



# **LE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE IN PEDIATRIA**

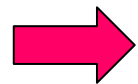
**Dott.ssa Sara Brachi**

**Scuola di Specializzazione in Pediatria**

**Università degli Studi di Ferrara**

## LE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

- Patologie su **base monogenica**, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria
- Nella maggior parte dei casi **esordio clinico precoce** (solitamente nei primi 10 anni di vita) ma non esclusivo dell'età pediatrica
- Sono patologie **molto rare**, pertanto il ritardo diagnostico è comune
- Essendo patologie ad **andamento cronico**, numerose di esse sono gravate da complicanze a lungo termine
- Esistono **farmaci** in grado di ottenere un buon controllo di malattia



**FONDAMENTALE E' LA DIAGNOSI PRECOCE**



# CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

## 1. **Febbri periodiche:**

FMF (Familial Mediterranean Fever)

TRAPS (TNFR-1 Associated Periodic Syndrome)

HIDS o Sindrome da IPER IgD

PFAPA (Periodic Fever Aphthous Stomatitis Pharyngitis Adenitis)

## 2. **Criopirinopatie:**

CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome)

MWS o S. di Muckle-Wells

FCAS (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

FCU (Familial Cold Urticaria)

## 3. **Malattie granulomatose:**

Blau Syndrome

## 4. **Disordini piogenici:**

PAPA Syndrome (Pyogenic sterile, arthritis, pyoderma gangrenosum, acne)

DIRA Syndrome (Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist)

Sindrome di Majeed

CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)



## **IL GRUPPO DELLE FEBBRI PERIODICHE È QUELLO DI MAGGIOR RISCONTRO IN CLINICA**

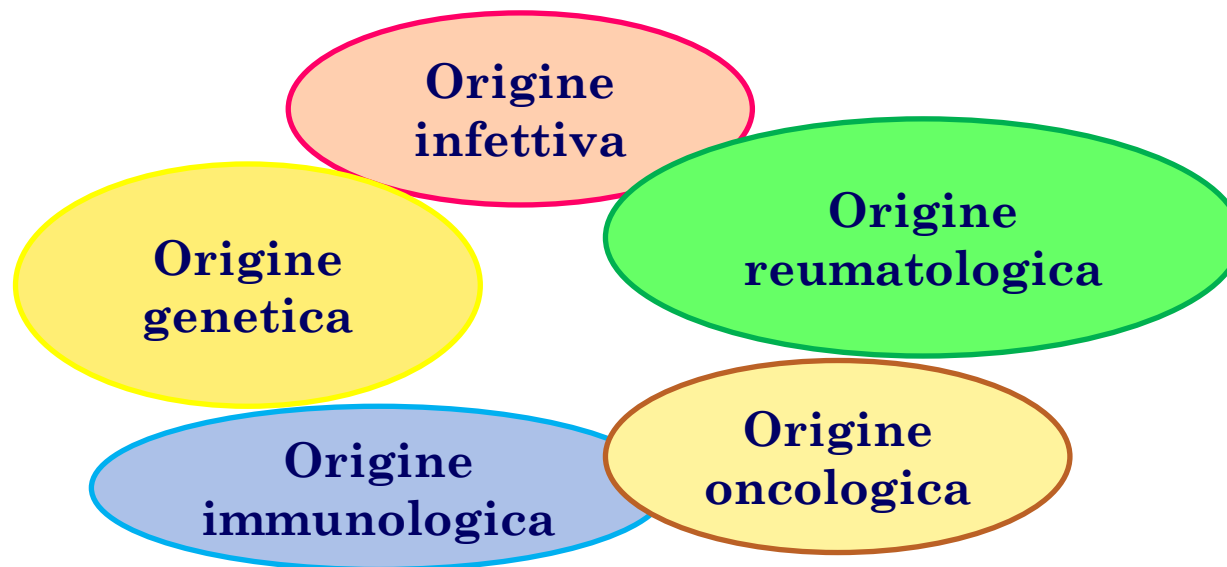


Con il termine “febbre periodica “ o “ricorrente” si intende una condizione caratterizzata dalla presenza di 3 o più episodi febbrili di origine sconosciuta che si presentano in un periodo di 6 mesi e che si verificano almeno ad una settimana di distanza l’uno dall’altro.

Si tratta di episodi periodici di infiammazione sistemica che si presenta con febbre, manifestazioni cliniche variabili ed aumento degli indici di flogosi.

Generalmente buona salute e normalizzazione degli indici di flogosi nei periodi intercritici

L'approccio al paziente con sindrome periodica è complesso, specialmente in età pediatrica, in quanto tale condizione può essere sostenuta da svariate patologie di origine:



# FEBBRE

**non documentata**  
**Non indici di flogosi**

**Febbre fittizia/  
psicogena**



**Approccio  
NPI**

**documentata**

**Infettiva**  
**Virus, batteri,  
miceti,  
parassiti**

**Non  
infettiva**



# FEBBRE RICORRENTE NON INFETTIVA

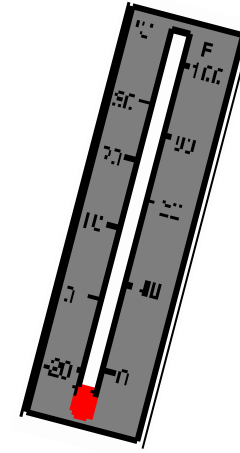
- **Sindromi autoinfiammatorie:**
  - FMF
  - Sindrome da iper-IgD
  - TRAPS
  - PFAPA**
  - Criopirinopatie
- **Difetti immunitari congeniti:**
  - Neutropenia ciclica
  - Immunodeficienze primitive
- **Malattie infiammatorie croniche:**
  - MICI (Crohn)
  - AIG sistemica
  - Malattia di Behçet
  - Lupus Eritematoso Sistemico
- **Neoplasie:**
  - Linfomi
  - Neuroblastoma
  - Leucemie



**PENSARE SEMPRE ANCHE ALLE  
MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE  
QUANDO  
CI TROVIAMO DI FRONTE AD UN  
BAMBINO CON INFEZIONI FEBBRILI RICORRENTI**



**P**eriodic  
**F**ever  
**A**phthous stomatitis  
**P**haryngitis  
**A**denitis



# EZIOLOGIA

Antibiotics response -

Adeno, HSV, EBV, CMV Ab ±

Infective ?



No ethnic background

Genetic ?

