

LE FEBBRI PERIODICHE

GIOVANNI ZULIANI

**U.O. MEDICINA INTERNA UNIVERSITARIA
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
ARCISPEDALE S. ANNA, FERRARA**



LA FEBBRI PERIODICHE

COSA E' UNA FEBBRE PERIODICA?

- E' UNA CONDIZIONE FEBBRILE A ESORDIO ACUTO CHE INSORGE SENZA SINTOMI DI INFEZIONE E SI RISOLVE SPONTANEAMENTE IN POCHI GIORNI.**
- GLI EPISODI SONO SEPARATI DA INTERVALLI DI TEMPO LIBERI REGOLARI, AL PUNTO CHE E' SPESSO POSSIBILE PREDIRRE CON APPROSSIMAZIONE LA DATA DELL'EPISODIO SUCCESSIVO.**
- NEL PERIODO INTER-CRITICO IL SOGGETTO (IL BAMBINO) GODE DI BUONA SALUTE.**

FEBBRI PERIODICHE

elementi clinici di sospetto

1. CARATTERISTICHE DELL'ACCESSO:

- **febbre elevata, spesso con brivido**
- **non segni di infezione**
- **mancata risposta agli antibiotici**
- **durata breve (salvo eccezioni)**

2. SINTOMATOLOGIA ASSOCIATA:

- **lesioni mucose/cutanee: afte, manifestazioni eritematose o simil-erisipeloidi**
- **dolore addominale**
- **scariche di feci poco formate**
- **dolori articolari**

FEBBRI PERIODICHE

elementi clinici di sospetto

3. CONDIZIONE DI BUONA SALUTE NEI PERIODI INTER-CRITICI con sviluppo normale

4. FAMILIARITA' ED ETNIA

- **la consanguineità dei genitori e la presenza di altri casi in famiglia possono indurre il sospetto di una forma autosomica recessiva**
- **l'etnia ebraica o mediterranea può orientare verso la Febbre Mediterranea Familiare**

PRINCIPALI FEBBRI PERIODICHE GENETICHE

Malattia	Gene	Cromosoma	Proteina
FMF	MEFV	16p 13	Pirina/ Marenostrina
IPER IGD (HIDS)	MVK	12q 24	Mevalonato chinasi
TRAPS	TNFRSF 1A	12p 13	Recettore 1 del TNF
FCU/FCAS	CIAS1/NALP3/P YPAF1	1q 44	Criopirina
MWS	CIAS1/NALP3/P YPAF1	1q 44	Criopirina
CINCA/NOMID	CIAS1/NALP3/P YPAF1	1q 44	Criopirina
NEUTROPENIA CICLICA	ELA2	19p 13	Elastasi leucocitaria

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

(FMF)

