



Dipartimento per la Salute
della Donna e del Bambino

FEBBRI RICORRENTI E PERIODICHE: *istruzioni per l'uso*

Giorgia Martini

*UOSD Reumatologia Pediatrica
Padova*

**VII CONGRESSO REGIONALE
FIMP MARCHE**

*Colli del Tronto
22/10/2016*

"...FEBBRE NON È MALATTIA ..."

Febbri ricorrenti e periodiche

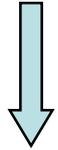
Presenza di 3 o più episodi di febbre senza causa infettiva certa in un periodo di almeno 6 mesi a distanza di almeno una settimana l'uno dall'altro

FEBBRI PERIODICHE:
quando episodi febbrili si ripetono
a intervalli regolari

FEBBRI RICORRENTI:
senza una stretta periodicità

FEBBRE NON INFETTIVA

Vasculiti



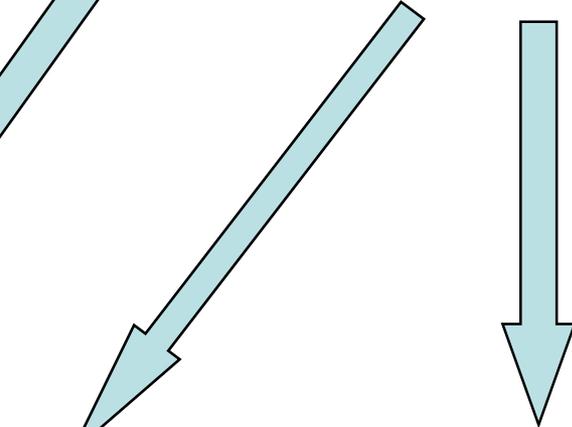
Kawasaki
PAN
Takayasu

Neoplasie



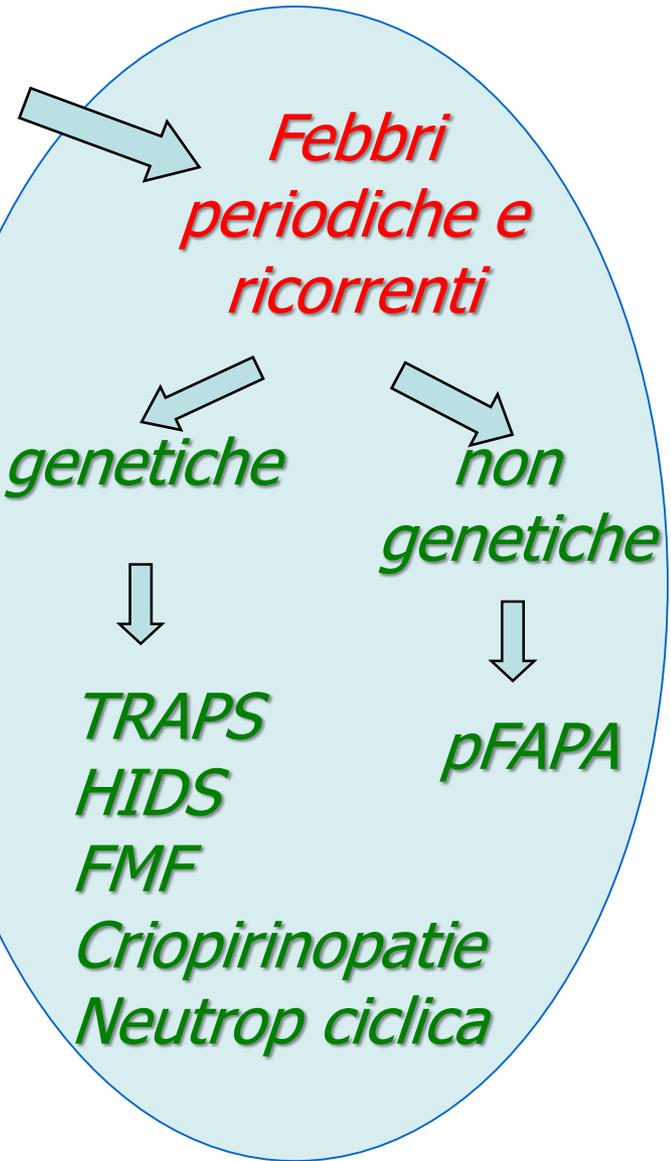
Linfoma
Leucemia
Neuroblastoma

Malattie infiammatorie croniche



Crohn
RCU

AIG sist.
Behcet
LES





DAVIDE, 13 mesi

16.09 (13 m): valutazione presso il Curante per **febbre** (TC max 39.5°C) da 48 h, rispondente al paracetamolo; inappetente, ma in buone condizioni generali.

Apparentemente non altri sintomi associati.

All'obiettività **faringotonsillite** con **linfadenopatia LC**. Eseguito **tampone faringeo** rapido per SBEGA, **negativo**.

Diagnosi: faringotonsillite virale

Terapia: antipiretica ab

Decorso: sfebbramento dopo 4 giorni

14.10: Davide viene riportato dal Pediatra per **febbre** (TC max 40°C) dal giorno precedente, rispondente alla terapia antipiretica. Non altri sintomi.

Dall'episodio precedente aveva ripreso a frequentare l'Asilo Nido da 10 giorni.

All'obiettività visibile qualche **afta orale**, **linfadenopatia LC**.

Diagnosi: faringite con stomatite di origine virale

Terapia: antipiretica e antidolorifica ab

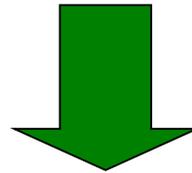
Decorso: sfebbramento dopo 4 giorni



Nei 6 mesi successivi...

*Davide presenta **1 episodio al mese** circa di **febbre** elevata associata a **iperemia faringea**, inappetenza, talora **dolore addominale lieve**. In 1 occasione riscontro di TF positivo per SBEGA, per cui è stato trattato con terapia antibiotica per 10 giorni.*

*Il bambino **cresce regolarmente**, riprende normale appetito nei periodi di benessere, riprende a **frequentare il Nido** dopo lo sfebbramento.*



Diagnosi: flogosi ricorrenti delle alte vie respiratorie in paziente inserito in comunità



*Basta! Non è possibile!
Davide è sempre ammalato!!!
Il nostro Pediatra ci dice di
dargli solo la Tachipirina...
Vogliamo andare a fondo e
risolvere il problema!*





Inoltre ci ha suggerito di eliminare dalla dieta latte vaccino, uova, formaggi stagionati, banana, melone e frutta in guscio...