Positive familial history

## Autoinflammatory ?

‘During pFAPA attacks complement, IL-1 related and IFN-induced genes were significantly over expressed...our findings of marked induction of genes encoding innate immune molecules during pFAPA flares, taken together with the cardinal findings of oral and pharyngeal inflammation and cervical adenopathy, strongly suggest a microbial trigger, perhaps amplified in the susceptible host at a particulare stage of development’

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade

Stojanov<sup>1</sup>, Ivona Lapina<sup>2</sup>, Paja Chikara<sup>3</sup>, Henry Fisher<sup>4</sup>, Juan C. Salazar<sup>5</sup>, Thomas A. Ploubert<sup>6</sup>, Margaret K. Brown<sup>7</sup>, Kathryn M. Edwards<sup>8</sup>, Michael M. Ward<sup>9</sup>, Robert A. Gohari<sup>10</sup>, Hong-Wei Kuo<sup>11</sup>, Sarah M. Wood<sup>12</sup>, Beverly K. Barham<sup>13</sup>, Anne Jones<sup>14</sup>, Ivona Aksentijevic<sup>15</sup>, Barbara Goldbach-Mansky<sup>16</sup>, Balu Adirety<sup>17</sup>, Karyl S. Barron<sup>18</sup>, and Daniel L. Kastner<sup>19</sup>

<sup>1</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases and <sup>2</sup> St. University, <sup>3</sup> National Center of Laboratory Medicine, National Institute of Health, <sup>4</sup> Department of Pediatrics, <sup>5</sup> Department of Pediatrics, <sup>6</sup> Department of Pediatrics, <sup>7</sup> Department of Pediatrics, <sup>8</sup> Department of Pediatrics, <sup>9</sup> Department of Pediatrics, <sup>10</sup> Department of Pediatrics, <sup>11</sup> Department of Pediatrics, <sup>12</sup> Department of Pediatrics, <sup>13</sup> Department of Pediatrics, <sup>14</sup> Department of Pediatrics, <sup>15</sup> Department of Pediatrics, <sup>16</sup> Department of Pediatrics, <sup>17</sup> Department of Pediatrics, <sup>18</sup> Department of Pediatrics, <sup>19</sup> Department of Pediatrics

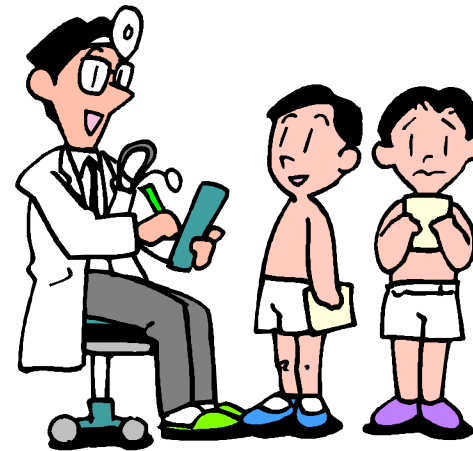
**Abstract**  
The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is the most common periodic fever of childhood. However, the pathogenesis is unclear. Using a systems biology approach we analyzed transcriptomes from PFAPA patients across genetic testing and clinical histories. PFAPA flares were associated with increased expression of genes encoding innate immune molecules during pFAPA flares, taken together with the cardinal findings of oral and pharyngeal inflammation and cervical adenopathy, strongly suggest a microbial trigger, perhaps amplified in the susceptible host at a particular stage of development.

**Introduction**  
The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is the most common periodic fever of childhood. However, the pathogenesis is unclear. Using a systems biology approach we analyzed transcriptomes from PFAPA patients across genetic testing and clinical histories. PFAPA flares were associated with increased expression of genes encoding innate immune molecules during pFAPA flares, taken together with the cardinal findings of oral and pharyngeal inflammation and cervical adenopathy, strongly suggest a microbial trigger, perhaps amplified in the susceptible host at a particular stage of development.

Stojanov et al “Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity on Th1 activation responsive to IL-1 blockade” PNAS 2011; 108:7148-53

# DIAGNOSI

- Diagnosi principalmente **clinica**
- Descritta per la prima volta nel 1987 da Marshall



# 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 staturale-ponderale e normale sviluppo psico-fisico


---

\* Possibile esordio anche in età adulta



# SINDROME PFAPA

Periodicità 21-36 giorni  
Tipicamente  
**1 EPISODIO AL MESE**

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

# LABORATORIO E PFAPA

## Laboratorio in corso di febbre:

Lieve leucocitosi neutrofila

PLT normali o lievemente aumentate

↑ PCR e VES

IgA, IgG, IgM, IgD normali o lieve ↑

↑ Sieroamiloide A

## Laboratorio nei periodi intercritici:

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



# TERAPIA

- **FANS**: scarsa risposta
- **STEROIDE per os**: diversi schemi terapeutici

## Steroide in mono-somministrazione in 1<sup>^</sup> giornata

- **Betametasona**: 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 staturale-ponderale e sviluppo cognitivo regolari**
- **Non gravata da complicanze a lungo termine (diversamente dalle febbri monogeniche)**

**OTTIMA!!!**



## RUOLO DELLA TONSILLECTOMIA

The Journal of Pediatrics, 2011 Jul; 159: 138-42 "Tonsillectomy in Children with Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome" . Garavello W, Pignataro L et al  
Conclusions: Surgery appears to be a possible option for management of PFAPA syndrome. Available evidence is limited, however, and the precise role of surgery remains to be clarified. We suggest considering this option when symptoms markedly interfere with the child's quality of life and medical treatment has failed.

Laryngorhinootologie, 2011 Oct; 90(10):609-16. Epub 2011 Jul 4. "Benefits and importance of tonsillectomy in children and youth with PFAPA syndrome." Ridder GJ, Onderka CE  
Conclusions: Tonsillectomy is an effective treatment option for the PFAPA syndrome. Contrary to a general indication the decision should be personalized considering the benefit vs. the risk of operation with the advice of an ENT specialist.

### 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

NB Tonsillectomia risolutiva nel 50-60% dei casi



# PFAPA in età adulta

## Studi:

Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008; 10:358–360.

[Cantarini L](#), [Vitale A](#), [Bartolomei B](#), [Galeazzi M](#), [Rigante D](#). Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr; 30(2):269-71. Epub 2012 Apr 13.

- 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

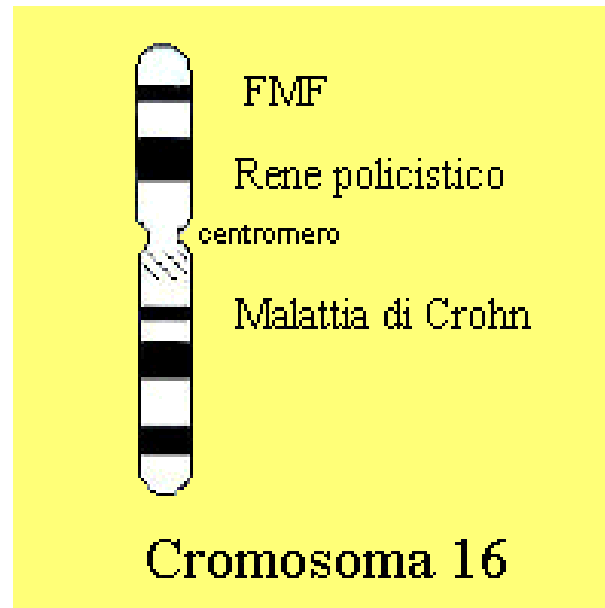


# **FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE (FMF)**

- ❑ E' la più comune febbre periodica monogenica
- ❑ Etnicamente circoscritta (popolazioni mediterranee: armeni, turchi, ebrei, arabi)
- ❑ Elevata frequenza di portatori: 1/5 - 1/10
- ❑ Malattia autosomica recessiva