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

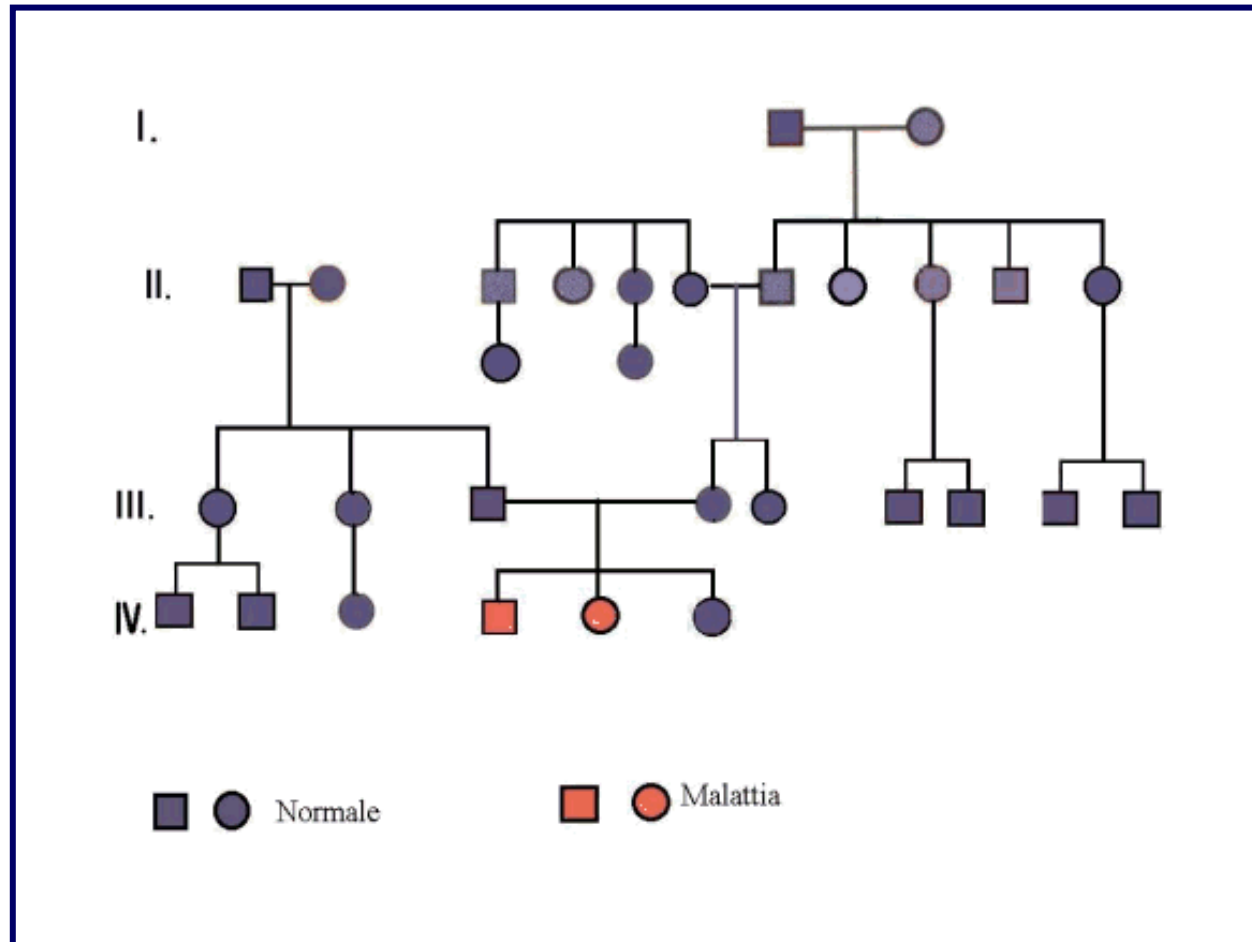
La Febbre Mediterranea Familiare è una malattia genetica ereditata con modalità ***autosomica recessiva***.

Il gene è stato localizzato sul ***cromosoma 16*** e clonato; sono state riconosciute più di 30 mutazioni, le più frequenti sono la M694V e la V726A.