*Oh! Finalmente qualcuno ci ha consigliato una terapia per rinforzare le difese immunitarie!
L'omeopata ci ha prescritto:
belladonna D30 in corso di febbre,
apis, mercurio, cicorium pancreas,
echinacea argentus da prendere ogni giorno.
Ora Davide starà bene!*





Peccato che...

*il **07.07**, dopo il rientro dalle vacanze al mare, Davide presenti un ennesimo episodio febbrile, analogo ai precedenti.
I genitori tornano dal Pediatra...*

Ricapitolando...

Febbre ogni 3-4 settimane da ormai un anno...anche in piena estate...con faringite, ma TF solo 1 volta positivo...linfadenoptia LC...qualche afta orale..



*Che sia una febbre periodica???
Chiedo una consulenza reumatologica..*





La visita reumatologica pediatrica viene programmata per la fine di agosto...

*Ma... il 29.07...Davide arriva in Pronto Soccorso...
per crisi convulsiva semplice in corso di **febbre** insorta
dalla sera precedente, associata a **faringodinia**..*



Agli esami ematochimici:

- emocromo: GB 27.790/mmc, N 24.000/mmc, Hb 10,8 g/dl, PLT 250.000/mmc*
- indici di flogosi: **PCR 130 mg/L***
- tamponi faringei rapidi per SBEGA: **negativo***



La diagnosi è già fatta!

*Bentelan 0,1
mg/kg !!!*



...e dopo 6 h Davide è sfebbrato!



PF Periodic fever

A Aphthous stomatitis

P Pharyngitis

A Cervical adenitis

PFAPA: Criteri diagnostici

- Episodi febbrili periodici ad esordio <5 aa
- Assenza di sintomi di infezioni alle vie respiratorie superiori ma **presenza di ≥ 1** tra stomatite aftosa
 - ± linfadenite cervicale
 - ± faringite (tonsillite essudativa)
- Intervalli intercritici asintomatici
- Normale sviluppo staturò-ponderale e puberale

Epidemiologia

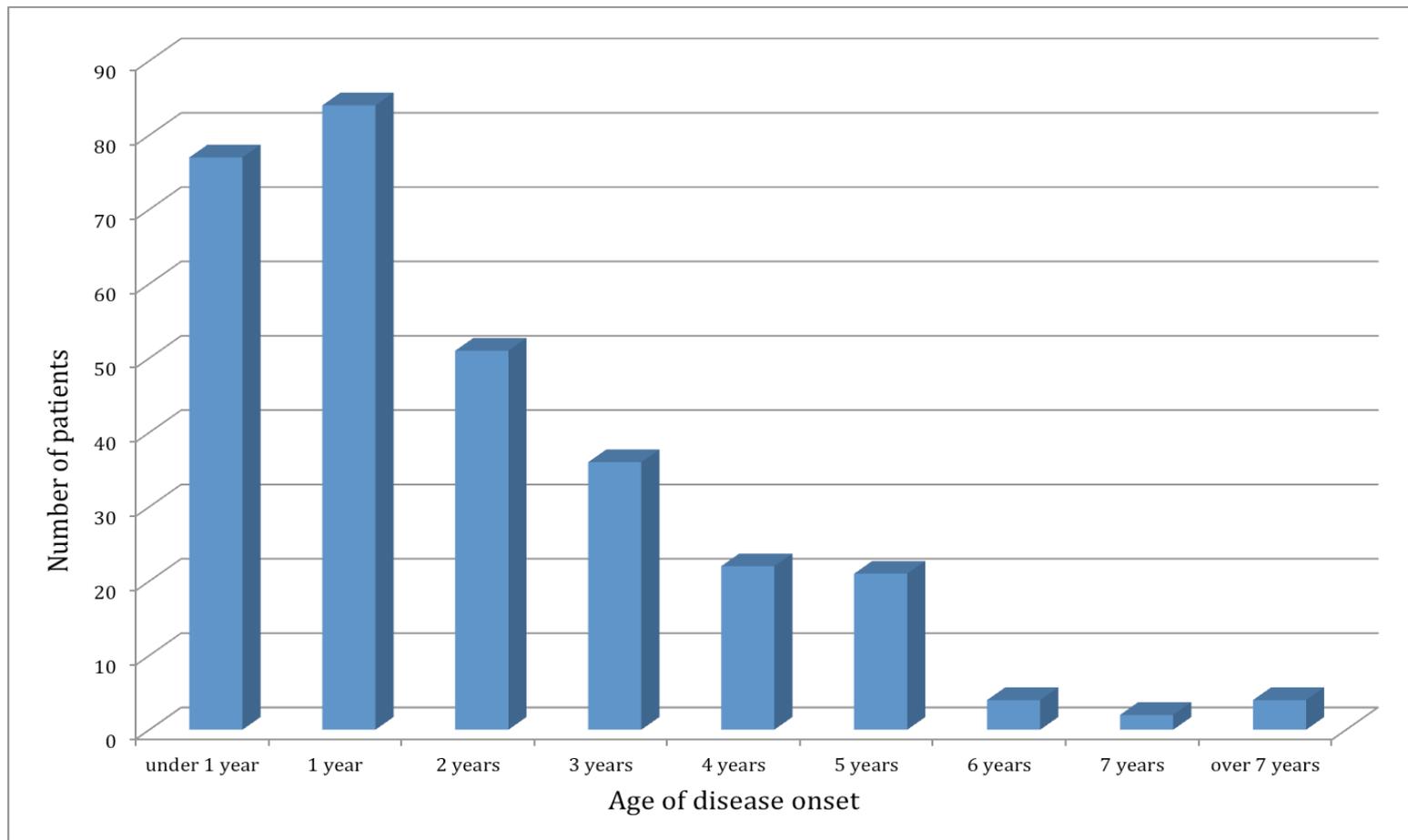


- *Incidenza 0.4/1000/anno*
- *Esordio precoce: 1-5 anni*
- *Esiste anche una forma adulta!*
- *71% maschi*
- *Non differenze etniche o geografiche*