# GENETICA DELLA FMF



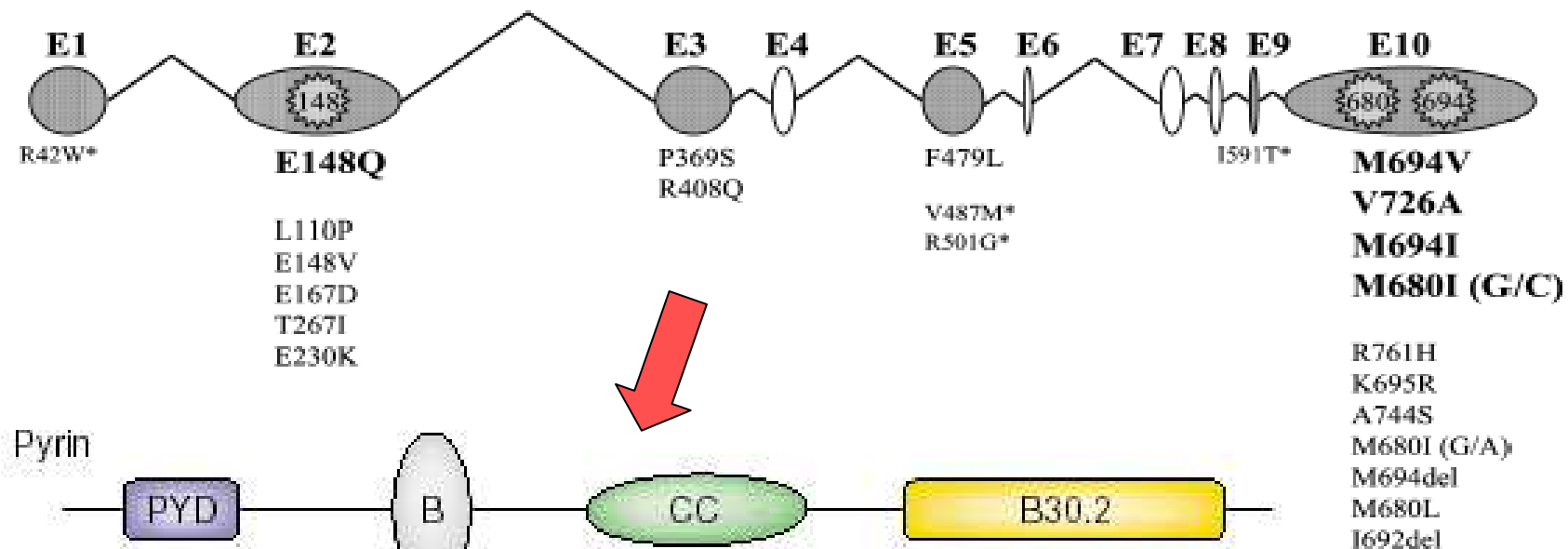
**La malattia è dovuta a mutazioni del gene MEFV,  
localizzato sul braccio corto del cromosoma 16 (p13.3)  
codificante per la proteina pirina/marenostrina**



# GENE MEFV



- ❖ Il gene MEFV è espresso principalmente sulle cellule mieloidi
- ❖ Il suo prodotto “Pirina-Marenostrina” è un regolatore negativo dell’infiammazione



**Pirina (Marenostrina)**

# CLINICA DELLA FMF

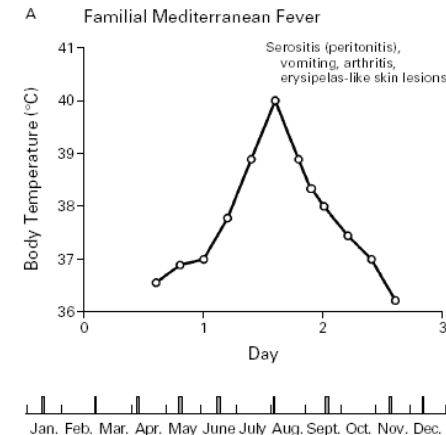
- Esordio: tra i 5 e i 15 anni (spt < 10 aa)  
➡ il 90% dei pazienti ha il primo attacco prima dei 20 anni
- Episodi febbrili a rapida insorgenza, di breve durata ed a remissione spontanea
- Frequenza variabile (non superiore a 1 al mese)
- Caratterizzata da:

Febbre elevata di breve durata (24 - 96 h)

associata

ad una o più sierositi (peritonite, pleurite, pericardite)

e/o manifestazioni cutanee



## SINTOMI ASSOCIATI

- *Dolore addominale (95%)*
- *Dolore articolare con o senza artrite (75%)*
- *Dolore pleurico acuto (45%)*
- *Lesioni simil-erisipelioidi (7-40%)*
- *Dolore scrotale (15%)*
- *Pericardite (meno dell'1%)*
- *Mialgie diffuse e Cefalea*



# CRITERI DI TEL-HASHOMER

## Criteria 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

## Criteria minori

- Episodi febbrili ricorrenti
- Lesioni simil-erisipelioidi (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

# ESAMI DI LABORATORIO



**Nessun test di laboratorio è diagnostico**

*Durante l'attacco*

**Leucocitosi neutrofila**

**Incremento fibrinogeno, VES e PCR**

*Indice diagnostico e prognostico*

**Sieroamiloide A**

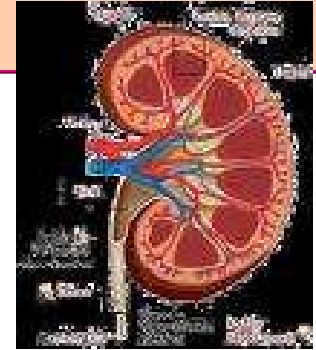
*Diagnosi molecolare*

**Ricerca mutazioni più frequenti:**

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



# PERCHE' 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 sierioamiloide 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



## COME TRATTARLA?

### COLCHICINA

#### Caratteristiche

- alcaloide naturale, in grado di moderare la risposta infiammatoria (inibisce la mitosi cellulare)
- blocco microtubuli intracellulari →  
→ Inibizione degranulazione PMN

#### Dose iniziale

< 20 kg → 0,5 mg/die

> 20 Kg → 1 mg/die

Se amiloidosi 1,5-2 mg/die



# COLCHICINA

- ❑ Iniziare la terapia con colchicina il più precocemente possibile
- ❑ Previene e riduce in modo importante gli episodi nell'80-90% dei pazienti
- ❑ In genere ben tollerata
- ❖ Effetti collaterali:
  - ❑ gastrointestinali: nausea, vomito, dolore addominale e diarrea
  - ❑ muscolari: (iper-CK), rara rhabdomiolisi
  - ❑ neurologici: paralisi ascendente, convulsioni..
  - ❑ ematologici: leucopenia, piastrinopenia..
  - ❑ cutanei: rash e alopecia..
- ❑ Interazione con: eritromicina, claritromicina, cimetidina, simvastatina (sistema enzimatico epatico Cit. P450)

## COLCHICINA E GRAVIDANZA



- Both T, van Laar JA, and al. “Colchicine has no negative effect on fertility and pregnancy”. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156(12):A4196

**Conclusion:** according to the literature selected, colchicine use has no demonstrable negative effect on fertility. If untreated, FMF itself can lead to amyloid deposits in the testis and ovary, resulting in infertility.

**Patients with FMF may safely continue to use colchicine throughout the reproductive phase of their life.**

## COLCHICINA ED ALLATTAMENTO



- Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. “Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever”. 1996 Jul;39(7):1213-7.

**Conclusion:** la concentrazione di colchicina nel latte materno è circa 1/10 della frazione plasmatica; **non ha effetti collaterali.**

# E SE LA COLCHICINA NON BASTA?



Terapia di seconda linea con:

## FARMACI BIOLOGICI (casistiche limitate)

J Rheumatol. 2003 Dec;30(12):2620 Lindar M. et al. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine.