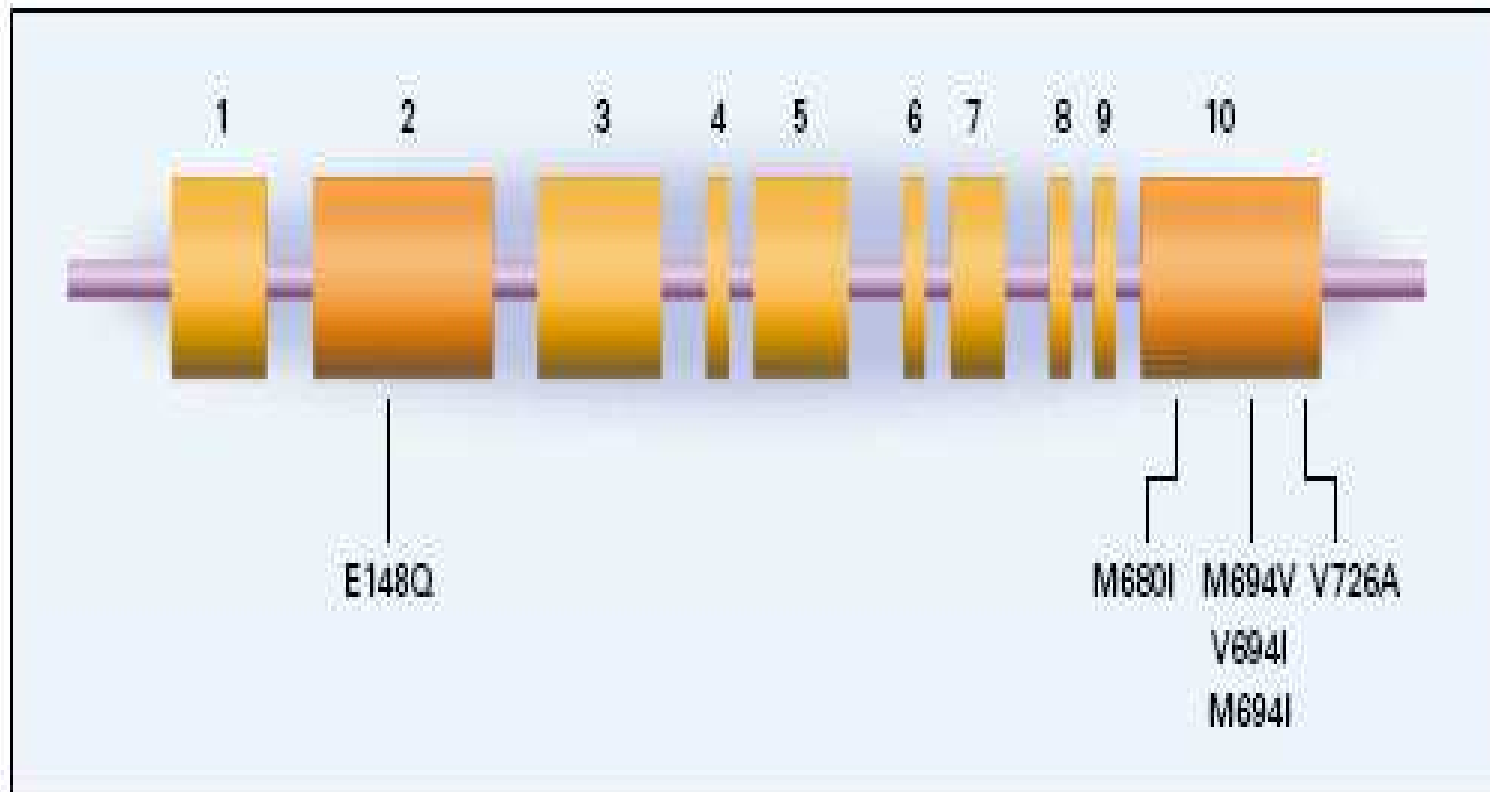
Il gene codifica per la ***Pirina/Marenostrina***, proteina la cui funzione non è stata ancora del tutto chiarita.

L'esordio della malattia avviene di solito prima dei vent'anni di età.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Patogenesi. L'identificazione del gene responsabile (MEFV) e in parte, della funzione del suo prodotto, la **Pirina/Marenostrina (PM)** ha contribuito alla comprensione della patogenesi della FMF.

La PM è una proteina di 781 aminoacidi. La funzione sembra quella di “down-regulator” dei mediatori dell'infiammazione. A supporto di ciò, la PM **è espressa solo dai neutrofili maturi**, la popolazione cellulare più numerosa nei processi infiammatori acuti.

PM viene espressa unicamente durante l'attivazione acuta dei neutrofili maturi. La mancanza di espressione della PM a livello delle cellule sinoviali o peritoneali suggerisce che essa non esercita il suo effetto con modalità tessuto-specifica.

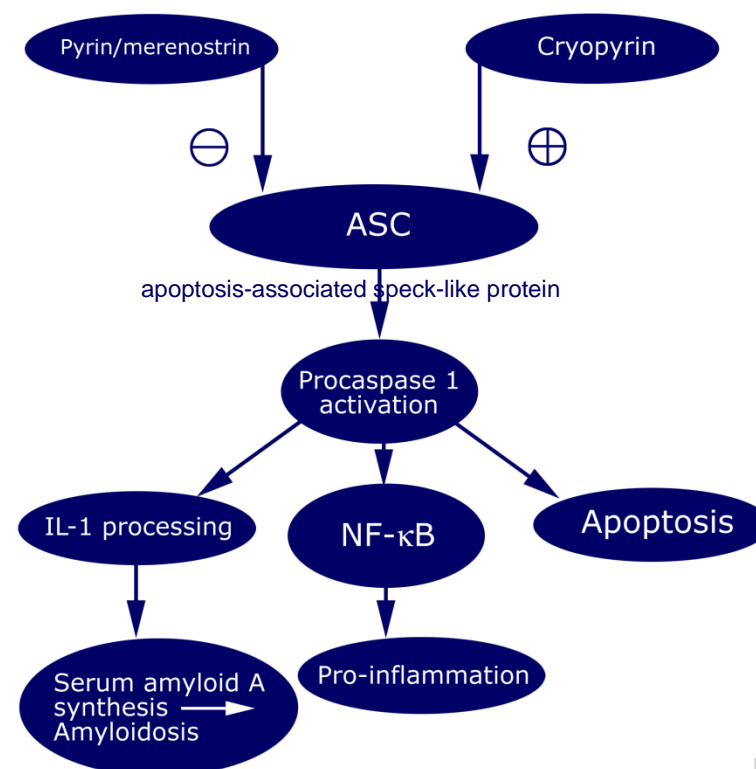
Una mutazione a carico della PM comporterebbe una attivazione incontrollata e migrazione dei neutrofili verso le sierose.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