International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients

Michaël Hofer^{1,2}, Pascal Pillet³, Marie-Madeleine Cochard¹, Stefan Berg⁴, Petra Krol⁵, Isabelle Kone-Paut⁶, Donato Rigante⁷, Véronique Hentgen⁸, Jordi Anton⁹, Riva Brik¹⁰, Bénédicte Neven¹¹, Isabelle Toutilou¹², Daniela Kaiser¹³, Agnès Duquesne¹⁴, Carine Wouters¹⁵ and Marco Gattorno¹⁶



Patogenesi



- *NON è una malattia infettiva MA l'agente infettivo può essere un trigger*
- *NON è una malattia monogenica MA esistono varianti genetiche associate e casi familiari*
- *Aumentata produzione di IL-1 β in monociti stimolati di pz con PFAPA*



*In soggetti **geneticamente** predisposti, il primo contatto con un **agente esterno** (virale, batterico...) può determinare una disregolazione del sistema dell'**immunità innata**, la cui periodica riattivazione determina la **sintomatologia clinica***



«PF»

- ***esordio brusco***
- ***febbre elevata (> 39-40°C)***
- ***durata 3-6 giorni***
- ***ricorrenza 2-9 settimane***
- ***durata e ricorrenza costanti nel singolo caso***
- ***condizioni generali non compromesse***
- ***esperienza clinica: miglior risposta a FANS che antipiretici***

«A-P-A»

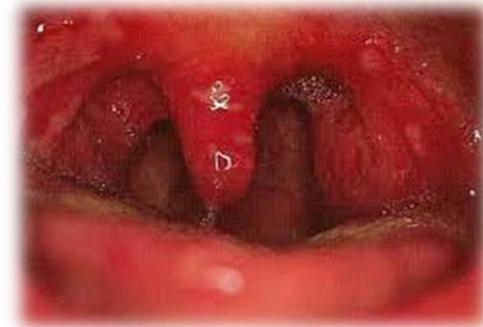
- **Stomatite aftosa (38-70%)**

*afte mucosa orale e faringe < 5 mm
durata 3-5 giorni
guarigione completa senza cicatrici*

- **Faringite (65-100%)**

*eritematosa o essudativa
tampone faringeo negativo*

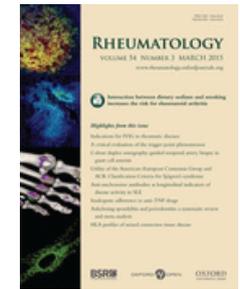
- **Linfoadenite laterocervicale (70-80%)**



Sintomi «minori»

- *Dolore addominale*
- *Diarrea, vomito*
- *Cefalea*
- *Mialgie, artralgie*
- *Rash cutaneo (raro)*
- *Malessere, irritabilità, astenia: sintomi PRODROMICI*





International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients

Michaël Hofer^{1,2}, Pascal Pillet³, Marie-Madeleine Cochard¹, Stefan Berg⁴, Petra Krol⁵, Isabelle Kone-Paut⁶, Donato Rigante⁷, Véronique Hentgen⁸, Jordi Anton⁹, Riva Brik¹⁰, Bénédicte Neven¹¹, Isabelle Toutilou¹², Daniela Kaiser¹³, Agnès Duquesne¹⁴, Carine Wouters¹⁵ and Marco Gattorno¹⁶

TABLE 2 Frequency of different symptoms during flares among the 301 patients

	Present	Always	Often	Sometimes	≥ 5 years	P-value	RR (95% CI)
<u>Abdominal symptoms</u> (at least one of below)	176 (59)	52	56	68	23 (74)		
Pain	136 (45)	47 (15.8)	40 (13.5)	49 (16.5)	19 (61)	<0.001	2.45 (2.13, 2.78)
Vomiting	53 (18)	3 (1.0)	16 (5.4)	34 (11.5)	2 (6)	<0.001	0.31 (0, 0.71)
Nausea	32 (11)	2	11	19	1 (3)	<0.01	0.28 (0, 0.75)
Diarrhoea	48 (16)	3 (1.0)	10 (3.4)	35 (11.9)	6 (19)	<0.001	1.74 (1.32, 2.15)
<u>Osteoarticular symptoms</u> (at least one of below)	118 (39)	23	48	47	16 (52)		
Arthralgias	90 (30)	13 (4.4)	37 (12.5)	40 (13.4)	14 (45)	<0.001	2.20 (1.85, 2.55)
Myalgias	56 (20)	12	23	21	8 (26)	<0.01	1.59 (1.19, 1.99)
Arthritis	8 (3)	0	2	6	1 (3)	ns (>0.50)	1.30 (0.51, 2.08)
Headache	85 (29)	19	35	31	12 (39)	<0.05	1.72 (1.36, 2.07)
Skin rash	38 (13)	6 (2.0)	10 (3.4)	22 (7.4)	4 (13)	ns (>0.50)	1.59 (1.19, 1.99)
Conjunctivitis	16 (5)	0	2	14	2 (6)	ns (<0.30)	1.35 (0.75, 1.95)
Neurological symptoms	11 (4)	1	1	9	0 (0)	ns (>0.50)	0.00 (−0.69, 0.69)

Laboratorio

- ↑↑ *Indici di flogosi (GB, VES, PCR) durante gli episodi,*

NORMALI in benessere

- *PCT negativa*

- ↑↑ *Sieroamiloide A (SAA) **SOLO** durante gli episodi*

- *Lieve/moderato aumento IgD*

- ***NON*** esiste test diagnostico specifico!