Clin Rheumatol. 2006 Feb;25(1):83-7. Ozgocmen S. et al. Familial Mediterranean fever responds well to **infiximab**: single case experience

Clin Rheumatol. 2007 Feb; 13(1):38-40. Mor A et al. Familial mediterranean fever successfully treated with **etanercept**

J Eur Pediatr. 2007 Jun; Calligaris L et al. The efficacy of **anakinra** in an adolescent with colchicine-resistant familial mediterranean fever



# La sindrome TRAPS

**T**umor necrosis factor  
**R**eceptor  
**A**ssociated  
**P**eriodic  
**S**yndrome



*TNF-receptor associated periodic syndrome*

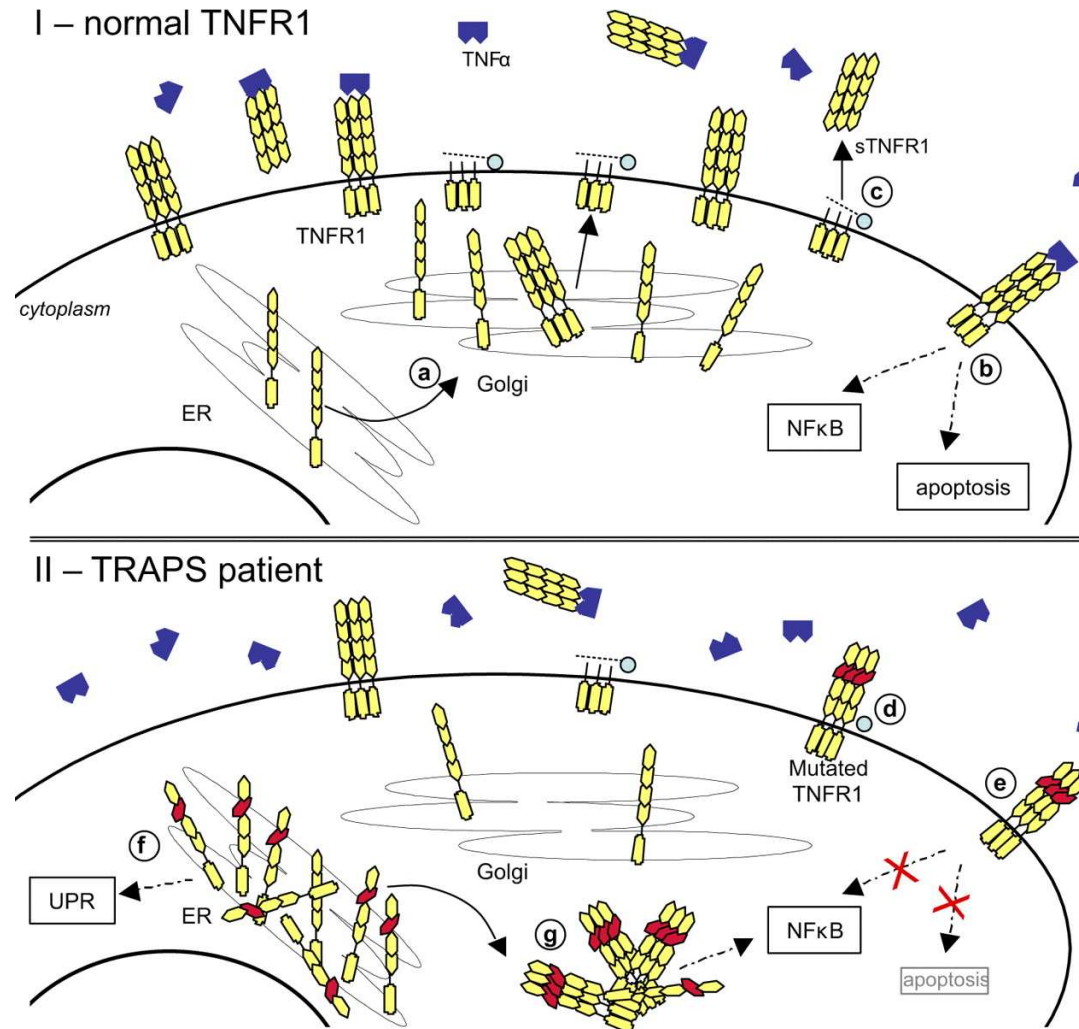
*Descritta per la prima volta nel 1982 in una famiglia irlandese, per questo conosciuta anche come febbre iberniana dall'antico nome del popolo irlandese*

# TRAPS

- 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.
- Nella > parte dei casi la mutazione a carico del gene comporta una **maggiore disponibilità del TNFr** sulla membrana cellulare con **accentuazione del segnale pro-infiammatorio della citochina**, mentre risulta diminuita la forma solubile con funzione inibitoria.
- Le mutazioni che coinvolgono i residui in cisteina della proteina sono associate a un fenotipo clinico più severo.



**Fig. 3. Tumor necrosis factor receptor type 1 (TNFR1) and TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)**

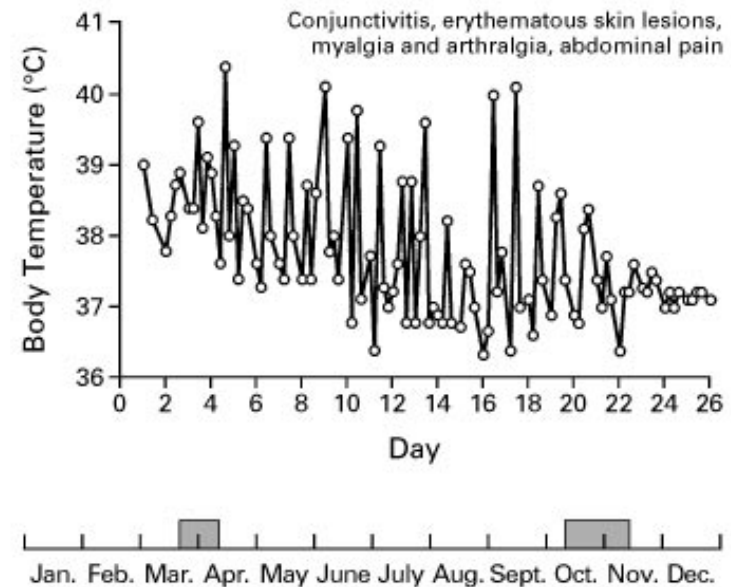


Simon, A. et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R86-R98 2007;  
doi:10.1152/ajpregu.00504.2006



# TRAPS: CARATTERISTICHE CLINICHE

- 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.



## TRAPS: SINTOMI ASSOCIATI

- Mialgie
- Dolore addominale
- Algie toraciche
- Artralgia/ artrite
- Dolore scrotale
- Fascite monocitica
- Rash eritematoso
- Edema periorbitale
- Congiuntivite, uveite
- Linfadenopatia





**Edema periorbitale in paziente con TRAPS**



**Rash cutaneo in paziente con TRAPS**



## *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*



## COMPLICANZE TEMIBILI

**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 TRAPS***

- ❑ **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



# PROGNOSI

- Collegata alla presenza o meno di amiloidosi (nel 25 % dei casi)
- Alla precocità di diagnosi e terapia