La PM fa parte dell' ***Inflammosoma***, sistema in cui interagiscono diverse proteine. Dall'interazione di tali proteine si ha induzione all'autocatalisi della procaspasi-1 in ***caspasi-1***, con la conseguente attivazione della ***INTERLEUCHINA 1-β***.

La PM sembra avere un ruolo di controllo negativo sulla sintesi dell'interleuchina 1-β, inibendo l'autocatalisi della pro-caspasi-1.

Un qualsiasi stimolo flogistico in grado di dare inizio alla cascata pro-infiammatoria (attivazione dell'inflammosoma con produzione dell'IL-β) può rappresentare l'evento scatenante della crisi.



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

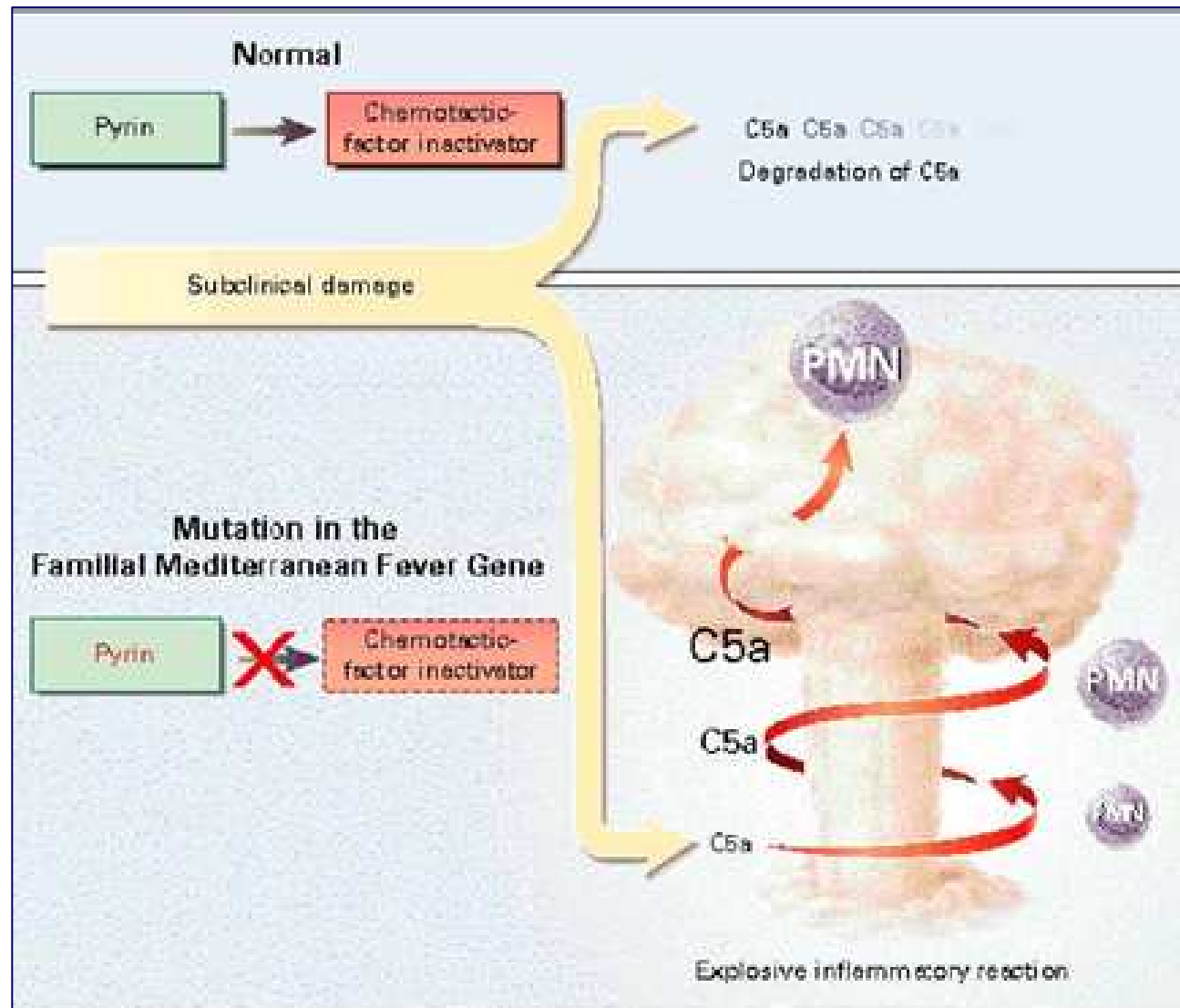




Figure 3. Historical spread of FMF-related mutations appears to have taken M694V from the eastern Mediterranean first to Spain and then to north Africa with the Sephardic Jewish expulsion. The mutation also reached Turkey, Iraq, and Armenia. V726A spread to some of the same populations and to the Ashkenazi Jewish population of eastern Europe. It also remained in the Druze population of the Mideast. The apparent independent success of at least two founder effects, each more than two millennia old, suggests that carrier status for FMF may have conferred a heightened resistance to an eastern Mediterranean pathogen not yet identified.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Esordio. I primi sintomi compaiono entro i primi 10 anni nel 50% circa dei casi, *mentre il 5% dei pazienti sviluppa la malattia dopo il trentesimo anno di età.*

Caratteristiche. La malattia si presenta sotto forma di attacchi ricorrenti. L'attacco tipico è caratterizzato da febbre e sierositi della durata variabile di 1-4 giorni e si risolve spontaneamente.

La frequenza degli attacchi può variare da uno a settimana fino a uno ogni 3-4 mesi o più. La severità e la frequenza degli attacchi, generalmente, decrescono con l'età.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