**DIAGNOSI
CLINICA**



Diagnosi differenziale

***Faringotonsillite
febbrile di origine
virale o batterica, IRR***



- *Flogosi delle alte vie respiratorie*
- *Periodo intercritico irregolare*
- *Micro + (TF, sierologie...)*
- *Se batterica risposta AB*
- *Stagionalità!*

Neutropenia ciclica



- *Otiti, sinusiti, polmoniti*
- *Nadir conta neutrofili ogni 19-21 giorni (< 200/mm³)*

***Febbri periodiche
monogeniche***



- *Periodo intercritico – regolare*
- *Durata maggiore/minore*
- *Sintomi atipici per PFAPA (rash, dolore addominale severo, artrite, dolore toracico...)*
- *Familiarità*
- *Test genetici +*

Terapia steroidea

- ***BETAMETASONE 0.1 mg/kg o PREDNISONE 1 mg/kg***
- *In **monosomministrazione** all'esordio dei sintomi*
- *Consigliabile attendere almeno 12 ore (DD?)*
- *Defervescenza entro poche ore, scomparsa degli altri sintomi entro 24-48 ore*

** Se risposta incompleta*

** Se aumento frequenza degli episodi*

*Possibile prolungare la
terapia per ulteriori 1-2
giorni*

Tonsillectomia



- **Scelta ancora molto dibattuta...**
- **Vigo et al. 2014:** remissione tp medica = tonsillectomia (59 vs 65%)
- **Garavello et al. 2009:** remissione tp medica < tonsillectomia (5 vs 63%)
- **Obiezione 1:** PFAPA è una patologia che si autolimita nel tempo, vale la pena correre il rischio chirurgico?
- **Obiezione 2:** la tonsillectomia non porta a remissione del 100% dei casi, vale la pena «tentare»?

Prognosi



- *Assolutamente benigna*
- *Forme a frequenza elevata → peggior qualità di vita*
- *Tende ad autolimitarsi tra i 4 e gli 8 anni*
- *Spesso la risoluzione degli episodi viene preceduta da un graduale allungamento del periodo intercritico*
- *Rischio amiloidosi secondaria: inesistente*
- *Rischio effetti collaterali steroidi: trascurabile ai dosaggi utilizzati*



JOSHUA, 7 anni

*Dall'età di 5 anni è seguito dal Pediatra Curante per **sindrome pFAPA** (episodi febbrili a cadenza mensile, della durata di 2-3 giorni, con afte e linfadenopatia LC)*

*Con **betametasone**
risposta non completa (sfebbramento incompleto,
ripresa di febbre.....)*



Vista la **preoccupazione dei genitori** (padre olandese, madre siciliana) e la difficoltà nel gestire la patologia, il Pediatra Curante decide di richiedere **valutazione reumatologica**.

In previsione della visita, per completezza diagnostica, prescrive esecuzione di

esami ematocimici:

-in corso di febbre: GB 15.000/mmc, N 10.000/mmc, Hb 11,2 g/dl, PLT 330.000/mmc, **VES 50 mm/h, PCR 180 mg/l**

-in benessere: GB 8000/mmc, N 3500/mmc, Hb 12 g/dl, PLT 350.000/mmc, **VES 15 mm/h, PCR <2,9 mg/l**



**...MA IN QUESTO CASO...
...C'E' QUALCOSA CHE NON TORNA???**

PRO-pFAPA

- **Febbre elevata** ogni 4 settimane
- **Linfadenopatia LC**
- **Afte**

CONTRO-pFAPA

- **Durata breve** 2-3 gg
- **età borderline**
- **risposta incompleta**
al betametasone

C'è qualcosa che può aiutarci a dirimere il dubbio?

Sieroamiloide A (dove effettuabile):

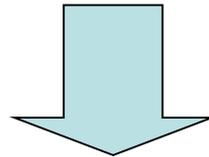
-in benessere; 16.10 mg/L (v.n. 0-10)

-in acuto: 500 mg/L (v.n. 0-10)

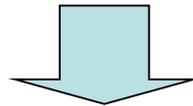


CONSULENZA REUMATOLOGICA

SE I CONTI NON TORNANO...



***ANALISI GENETICA MEFV: mutazione di senso Arg202Gln
(c.605G>A), presente in omozigosi, associata
alla Febbre Mediterranea Familiare.***



Inizia terapia con colchicina

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

- ❑ *Malattia genetica, autosomica recessiva*
- ❑ *Etnicamente circoscritta ha una frequenza di circa 1/1000 in etnie particolari (ebrei soprattutto sefarditi, turchi, arabi e armeni)*



FMF in Italia



La presenza della FMF nel nostro paese, è giustificata da ragioni:

- **Geografiche**

*La colonizzazione greca del Sud Italia
(Magna Grecia VIII-VI sec A.C.)*

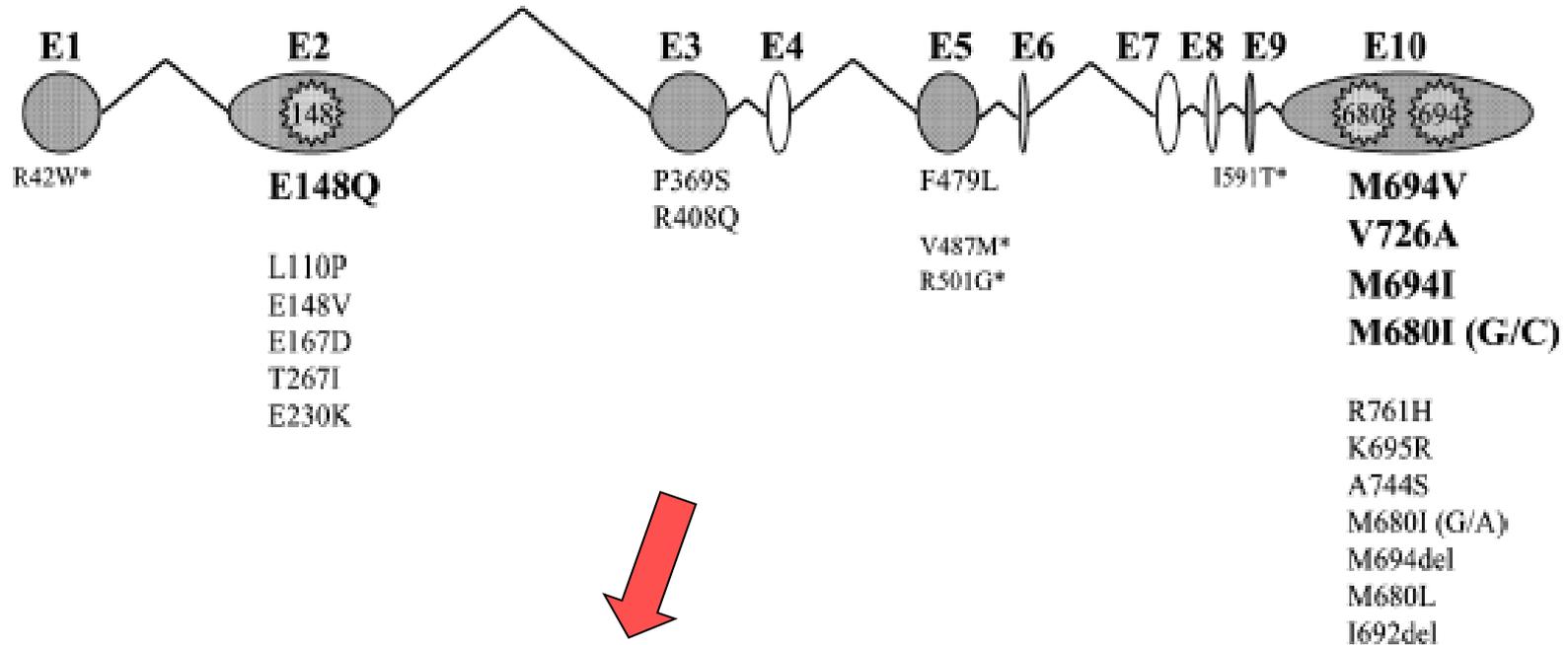
- **Storiche**

*La diaspora ebraica e la nascita della comunità
ebraica a Roma*

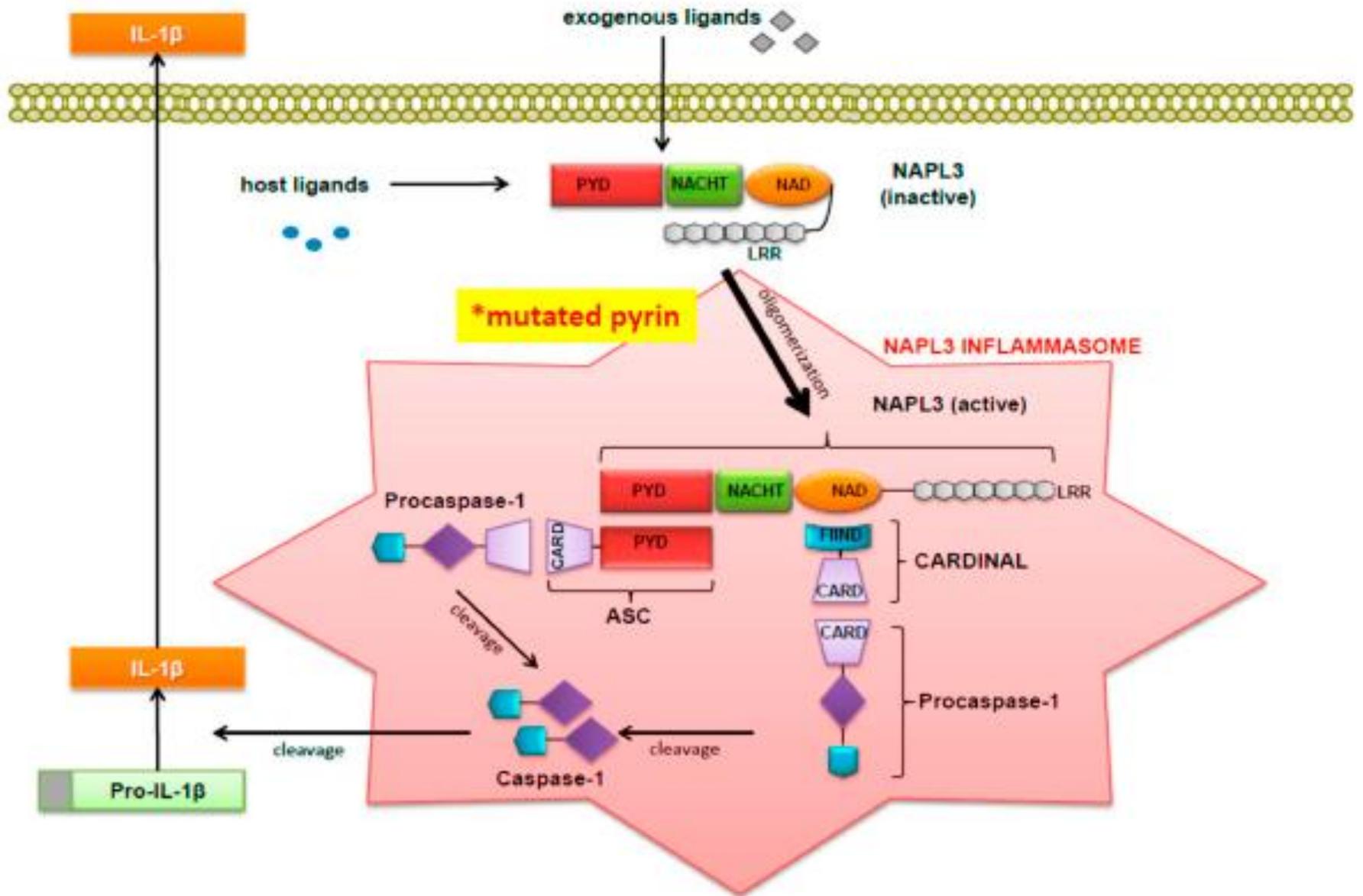
La conquista araba della Sicilia (IX sec D.C.)

MUTAZIONI NOTE DEL GENE *MEFV*

**16p13
.3**



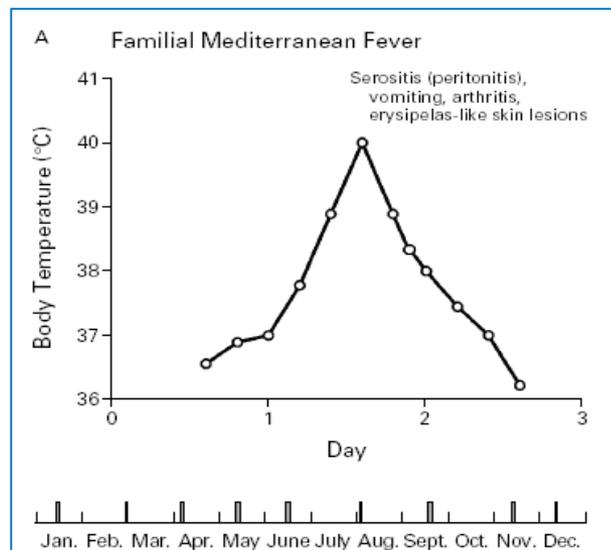
Pirina (Marenostrina)