# SINDROME DA IPER-IGD (HIDS)

*Nota anche come*

*Febbre periodica da deficit parziale  
di MVK*



# INDAGINE GENETICA

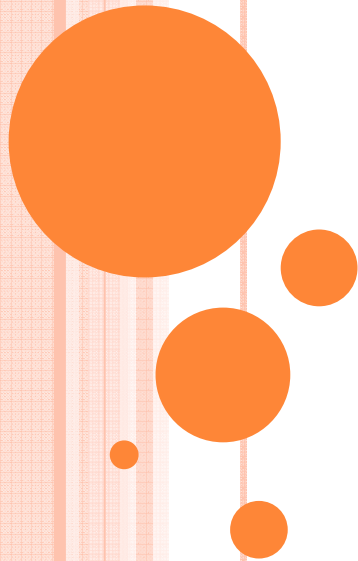
Mutazione Cromosoma

12q24

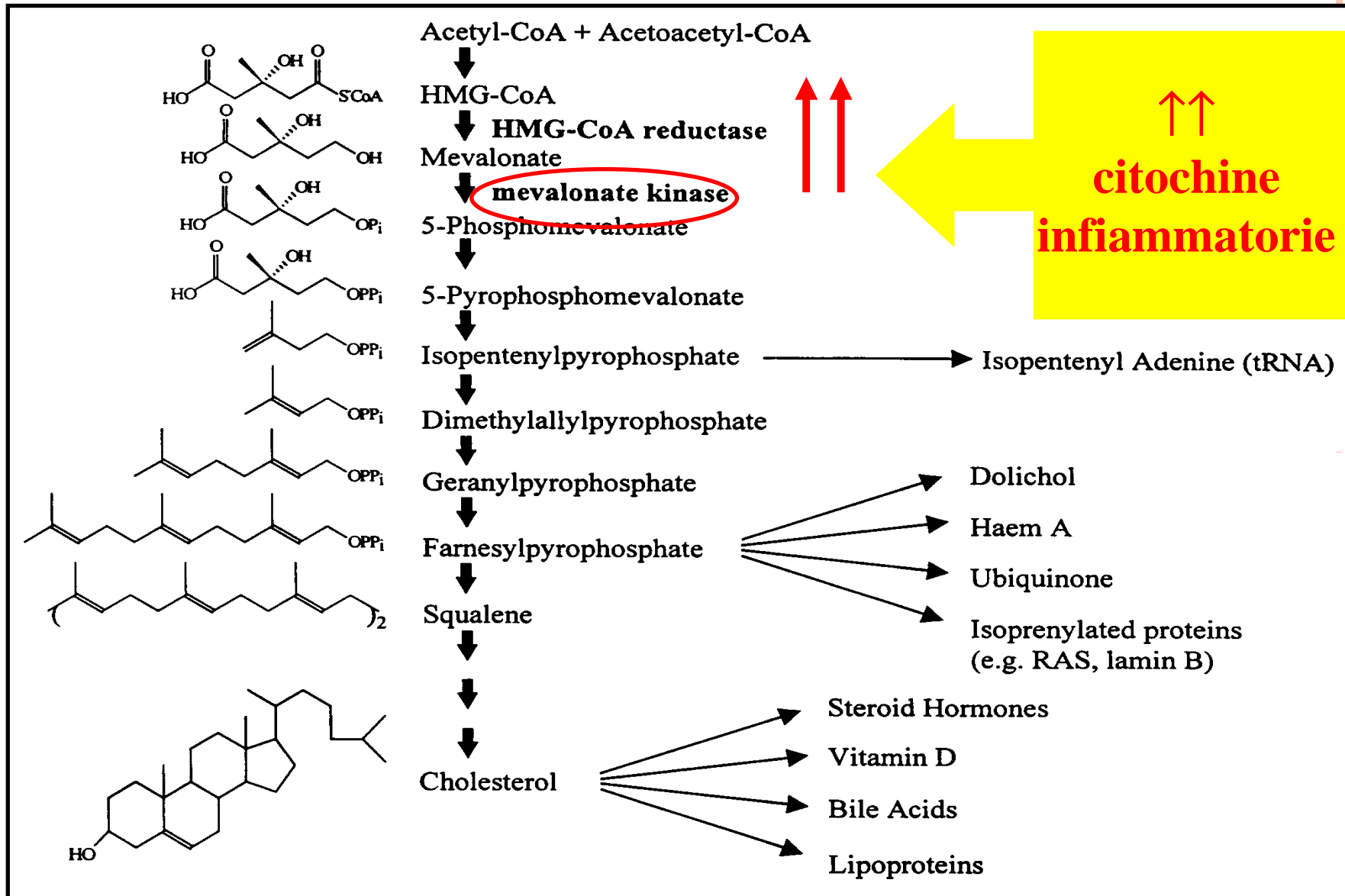
Gene MVK

# HIDS

Trasmissione autosomica recessiva



# BIOSINTESI DEL COLESTEROLO



## IL GENE MVK

- Localizzato sul braccio lungo del cromosoma 12: conosciute 4 mutazioni, la V3771I è la più frequente (80% dei casi)
- Codifica per la **Mevalonato Chinasi**, enzima coinvolto nella biosintesi del colesterolo
- La funzione dell'enzima è di fosforilare l'acido mevalonico lungo la via metabolica degli isoprenoidi non steroli ad azione antiinfiammatoria
- I pazienti affetti da HIDS non presentano una deficienza completa di tale enzima (se deficit completo grave condizione denominata Mevalonico Aciduria)

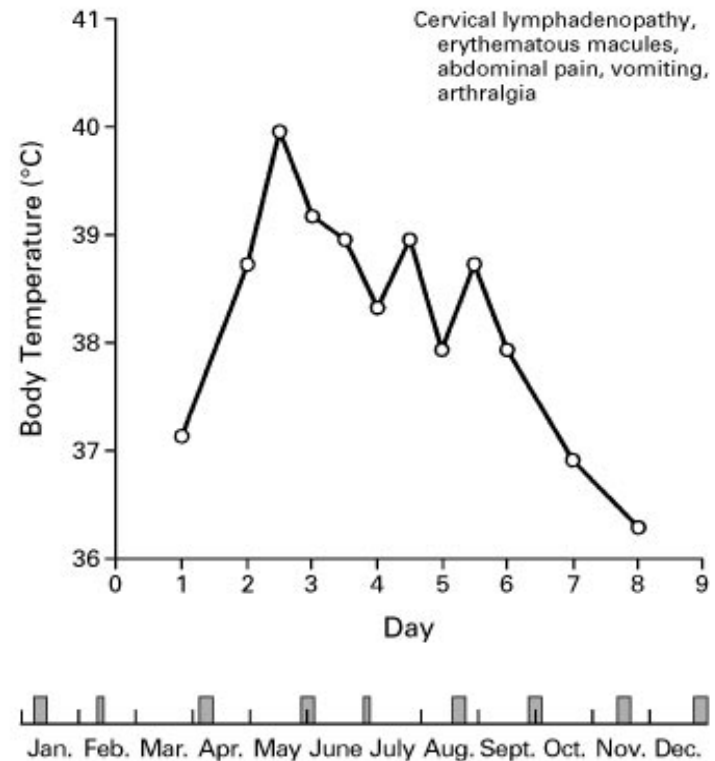


# SDR DA IPERIGD: CARATTERISTICHE CLINICHE

- Esordio precoce (< 2 aa)
- Accessi febbrili ricorrenti (3-7 gg)
- Talora primo attacco dopo vaccinazione infantile

**Ricorrenza**

**4-6 settimane**



# CARATTERISTICHE CLINICHE

**Linfoadenomegalia (94%)**

**Diarrea (82%)**

**Rash cutaneo (82%)**

*(maculopapulare, orticarioide, nodulare, morbilliforme, vasculitico tipo porpora SH)*

**Artralgie/artrite (80%)**

**Brividi (76%)**

**Dolori addominali (72%)**

**Vomito (56%)**

**Cefalea (52%)**

**Aftosi orale (afta major)**



Rash maculo-papulare in pz con HIDS



# ESAMI DI 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

## COMPLICANZE

**Rara Amiloidosi**

**Frequente artrite cronica**



# TERAPIA HIDS

## □ 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, steroido-dipendenti, prendere in considerazione:

- Colchicina
- Etanercept
- Anakinra
- Simvastatina

Rheumatol Int. 2012 Jan;32(1):249-51. "Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. Shendi HM, Walsh D, Edgar JD.