La febbre è presente nella quasi totalità degli attacchi (**97%**). La temperatura può raggiungere valori di 38-40°C; attacchi di media gravità sono caratterizzati da una temperatura inferiori.

Nel 20-30% dei pazienti la febbre è preceduta da **brivido**; la febbre generalmente dura dalle 12 alle 72 ore.

Raramente, può costituire l'unica manifestazione di FMF (nei bambini possono aversi brevi picchi di temperatura fino a 40°C senza altri sintomi e segni, della durata di poche ore).

Andamento temporale della febbre nella FMF



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Il ***dolore addominale*** è presente nel **95%** dei pazienti, nella metà dei casi come manifestazione di malattia. Il quadro clinico può simulare quello tipico di una peritonite:

- * addome teso, non trattabile
- * Blumberg positivo
- * peristalsi torpida
- * livelli idroaerei all'Rx dell'addome e/o piccola falda ascitica all'Eco.



Alcuni pazienti presentano stipsi, mentre nei bambini è molto più comune la diarrea.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Generalmente il ***dolore addominale precede la febbre di poche ore*** e persiste per 1-2 giorni dopo la sua scomparsa. Può essere localizzato (epigastrio, ipocondrio, fossa iliaca destra) e poi diffuso oppure essere diffuso fin dall'inizio. Può rimanere localizzato e simulare una ***Appendicite*** o una ***Colecistite***. Più raramente è interessato il peritoneo posteriore, mimando una ***Colica Renale*** o una ***Malattia Infiammatoria Pelvica acuta***.

NB: Il 30-40% dei pazienti va incontro ad interventi chirurgici (appendicectomia, colecistectomia, altro) che non risolvono la sintomatologia clinica.

Le peritoniti ricorrenti della FMF possono accompagnarsi alla formazione di aderenze.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

L'interessamento articolare è la 3° manifestazione clinica di FMF per frequenza (**75%**). Traumi lievi o sforzi fisici possono precipitare gli attacchi. Clinicamente si distinguono 4 forme:

