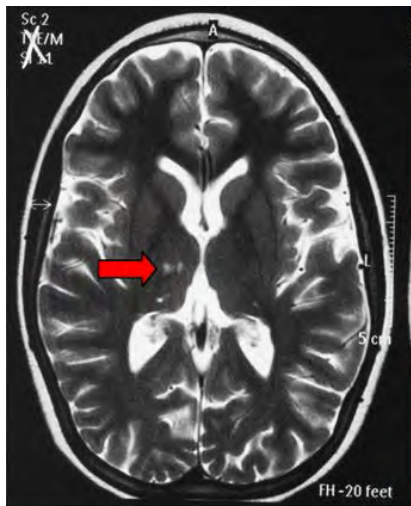
Osteomielite multifocale
Periostite
Pustolosi
Persistente aumento
degli indici di flogosi



Ear
Ass



athy
A2



.....e poi?????????

TO BE CONTINUED

T H E F I L M S



dhreumatologiapediatrica@gmail.com