Caratteristiche cliniche

- Esordio tra i 2.5 e i 5 anni
- Late-onset (>8 anni)
- (90% dei pazienti ha 1° attacco prima dei 20 anni)

- ❖ *Accesso febbrile acuto, di breve durata (da 6 a 96 h)*
- ❖ *Periodo intercritico asintomatico*
- ❖ *Frequenza degli attacchi: da 2/settimana ad 1-2/anno*



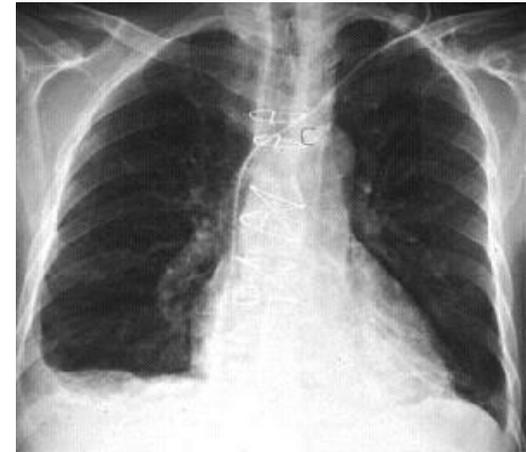
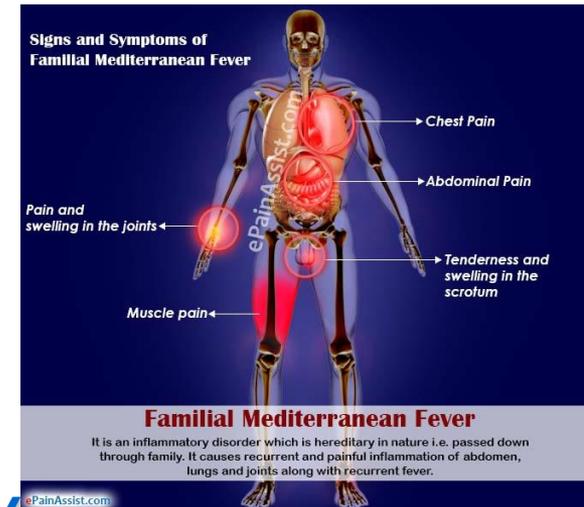
Caratteristiche cliniche

Possibili trigger:

stress, ciclo mestruale, interventi chirurgici, esercizio fisico

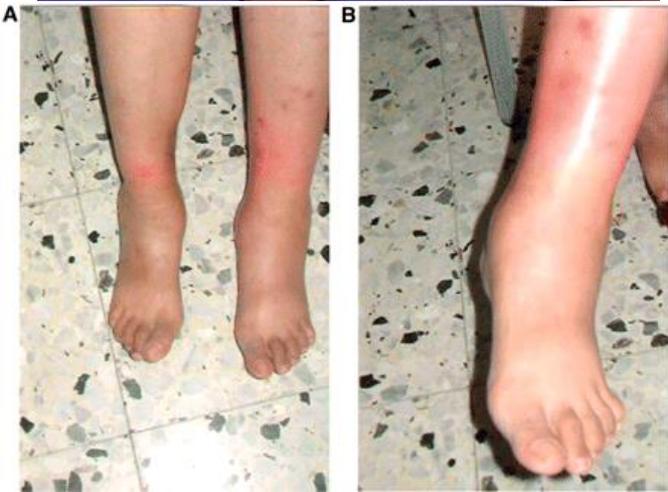
- **Dolori addominali** **90-95%**
- **Dolore articolare ± Artrite** **25-30%**
- **Dolore pleurico acuto/pleurite** **15-45%**

Nei bambini più piccoli la febbre può essere l'unico sintomo e precedere anche di 3 anni la comparsa dei sintomi tipici



Manifestazioni cutanee

- **Eruzione simil-erisipeloida caviglie/piede** **7-40%**
- **Porpora di Schoenlein-Henoch** **3-11%**



Dolore scrotale

Mialgie

Pericardite (1%)

FMF

Laboratorio: leucocitosi,
↑ PCR, VES
↑ SAA durante attacchi e non solo

Complicanza AMILOIDOSI (15-20%, a 40 anni I.R.C.)

Diagnosi: clinica + familiarità + risposta a colchicina

ANALISI GENETICA positiva nell'80%

TERAPIA

COLCHICINA

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

COLCHICINA

Dosaggio pazienti adulti: 1.2-1.8 mg/die

Dosaggio in età pediatrica (mg/kg/die):

< 5 anni: 0.05 ± 0.02

6-11 anni: 0.03 ± 0.01

11-15 anni: 0.25 ± 0.01

Ozkaya N. Clin Rheumatol 2003

N.B. (!) Interazione con: eritromicina, claritromicina, cimetidina, simvastatina (sistema enzimatico epatico CYP3A4)

Disturbi gastrointestinali (nausea/vomito/diarrea) e aumento transaminasi

EFFICACIA COLCHICINA

- **Nel 60% dei pz previene gli attacchi febbrili**
- **Ne riduce il numero nel 20-30% dei casi**
- **Impedisce lo sviluppo o la progressione dell'amiloidosi**

Nei casi refrattari alla colchicina utilizzati con successo gli inibitori dell'IL-1 β (canakinumab e anakinra)



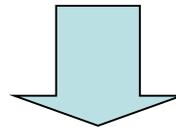
GRETA, 3 anni

Marzo 2004: *Greta viene condotta dal Pediatra Curante per comparsa da 24 ore di dolore e limitazione funzionale al gomito sn, in corso di febbre da 48 ore, associata a flogosi delle alte vie respiratorie e ad eritema pruriginoso del palmo delle mani, poi diffusosi al tronco ed agli arti inferiori.*

Il Pediatra controlla lo storico della pz che evidenzia: frequenti pregresse infezioni delle vie aeree superiori; un ricovero in primavera 2003 per febbre e dolore addominale ed un ricovero in giugno 2003 per febbre e infezione delle vie aeree.