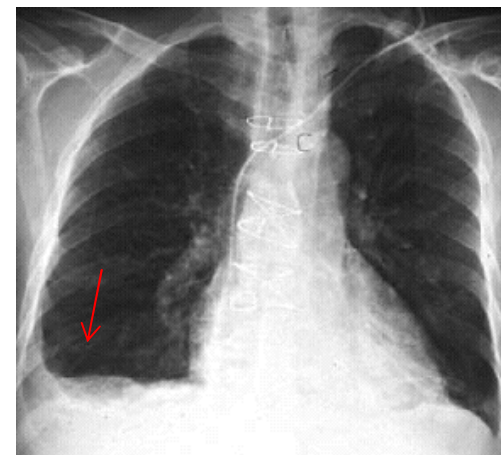
- ***artralgie transitorie o abortive***
- ***mono-oligo artriti acute (95%)***: gli attacchi di breve durata iniziano all'improvviso senza prodromi e colpiscono le grandi articolazioni degli arti inferiori (anca, ginocchio, caviglia) o degli arti superiori (polsi). I sintomi raggiungono il picco di intensità nel giro di 24-48 ore; il quadro si risolve senza esiti.
- ***artriti protratte*** iniziano nel corso di un attacco acuto, ma si protraggono oltre la durata dello stesso (per definizione più di 1 settimana); quindi il quadro si risolve senza esiti.
- ***artriti croniche distruttive (2-5%)***: le articolazioni più colpite sono le anche e le ginocchia; i sintomi possono durare oltre un mese; il danno prodotto è permanente.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Il dolore toracico da interessamento pleurico è un'altra frequente manifestazione della FMF **(45%)**.

Presenta le caratteristiche di una pleurite acuta monolaterale a insorgenza improvvisa e rapida risoluzione (le pleuriti da piogeni durano più a lungo):

- dolore trafittivo che aumenta con l'inspirazione profonda
- riduzione di suono chiaro polmonare
- piccola quota di essudato con oblitterazione del seno costofrenico



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Le manifestazioni cutanee, erisipela-like, (7-40%) sono rappresentate da:

- lesioni del diametro fino a 10-15 cm
- eritematose, calde, rilevate, molli alla palpazione
- localizzate tra l'anca e il ginocchio sulla superficie anteriore della gamba o sul dorso del piede
- hanno breve durata



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Le mialgie in corso di FMF possono presentarsi con 3 aspetti differenti:

- ***spontanee***
- ***indotte dallo sforzo***
- ***mialgia febbrile protratta***

Le distinguono il grado di febbre, la severità del dolore e la durata.

La forma spontanea non si associa a febbre, è caratterizzata da dolore di lieve-moderata entità e una durata di poche ore.

Quella indotta dallo sforzo può essere accompagnata da febbre, produrre dolore intenso e durare da 8 ore a 3 giorni.

La mialgia febbrile protratta si associa sempre a febbre elevata; il dolore è assai intenso e dura alcune settimane.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Esistono anche manifestazioni cliniche minori:

- orchite acuta (edema scrotale e dolore)
- meningite asettica (di Mollaret)
- retinopatia (con riscontro di corpi colloidali all'esame del fundus oculi)
- splenomegalia
- afte orali

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

L'unica grave **COMPLICANZA** a lungo termine della FMF è ***L'AMILOIDOSI.***

Colpisce prevalentemente ***i reni*** (proteinuria persistente o ingravescente fino alla sindrome nefrosica e all'insufficienza renale cronica), ma può interessare anche altri organi come ***intestino*** (diarrea e malassorbimento), ***milza e fegato*** (epatosplenomegalia), ***cuore e ghiandole endocrine.***

E' una ***Amiloidosi di tipo AA*** (amiloidosi infiammatoria / reattiva / secondaria da infiammazione cronica – vedi morbo di Crohn, TBC, tumori maligni, bronchiectasie, m. di Hodgkin).

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Associazione con altre malattie

In associazione con la FMF sono stati descritti numerosi tipi di vasculiti:

- Poliarterite Nodosa (PAN)
- Porpora di Henoch-Schoenlein
- Fibromialgia
- Morbo di Behçet
- diverse forme di Glomerulonefrite

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Diagnosi. Nonostante la clonazione del MEFV e la scoperta di oltre 30 mutazioni non disponiamo di un test accurato per la diagnosi di FMF, che rimane sostanzialmente clinica.

La diagnosi è facile in presenza di attacchi acuti tipici che si verificano in soggetti appartenenti a ceppi etnici notoriamente colpiti e con storia familiare positiva per FMF.

Diagnosi differenziale. Occorre escludere altre malattie febbrili come: ***l'appendicite acuta, la colecistite acuta, la chetoacidosi diabetica, l'occlusione intestinale, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, la porfiria*** ed altre patologie addominali. Anche alcune ***forme ereditarie di iperlipidemia*** possono simulare il quadro clinico della FMF (fenotipo I e V).