# PROGNOSI

- Collegata alla presenza o meno di amiloidosi (assai rara)
- Gli episodi si diradano fino a scomparire negli anni, in particolare dopo l'adolescenza



## ... 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



# ***LE CRIOPIRINO-PATIE*** ***(CAPS)***

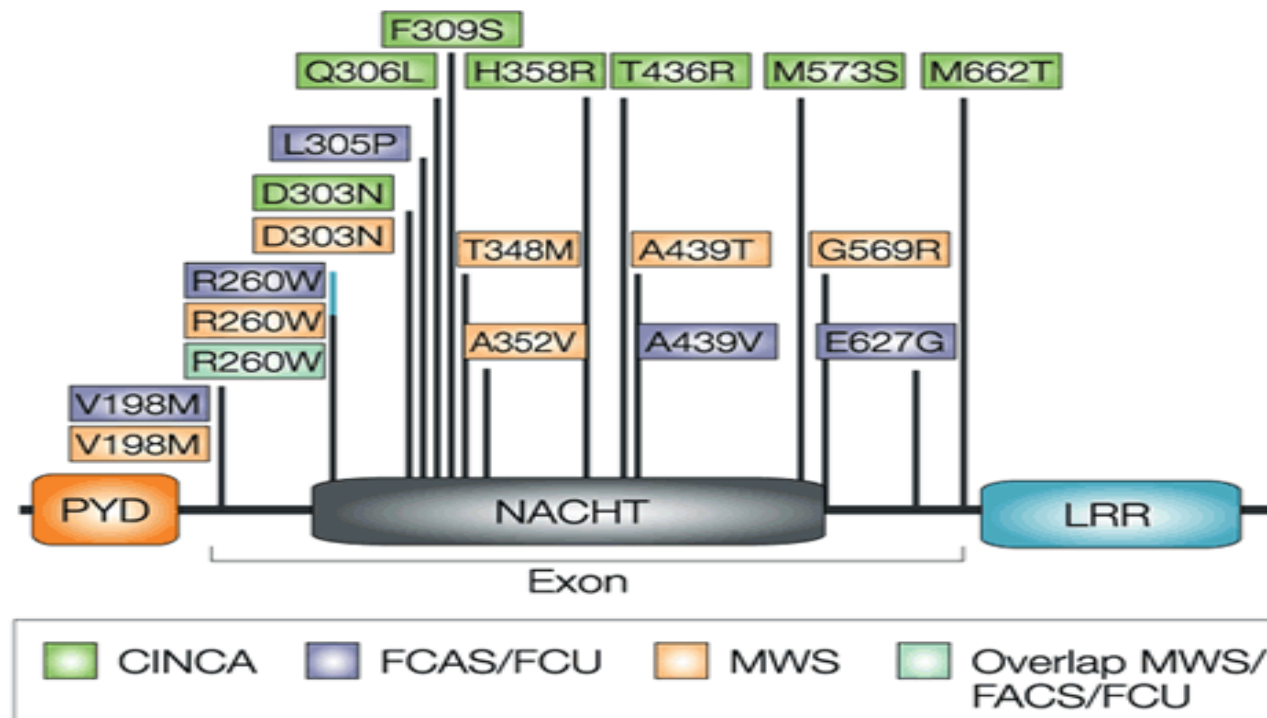
*1. Chronic Infantile Neurologic  
Cutaneous Articular (CINCA)*

*2. Syndrome di Muckle-Wells (MWS)*

*3. Familial Cold autoinflammatory  
syndrome (FCAS )*



# *CRIOPIRINO-PATIE: BASI GENETICHE*



Tchopp J., Nat Rev Mol Cell Biol 2003

Neven et al, Blood, 2004

# CRIOPIRINOPATIE: (CINCA, MWS, FCAS)

Le criopirinopatie sono condizioni associate a mutazioni del **gene NLPR3** (o CIAS-1, Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1)

Le mutazioni a carico del gene NLRP3 sono trasmesse con modalità **autosomica dominante** (anche se in una elevata % di pz si tratta di mutazioni “de novo” insorte nella cellula germinale)

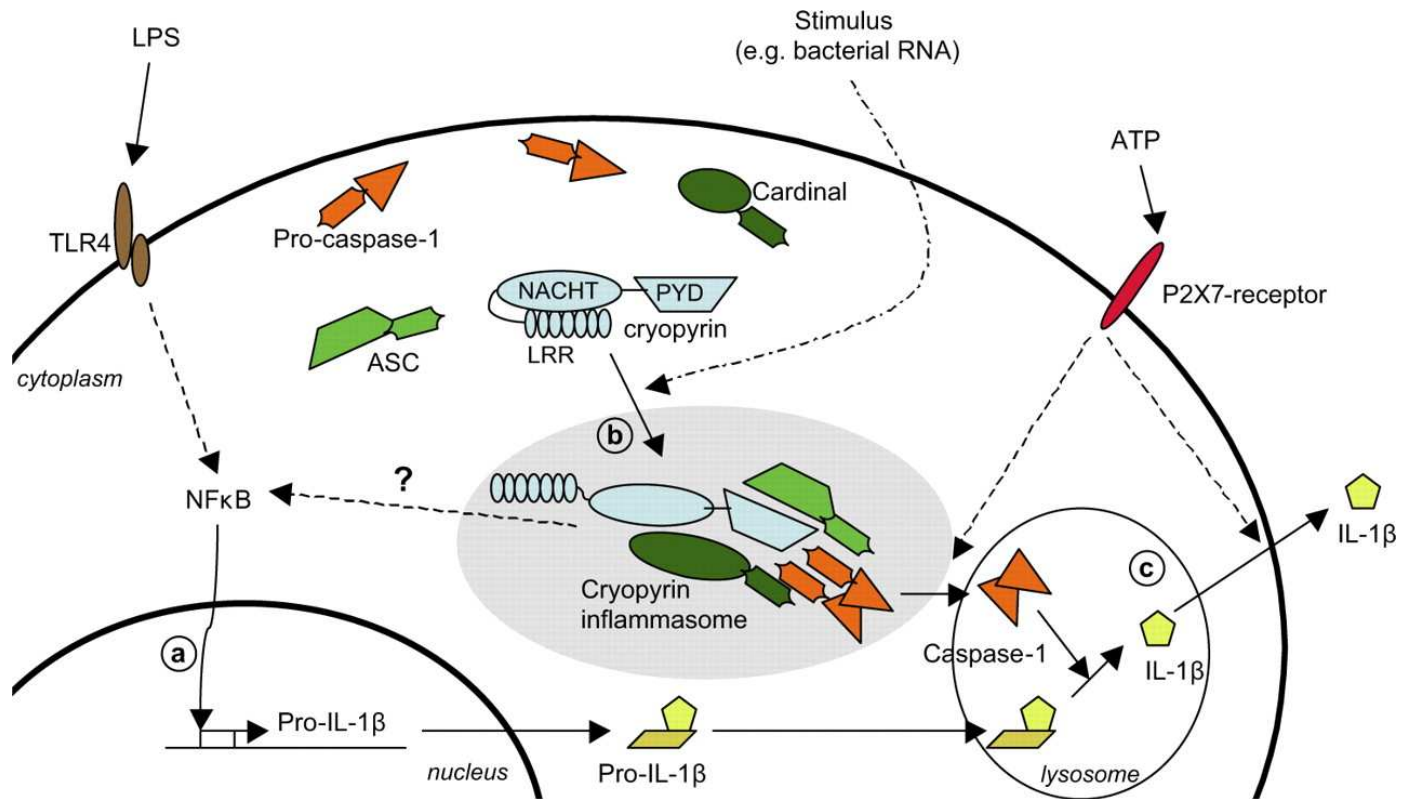


Il gene NLPR3 (o CIAS-1) codifica per una proteina chiamata **Criopirina**,  
la quale svolge un ruolo cruciale nel controllo della  
secrezione di una citochina proinfiammatoria, IL-1 beta.