All'obiettività. ARTRITE del gomito sn

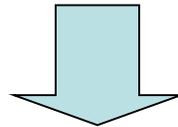
*Sospetto diagnostico: **artrite settica!***



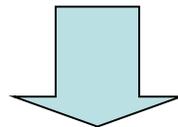
Invio per ricovero urgente presso la Pediatria più vicina



In corso di ricovero avviata terapia antibiotica ev a largo spettro ed eseguite ecografia articolare e RMN del gomito sn che confermano la presenza di versamento articolare.



Rapido sfebbramento e miglioramento clinico



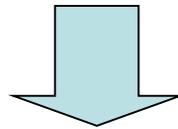
Guarita!!!!



O forse...no?!?

Maggio 2004: Greta torna dal Pediatra per episodio di tumefazione alla caviglia sinistra, in corso di faringodinia con linfadenopatia LC; alla valutazione del Pediatra, 24 ore dopo l'insorgenza, la tumefazione è già risolta.

Vengono comunque prescritti esami ematochimici: indici di flogosi, ANA, FR negativi



Artrite parainfettiva?



Novembre 2005: di nuovo dal Pediatra... per febbre da 4 giorni, faringodinia e tumefazione con dolore al ginocchio sinistro, polso destro e spalla sinistra.

All'approfondimento anamnestico del pediatra la mamma si ricorda che anche 2 settimane prima Greta aveva presentato tumefazione del ginocchio sn associato a febbre, ma, come le altre volte, l'episodio si era risolto spontaneamente in un paio di giorni, tanto che non aveva ritenuto necessaria una valutazione medica.



***...MA A QUESTO PUNTO...
...C'E' QUALCOSA CHE NON TORNA???***

*Troppi episodi
di artrite!*

*Reumatismo
palindromico?*

*Artrite sempre
associata a
febbre*

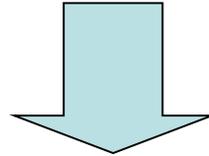
AIG?

*Sempre presente flogosi
respiratoria in concomitanza
con gli episodi*

Immunodeficienza?



**IL PEDIATRA INVIA GRETA PER RICOVERO
PRESSO LA REUMATOLOGIA PEDIATRICA**



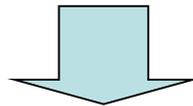
Agli esami ematochimici:

*-in acuto: **VES 79 mm/h, PCR 124 mg/L,***

***IgG 17 g/L** (vn5.52-11.98), **IgA 3.88** (vn0.54-1.99), **IgM 2.37** (vn0.4-1.45),
IgD 2560 mg/L (vn fino a 80), **Sottopopolazioni linfocitarie** nella norma,*

***anticorpi:** antinucleo su cellule Hep2 positivi 1:160; sierologie positive per
Adenovirus*

*-in benessere: **VES 44 mm/h, PCR 165 mg/L, IgD1430 mg/L***

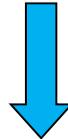


*ANALISI GENETICA gene MVK:
2 mutazioni missenso in eterozigosi
C748G>A; c1006G>A*



IL FATICOSO CAMMINO TERAPEUTICO DI GRETA

2005-2009: terapia sintomatica al bisogno con FANS



Scarso controllo della patologia: rash, artrite.

2010: terapia con colchicina



2012: associa corticosteroide alla colchicina, dopo ricaduta di malattia con necessità di ricovero



Corticodipendenza, difficile controllo di malattia

2013: inizia inibitore di IL-1 (kineret)

Sindrome da Iper-IgD

***Deficit parziale di MVK
associato a febbre periodica***

(OMIM 260960)

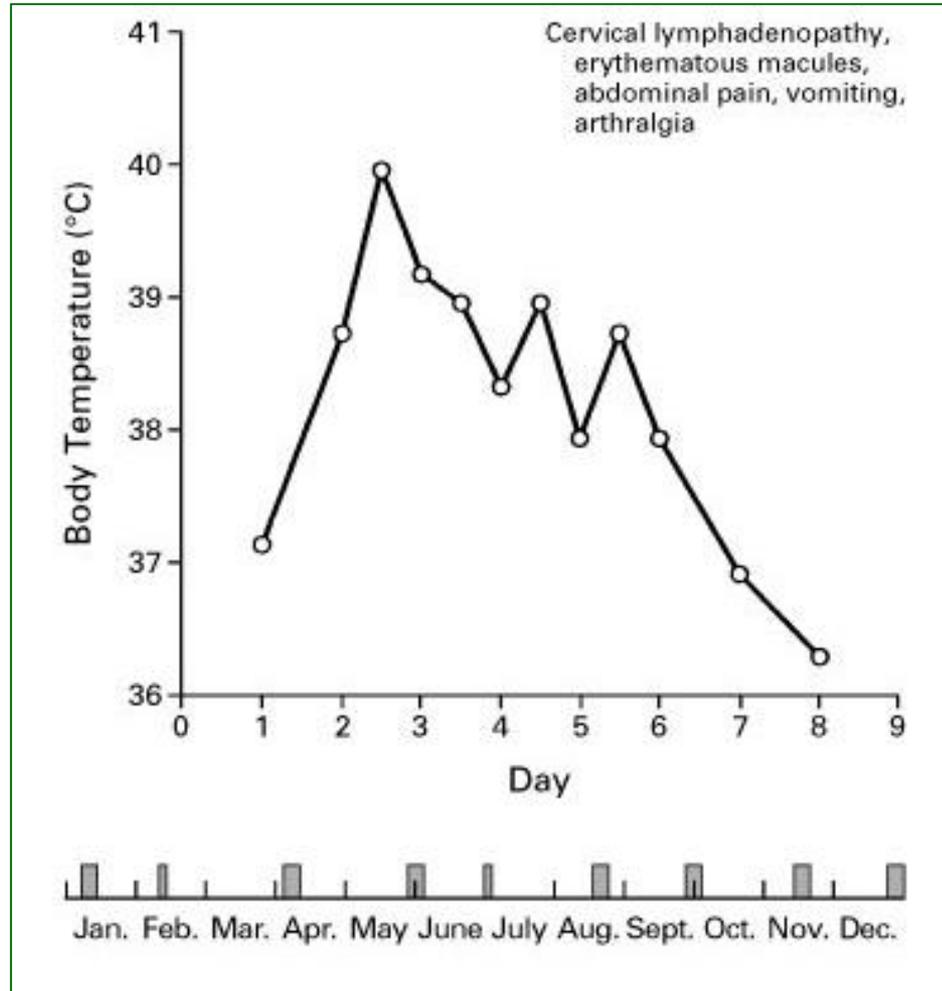
Caratteristiche cliniche

- **Accessi febbrili ricorrenti (3-7 gg)**
- **Esordio precoce (< 2 aa)**
- **Linfadenomegalia (94%)**
- **Diarrea (82%)**
- **Rash cutaneo (82%)**
(maculopaulare, orticarioide, nodulare, morbilliforme, vasculitico tipo porpora SH)
- **Artralgie/artrite (80%)**
- **Dolori addominali (72%)**
- **Vomito (56%)**
- **Cefalea (52%)**