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Criteria diagnostici

Nel corso degli anni sono stati elaborati da diversi Autori dei criteri di supporto diagnostico. I criteri più recenti e più estesamente utilizzati, validati su una popolazione di controllo, sono quelli di Tel-Hashomer:

CRITERI MAGGIORI

- 1. Episodi ricorrenti di febbre e sierositi**
- 2. Amiloidosi di tipo AA, in assenza di patologie predisponenti**
- 3. Risposta alla Colchicina**

CRITERI MINORI

- 1. Episodi febbrili ricorrenti**
- 2. Eritema erysipela-like**
- 3. FMF in un parente di 1°**

- Diagnosi definitiva: 2 c. maggiori o 1 c. maggiore + 2 c. minori
- Diagnosi probabile: 1 c. maggiore + 1 c. minore

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Diagnosi genetica

La diagnosi genetica di FMF è positiva quando sono presenti 2 mutazioni nel locus del MEFV (***omozigosi oppure doppia eterozigosi***). E' negativa, invece, quando è presente 1 solo allele mutato; in tal caso il gene dovrebbe essere sequenziato interamente (compresi gli introni).

In presenza di 1 o nessuna mutazione, il test non inficia la diagnosi clinica, in quanto non si può escludere la presenza di mutazioni ancora sconosciute.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Esami di laboratorio

Non esistono test specifici per la diagnosi di FMF.

Durante l'attacco acuto si evidenziano un aumento degli indici di flogosi (***VES, PCR, SAA, fibrinogeno, ferritina, ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina***) e ***leucocitosi neutrofila*** (anche fino a 20.000 e più globuli bianchi/mm³) che si normalizzano con la risoluzione della sintomatologia.

I livelli plasmatici di Immunoglobuline possono essere > del limite superiore della norma durante gli attacchi. Alcuni ricercatori hanno riportato che le IgG, IgA, IgM e IgD sono normali negli intervalli liberi fra gli attacchi, anche se possono permanere elevati i livelli di IgA e di IgD.

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Esami strumentali

Gli esami strumentali più comunemente richiesti in pazienti con FMF, durante gli attacchi o nel corso del follow-up sono:

- **Rx diretta addome** (livelli idroaerei intestinali durante gli attacchi)
- **Eco addome** (quota di versamento libero endo-addominale durante gli attacchi)
- **Rx torace** (quota variabile di versamento pleurico, per lo più mono-laterale; slargamento dell'ombra cardiaca)
- **Rx articolazioni** (quadro di artrite acuta o cronica)
- **Ecografia renale** (reni di dimensioni globalmente aumentate in caso di infiltrazione amiloidotica)
- **Elettrocardiogramma** (alterazioni aspecifiche ed incostanti, possibili segni di pericardite, alterazioni della conduzione in caso di amiloidosi cardiaca)

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

Terapia. La **COLCHICINA** è il trattamento di scelta nei pazienti con FMF fin dai primi dati riportati da Goldfinger nel 1972.

Il farmaco agisce legandosi alla tubulina ed impedendone la polimerizzazione all'interno dei microtubuli citoplasmatici e nucleari, con conseguente deficit del trasporto intracellulare e della mitosi, ***riduzione dell'espressione di molecole di adesione e inibizione della chemiotassi nelle cellule polimorfonucleate.***

Raggiunge ***elevate concentrazioni all'interno dei neutrofili,*** e questa caratteristica la rende particolarmente utile nella FMF.

La colchicina determina, nei responders, una riduzione della frequenza, della intensità e della durata degli attacchi (risposta parziale) oppure la scomparsa completa dei sintomi (completa).



Caso 1

- Giovane uomo di 21 anni
- Giunge alla nostra osservazione per **febbre** trasferito dalla U.O di Urologia, dove era stato ricoverato per ectasia calico-pielica dx (riscontro accidentale durante indagini per incidente stradale)
- Il quadro urinario, imputabile a malattia del giunto pielo-ureterale, era stato trattato con posizionamento di stent.