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.



**Fig. 1. Synthesis and secretion of IL-1beta and formation of the cryopyrin inflammasome**



Simon, A. et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R86-R98 2007;  
doi:10.1152/ajpregu.00504.2006



# CINCA, MWS, FCAS

- Essendo secondarie a mutazioni dello stesso gene, queste tre condizioni non rappresentano tre quadri clinici differenti, ma il **CONTINUUM DI UNA UNICA CONDIZIONE**, la cui gravità dipende dalla mutazione che coinvolge il gene NLRP3 (attualmente sono note più di 80 mutazioni)
- Spettro di quadri clinici caratterizzati da flogosi sistemica, cronica o ricorrente, che si manifesta con **febbre, rash cutaneo e altre manifestazioni cliniche variabili** a seconda della gravità del quadro.

**CINCA: il fenotipo clinico più severo**

**MWS : fenotipo clinico di gravità intermedia**

**FCAS : fenotipo clinico più lieve**




# 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
- ❖ **Febbre** intermittente e sintomi infiammatori a carico di:

Cute  
SNC  
Organi di senso  
Sistema osteoarticolare



# CLINICA CINCA:

- ❖ **Cute:** rash, tipicamente orticarioide, non pruriginoso
  - ❖ **Sintomi neurologici:** meningite asettica cronica
  - ❖ **Organi di senso:** cecità, sordità percettiva, ritardo mentale
  - ❖ **Apparato osteoarticolare:**
    - **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**
- 

## 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**



# 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:**

**rash orticarioide non pruriginoso, artromialgie e congiuntivite**

- **Praticamente assenti complicanze a lungo termine**



## DIAGNOSI DIFFERENZIALE FCAS

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

## 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 alla precocità della diagnosi

# Criopirinopatie o CIAS1-patie

Febbre familiare indotta da freddo (FCAS/FCU)

eritema tipico, febbre, artromialgie, cefalea indotti dal freddo

## Sindrome di Muckle-Wells (MWS)

- *febbre ricorrente e stato infiammatorio*
- *orticaria cronica*
- *artite periodica*
- *congiuntivite*
- *sordita'*
- *amiloidosi*
- *familiarità*



## Sindrome CINCA

- Chronic Infantile Neurological,  
Cutaneous, Articular Syndrome -

- *eritema cutaneo dalla nascita*
- *febbre ricorrente e stato infiammatorio*
- *facies tipica*
- *atralgia/anomalie osteoarticolari*
- *coinvolgimento neurologico*
  - *difetti visivi e uditivi progressivi*
  - *meningite cronica*
  - *ritardo mentale*



# *CRIOPIRINO-PATIE*

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



## RIASSUMENDO:

	CINCA	MWS	FCAS
età esordio	<1anno	1-15anni	<1 anno
Etnie	europei	nord europei	indifferente
ereditarietà	AD	AD	AD
gene	CIAS-1	CIAS-1	CIAS-1
proteina	criopirina	criopirina	criopirina
durata febbre	continua	1-2gg	<1gg
periodicità febbre	no	No	no
altri sintomi	rash cecità meningite artropatia	rash, sordità, artralgie	rash, artralgie, congiuntivite da freddo
Complicanze	amiloidosi 20%	amiloidosi 25%	amiloidosi 2%
Terapia	CS anakinra, canakinumab	CS anakinra, canakinumab	anakinra, evitare freddo





# Diagnosi differenziale nelle febbri periodiche

The Diagnostic Score for Periodic Fever

Dignostic score

- The monogenic Periodic fevers
- Why a Diagnostic score for Periodic Fevers in childhood?
- How the Diagnostic score was built-up
- The Autoinflammatory diseases
- Inclusion and Exclusion Criteria
- Selected readings
- Contacts

**How to calculate the Diagnostic Score**

**Step 1.** Download the Clinical Chart ([Appendix 1](#))

**Step 2.** Fill in the Clinical Chart, possibly while you are visiting the child. Ask directly to the parents the presence and the frequency of each clinical manifestation **associated** with the fever attacks. It will takes no more than 5-10 minutes.

**Step 3.** Insert the correct answer for each requested item

**Step 4.** Now you can calculate the score. Three different results will appear: 1) the score, 2) the probability to be positive, 3) the predicted group (**low** or **high risk**)

**Download**

- Paper A&R.
- Appendix 1
- Appendix 2
- Supplementary Figure
- Supplementary Table 1
- Flow-Chart

**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

Operazione completata

start | 3 Esplora risorse | 5 Internet Explorer | malattie autoinflamm... | IT | 11.50



# 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



# SINDROME DI BLAU

Clinica: - **Artrite**

- **Rash cutaneo**

(esantema ittiosiforme, eritemato-papulare, simil orticarioide)

- **Uveite**

- Terapia controversa: steroidi, MTX, Ciclosporina
- Diagnosi: genetica. Se genetica negativa, procedere a biopsia sinoviale e/o cutanea (granulomi)
- DD con AIG e artriti infettive



# DISORDINI PIOGENICI

- **Sindrome PAPA** (Pyogenic Sterile Arthritis Pyoderma Gangrenosum and Acne syndrome)
- **Sindrome DIRA** (Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist)
- **Sindrome di MAJEED**
- **CRMO** (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)



# Sindrome PAPA

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



Septic-like appearance of the arthritis of the right elbow in a PAPA Patient. J Clin Immunol (2008) 28 (Suppl 1):S73-S83



# Sindrome DIRA

- 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**
- Esordio alla nascita con :

**Osteomielite multifocale  
Periostite  
Pustolosi  
Persistente aumento  
degli indici di flogosi**

- **Terapia: Anakinra (antagonista ricombinante del recettore dell'IL1) con rapido miglioramento del quadro clinico**



## **Sindrome di Majeed:**

- Rientra tra i disordini piogenici, ma molto rara
- Mutazione del gene LPIN2
- Caratterizzata da:

**Osteomielite multifocale  
Anemia diseritropoietica  
Dermatite infiammatoria**

## **CRMO**

**-Lesioni ossee multifocali ricorrenti,  
- soprattutto a livello delle metafisi delle ossa  
lunghe (tibia e 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 bioptica



Classical bone deformity of the right clavicle  
in a boy with CRMO. J Clin Immunol (2008) 28 :S73–S83

### **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



**TAKE HOME MESSAGE**

# FARMACI BIOLOGICI



- Introdotti in commercio nell'anno **2000**.
- Chiamati anche “**Agenti biologici**”, perché prodotti con biotecnologie come l'ingegneria genetica.
- Imitano o riproducono, per mezzo della **tecnologia del DNA-ricombinante**, molecole proprie dell'organismo come anticorpi, recettori cellulari e recettori solubili.
- Farmaci molto **costosi**. La maggior parte **off -label** per le malattie autoinfiammatorie in età pediatrica.