**AUTOSOMICA
RECESSIVA**



Sdr da IperIgD: l'attacco acuto



Ricorrenza
4-6 settimane

Sindrome da IperIgD

Laboratorio: brusco aumento indici di flogosi e leucocitosi neutrofila nell'attacco
↑ acido mevalonico nelle urine
aumento IgD (>300 mg/L) e IgA (>5 vv)

Prognosi:

Gli episodi si diradano negli anni fino a scomparire
A lungo termine dipende dall'amiloidosi (rara)

Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome

W. Ammouri, L. Cuisset¹, S. Rouaghe, M.-O. Rolland², M. Delpech¹, G. Grateau and N. Ravet

Characteristics	Mutations		P-Value (Group A1 vs Group A2)
	Group A1 HIDS with high level of serum IgD n (%)	Group A2 HIDS with normal level of serum IgD n (%)	
Patients	19	5	
Starting factors	6 (32)	1 (20)	> 0.99
Ethnicity: Arab from Maghreb	1	2	
Caucasian	17 (90)	2 (40)	
Mediterranean origin	0	1	
Guadeloupe	1	0	
Fever	18 (95)	5 (100)	> 0.99
Abdominal pain	13 (68)	4 (80)	> 0.99
Hepatomegaly	4 (21)	2 (40)	0.58
Splenomegaly	6 (32)	4 (80)	0.13
Diarrhoea	10 (53)	3 (60)	> 0.99
Lymphadenopathy	14 (74)	2 (40)	0.27
Cutaneous involvement	12 (63)	3 (60)	> 0.99
Arthralgy	14 (74)	2 (40)	0.27
Arthritis	5 (26)	2 (40)	> 0.99
Pharyngitis	3 (16)	1 (20)	> 0.99
Aphthous ulcer	4 (21)	1 (20)	> 0.99
Amyloidosis	0 (0)	1 (20)	0.23
Mean age of the first attack (year)	3.54	1.3	0.66
Mean duration of attacks (day)	5.35	5	0.88
High level serum of IgA	12	3	> 0.99
Normal level serum of IgA	2	0	
Non-related	5	2	



Diagnosi differenziale



	PFAPA	HIDS	TRAPS	FMF
Età di esordio	<5aa	< 10aa (96%)	2-20 aa	< 10aa (50%)
Durata episodi febbrili	3-6 gg	3-7 gg	7-20 gg	1-3 gg
Dolore addominale	+/-	+++	++	++++
Periodicità	+++	+	-	+
Artrite	-	Simmetrica	Variabile	Mono
Mialgie	-	+	+++	-



Diagnosi differenziale



	PFAPA	HIDS	TRAPS	FMF
Cute/mucose	afte	rash	rash	erisipela
Linfonodi	+++	+++	+++	-
Occhio	-	-	+++	-
Amiloidosi	-	+/-	++	+++

A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children

M. Gattorno,¹ M. P. Sormani,² A. D'Osualdo,³ M. A. Pelagatti,¹ F. Caroli,³ S. Federici,¹ M. Cecconi,⁴ N. Solari,¹ A. Meini,⁵ F. Zulian,⁶ L. Obici,⁷ L. Breda,⁸ S. Martino,⁹ A. Tommasini,¹⁰ G. Bossi,⁷ A. Govers,¹¹ I. Touitou,¹² P. Woo,¹³ J. Frenkel,¹¹ I. Koné-Paut,¹⁴ M. Baldi,⁴ I. Ceccherini,³ and A. Martini¹

Objective. To identify a set of clinical parameters that can predict the probability of carrying mutations in one of the genes associated with hereditary autoinflammatory syndromes.

Methods. A total of 228 consecutive patients with a clinical history of periodic fever were screened for mutations in the *MVK*, *TNFRSF1A*, and *MEFV* genes, and detailed clinical information was collected. A diagnostic score was formulated based on univariate and multivariate analyses in genetically positive and negative patients (training set). The diagnostic score was validated in an independent set of 77 patients (validation set).

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

FEBBRE RICORRENTE/PERIODICA

↓
Diagnostic score

www.printo.it/periodicfever

↓
ALTO RISCHIO (>1,32)

↓
BASSO RISCHIO (<1,32)

↓
**ANALISI
GENETICA**

↓
Follow-up 6-12 m

↓
**Sintomi
nuovi o
persistenti**

↓
**Miglioramento o
scomparsa
sintomi**

• Etnia + clinica + febbre ≤ 2 gg \rightarrow **FMF**

• Febbre ≥ 7 gg \rightarrow **TRAPS**

• Febbre 3-6 gg { Vomito e/o splenomegalia + \rightarrow **MVK**
Vomito e/o splenomegalia - \rightarrow **FMF**

TAKE HOME MESSAGES

- La PFAPA è un'entità clinica che nella maggior parte dei casi scompare dopo i 7-10 anni ed è responsiva alla terapia corticosteroidea
- E' necessario il **follow-up** per confermare la diagnosi: a volte le febbri monogeniche hanno presentazione iniziale molto simile alla PFAPA, i sintomi atipici possono comparire con il tempo

TAKE HOME MESSAGES

- In caso di sintomi atipici è utile applicare il “Risk score diagnostico” per individuare i soggetti da indirizzare a valutazione specialistica e analisi genetica
- Una diagnosi precoce e l’inizio di terapia adeguata (colchicina per la FMF, cortisonici e farmaci biotecnologici anti IL-1 β e anti TNF α) possono controllare i sintomi ed evitare le complicanze

La perplessità è l'inizio della conoscenza....

Kahlil Gibran



**GRAZIE
PER L'ATTENZIONE!!!**

giorgia.martini@sanita.padova.it