Caso 1

- ANAMNESI: dall'età di 7 anni ricoveri ricorrenti per episodi di febbre elevata (39°C) della durata di 10-15 giorni per i quali erano stati eseguiti accertamenti microbiologici ed emato-immunologici, tutti negativi.
- Gli episodi sono caratterizzati da:
 - ***Incremento indici di flogosi***
 - ***Polisierosite***
 - ***Leucopenia***
 - ***Piastrinopenia***
- In uno dei ricoveri riscontro di elevati valori di IgD

Caso 1

- **TC addome:** versamenti sierosi ubiquitari addominali e toracici, linfadenomegalia retroperitoneale e marcata epatosplenomegalia
- Il quadro di versamento regrediva parzialmente dopo terapia con antibiotici a largo spettro e cortisonici
- **Rx torace e colonscopia:** negativi
- **Eco-cuore:** lieve insufficienza mitrotricuspidalica

Caso 1

- Ripetutamente valutato in ambiente urologico, allergo-immunologico, infettivologico ed internistico negli anni aveva ricevuto diverse diagnosi:
 - Sepsi
 - Pielonefrite ricorrente per malattia del giunto pielo-ureterale dx
 - Sindrome da Iper-IgD

Caso 1

- Le indagini genetiche per FMF (screening delle mutazioni note del gene MEFV) e per altre febbri ricorrenti (gene MVK per Iper-IgD e TNFRSF1A per TRAPS) sono risultate negative.

Caso 1

- Non viene posta diagnosi specifica di FMF o altra febbre periodica familiare nota.
- Viene comunque iniziata terapia empirica con **Colchicina** con riduzione della frequenza degli episodi febbrili.

Caso 2 – maggio

Giovane donna di 18 anni

Già valutata per episodi ricorrenti di ***dolore addominale prevalentemente epigastrico***, saltuariamente associata a vomito trattati con PPI con parziale beneficio.

EGDS: gastroduodenite e riscontro di **H. pylori**, eradicato con successo.

Caso 2 – gennaio

Persistono gli episodi di dolore addominale, ora associati a:

- ***Febbre***
- ***Leucocitosi neutrofila***
- ***Incremento degli indici di flogosi*** (PCR, VES) e della ***conta piastrinica***

Gli episodi hanno una durata di circa una settimana e recedono, indipendentemente dalla terapia medica.

Caso 2 – gennaio

Eco addome: Fegato, pancreas, milza, reni, colecisti e vie biliari nella norma; ***piccoli linfonodi di aspetto “reattivo”, il più grande di 12 mm di diametro.***

Numerose linfoadenomegalie di aspetto ovalare a verosimile genesi infiammatoria, diametro variabile tra 1 e 2 cm nei vari controlli, nella norma le anse intestinali per spessore di parete.

Diagnosi di **“Epigastralgia e vomito con pregressi segni di gastrite e duodenite. Sindrome ansiosa”**.

Caso 2 – maggio

Nel mese di maggio **APPENDICECTOMIA** in corso di nuovo episodio di dolore addominale acuto e febbre.



Caso 2 – settembre

Nuovo ricovero, questa volta in Ginecologia, per ***dolore addominale*** epi-mesogastrico irradiato ai quadranti inferiori associato a ***febbre e vomito***.

Eco apparato genito-urinario: *modesto versamento nello scavo del Douglas, milza ingrandita e linfadenomegalia mesenterica*”.

Sierologie virali, Porfirine urinarie ed Ac anti-Transglutaminasi negativi.

Profilo autoimmunitario nella norma. Transitorie modeste alterazioni della glicemia e degli indici di funzionalità epato-pancreatica (ALT, AST, amilasi).

Caso 2 – settembre

Colonscopia: negativa.

Videocapsula: minute erosioni dell'intestino tenue.

Eco cardiaca: minimo prolasso mitralico con minima insufficienza.

Trattata con Chinolonici : regressione della sintomatologia dopo circa 6 giorni (come in passato).

Eco addome di controllo: regressione della splenomegalia e del versamento addominale, persiste linfadenomegalia mesenteriale diffusa.

Caso 2 – settembre

Nel sospetto di sindrome autoinfiammatoria (**Febbre Mediterranea Familiare o TRAPS**) viene eseguito uno studio genetico: negativo per mutazioni note nei geni MEFV e TNFRSF1A

Viene iniziata terapia con **Colchicina** con riduzione della frequenza degli episodi dolorosi addominali.

Anche in assenza di mutazioni note viene posta la **diagnosi clinica di FMF** e continuata la terapia con colchicina

Le febbri periodiche familiari costituiscono una sfida per il pediatra e per il medico internista



SHAR PEI

Grazie per l'attenzione ...