# FARMACI BIOLOGICI

- Hanno un **potente effetto antinfiammatorio** (che persiste per la durata della terapia)
- Generalmente **ben tollerati** (reazioni cutanee locali)
- Principali effetti collaterali: maggiore suscettibilità alle infezioni, in particolare la TBC (esami ematici e quantiferon periodicamente)
- Dati sulla sicurezza a lungo termine non esistono ancora, poiché sono farmaci molto recenti. Per il momento da evitare in gravidanza.

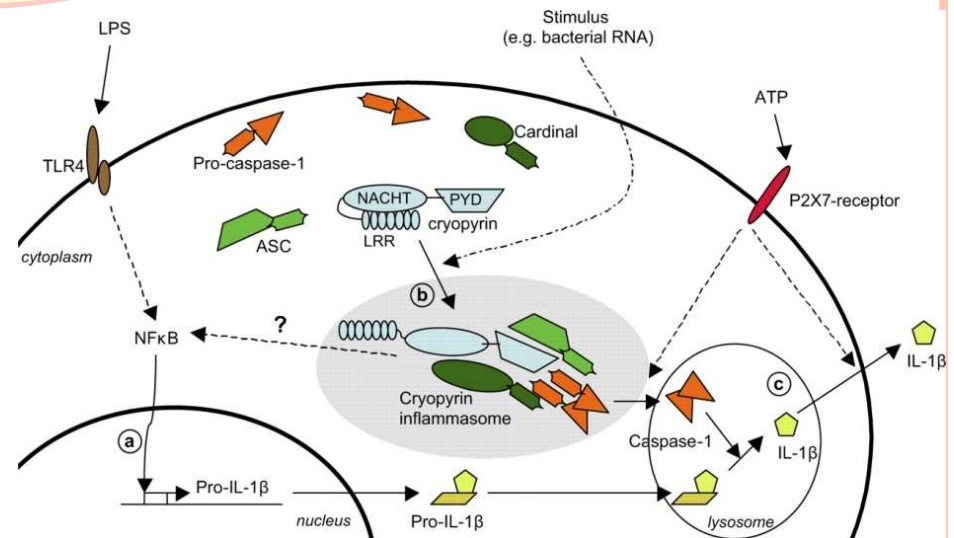


# LE PRINCIPALI CITOCHINE DELL'INFIAMMAZIONE:

TNF

IL-1

IL-6



# TRE AGENTI ANTI TNF (TUMOR NECROSIS FACTOR): INIBISCONO SELETTIVAMENTE IL TNF

## 1. **ETANERCEPT (Enbrel®):**

è una proteina chimerica, composta da 2 recettori p75 del TNF-alfa fusi con la porzione Fc di una molecola IgG1 umana (analogo recettoriale).

**Legandosi al TNF circolante (sia TNF-alfa che TNF-beta), l'etanercept ne impedisce il legame con i recettori di membrana**, prevenendone di conseguenza gli effetti pro-infiammatori.

**Somministrazione** sotto-cutanea (lievi reazioni topiche)

**Dosaggio:** 0,8 mg/kg/settimana (suddivisa in 2 somministrazioni o dose unica)

Generalmente **ben tollerato**



## 2. **INFLIXIMAB (Remicade®):**

E' un anticorpo chimerico, di origine per il 75% umana e per il 25% murina, in grado di **legarsi con elevata affinità e specificità sia al TNF-alfa circolante che a quello di membrana.**

La somministrazione è per **via endovenosa** (in ospedale) alla dose di 3-6 mg/kg a 0, 2, 6 settimane poi ogni 8 settimane.

A lungo termine si associa allo sviluppo di anticorpi anti-infliximab (**possibilità di reazioni** infusionali a lungo termine).

## 3. **ADALIMUMAB (Humira®)**

E' un nuovo anticorpo monoclonale interamente umano, diretto contro il TNF.

Meccanismo d'azione **analogo all'Infliximab.**

**Bassa immunogenicità**, pertanto ben tollerato.

Iniezione **sottocutanea** ogni 2 settimane (dose di 24 mg/mq, max 40 mg)

# AGENTI BIOLOGICI ANTI IL-1

A partire dal 2003 si è osservata l'efficacia dei farmaci anti IL-1

## 1. ANAKINRA (kineret®):

E' un antagonista ricombinante dell'IL-1 (sia IL-1alfa che 1beta)

Somministrazione sottocutanea giornaliera (dose 1 mg/kg/die, max 100 mg)

## 2. RINOLACEPT (Arcalyst®):

E' un antagonista ricombinante dell'IL-1 (sia IL-1alfa che -1beta)

**Somministrazione approvata nelle CAPS sopra i 12 anni.**

Prima dose 4.4 mg/kg, poi 2.2 mg/kg alla settimana (160 mg nell'adulto)



## ANTI IL-1

### 3. CANAKINUMAB (Ilaris ®)

E' un anticorpo monoclonale umano che **blocca selettivamente l'IL-1beta**. Somministrazione **sottocute** in ospedale ogni 8 settimane alla dose di 2 mg/kg. **Somministrazione approvata nelle CAPS > 4 anni.**

## AGENTI BIOLOGICI anti IL-6

**TOCILIZUMAB** (Roactemra®): non usato nelle malattie autoinfiammatorie



**Table 3** Comparative indications approved for pediatric use (in italics) by FDA and EMEA

Drug	FDA approvals	EMA approvals
Etanercept (Enbrel®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
	Psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis
	Ankylosing spondylitis	Ankylosing spondylitis
	Plaque psoriasis	Plaque psoriasis
	<i>Polyarticular JIA (&gt;4 years)</i>	<i>Pediatric plaque psoriasis (&gt;8 years)</i> <i>Polyarticular JIA (&gt;4 years)</i>
Infliximab (Remicade®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
	Crohn's disease	Crohn's disease
	Psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis
	Ankylosing spondylitis	Ankylosing spondylitis
	Plaque psoriasis	Plaque psoriasis
	Ulcerative colitis	Ulcerative colitis
	<i>Pediatric Crohn's disease (&gt;6 years)</i>	<i>Pediatric Crohn's disease (&gt;6 years)</i>
Adalimumab (Humira®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
	Psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis
	Ankylosing spondylitis	Ankylosing spondylitis
	Crohn's disease	Crohn's disease
	Plaque psoriasis	Plaque psoriasis
	<i>Polyarticular JIA (&gt;4 years)</i>	<i>Polyarticular JIA (13–17 years)</i>
Anakinra (Kineret®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
Rilonacept (Arkalis®)	CAPS (>12 years)	CAPS (>12 years)
Abatacept (Orencia®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
	Polyarticular JIA (>6 years)	Polyarticular JIA (>6 years)
Rituximab (MabThera®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
	Non-Hodgkin's Lymphoma	Non-Hodgkin's Lymphoma
	Chronic lymphocytic leukemia	Chronic lymphocytic leukemia
Tocilizumab (RoActemra®)	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis
Canakinumab (Ilaris®)	CAPS (>4 years)	CAPS (>4 years)

**Grazie per  
l'attenzione!**

