

Le malattie autoinfiammatorie: quando sospettarle e come orientarsi

Marco Gattorno, Roberta Caorsi



Parole chiave: Sindromi autoinfiammatorie, febbri periodiche, PFAPA, criopirinopatie

Abstract

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie rare, ad esordio precoce, caratterizzate da un'aberrante risposta infiammatoria, secondaria ad alterazioni, su base genetica, di proteine coinvolte nella sua regolazione.

Tali condizioni sono classificate in quattro gruppi: le febbri periodiche, caratterizzate da episodi periodici di flogosi sistemica, le criopirinopatie, condizioni di variabile gravità tipicamente caratterizzate da rash cutaneo, febbre ed artrite/artralgia, le malattie granulomatosi, in cui cute, articolazioni ed occhio sono interessati da una flogosi granulomatosa non caseosa, ed i disordini piogenici, caratterizzati da ascessi sterili a carico di cute, articolazioni ed ossa.

La diagnosi è spesso complessa visto la rarità di tali condizioni ed il fenotipo clinico spesso aspecifico. Essa si basa in primis sull'esclusione di patologie più comuni in età pediatrica, quindi su indagini di secondo livello, soprattutto di tipo molecolare. I recenti progressi nello studio dei meccanismi patogenetici di tali condizioni hanno permesso di sviluppare farmaci in grado di ottenere un buon controllo di malattia. Pertanto una diagnosi precoce è auspicabile al fine di avviare un'adeguata terapia riducendo il rischio dell'insorgenza di complicanze a lungo termine.

Con il termine malattie autoinfiammatorie si intende un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria. L'esordio clinico è precoce, solitamente nei primi 10 anni di vita; tuttavia, essendo condizioni molto rare e di recente descrizione, un ritardo nella diagnosi è comune. Essendo patologie ad andamento cronico, numerose di esse sono gravate da complicanze a lungo termine.

I recenti progressi nell'identificazione dei meccanismi patogenetici di tali condizioni hanno permesso di realizzare farmaci in grado di ottenere un buon controllo di malattia; pertanto, una diagnosi precoce è auspicabile al fine di avviare un approccio terapeutico adeguato, riducendo il rischio per il paziente di sviluppare complicanze a lungo termine.

Lo spettro clinico di tali condizioni è molto variabile; classicamente sono distinte in 4 gruppi (Tab. I):

Dipartimento di Pediatria Università di Genova, UO Pediatria II, Istituto "G. Gaslini"

marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Tab. I. Le malattie autoinfiammatorie.

	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	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

- Febbri periodiche (FMF, HIDS, TRAPS): sono caratterizzate da episodi periodici di infiammazione sistemica che si manifesta con febbre associata a variabili manifestazioni cliniche ed aumento degli indici bioumorali di flogosi. Generalmente nei periodi intercritici i soggetti affetti da tali condizioni presentano buona salute e gli indici bioumorali di flogosi vanno incontro a normalizzazione.
- Criopirinopatie (CINCA, MWS, FCAS): condizioni associate a mutazioni del gene *NLRP3* (o *CIAS-1*, *Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*), che codifica per una proteina chiamata Criopirina, la quale svolge un ruolo cruciale nel controllo della secrezione di una citochina pro-infiammatoria, l'interleuchina 1 beta (IL-1 beta). Le mutazioni a carico di questo gene determinano uno spettro di quadri clinici caratterizzati da flogosi sistemica, cronica o ricorrente, che si manifesta con febbre, rash cutaneo ed altre manifestazioni cliniche variabili a seconda della gravità del quadro.
- Malattie granulomatose (S. di Blau): sono caratterizzate da un infiltrato infiammatorio di tipo granulomatoso che coinvolge cute, articolazioni e occhio.
- Disordini piogenici (PAPA, DIRA, S. di Majeed): sono caratterizzati dalla presenza di ascessi sterili che coinvolgono cute, articolazioni ed ossa.

Il paziente con febbre periodica

Con il termine "febbre periodica" o "ricorrente" si intende una condizione caratterizzata dalla presenza di tre o più episodi febbrili di origine sconosciuta che si presentano in un periodo di sei mesi e che si verificano ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro¹.

L'approccio ad un paziente con febbre periodica è complesso, specialmente in età pediatrica, in quanto tale condizione può essere sostenuta da svariate patologie di origine infettiva, reumatologica, immunologica, oncologica e genetica (Tab. II)².

Le malattie autoinfiammatorie che si manifestano con febbre periodica sono: Febbre Mediterranea Familiare (FMF), sindrome TRAPS (*Tumor necrosis factor Receptor Associated Periodic Syndrome*) e Sindrome da deficit di mevalonato-chinasi (MKD), anche detta Sindrome da Iper-IgD (HIDS). Oltre a queste tre condizioni, chiamate anche Febbri Periodiche Monogeniche, è classificata tra le malattie autoinfiammatorie una quarta condizione, nota come sindrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*), in quanto, seppure una causa genetica non sia stata ad oggi identificata, presenta alcune caratteristiche che la accomunano alle sopra citate condizioni.

La *Febbre Mediterranea Familiare* (FMF) è la più comune febbre periodica monogenica, diffusa soprattutto nelle popolazioni mediterranee (armeni, turchi,

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

Malattie infettive	Infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie Infezioni delle vie urinarie Virali (EBV, Parvovirus B19, HSV 1 e 2) Batteriche (infezioni occulte, Borrelia, Brucella) Parassitarie (Malaria)
Difetti immunitari congeniti	Immunodeficienze primitive Neutropenia ciclica
Malattie infiammatorie multifattoriali	Malattia di Behcet Lupus eritematoso sistemico Malattia di Crohn
Malattie neoplastiche	Leucemia linfoblastica acuta Leucemia mieloide acuta Linfoma (Febbre di Pel Epstein)
Forme idiopatiche	Sindrome PFAPA

ebrei ed arabi), la cui frequenza di portatori è elevata (1/5-1/10). È una condizione autosomica recessiva, secondaria a mutazioni del gene *MEFV*, che codifica per una proteina denominata pririna o marenostina coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria³. Malgrado 5 mutazioni rappresentino l'85% delle mutazioni riscontrate, ne sono note numerose e con diversa penetranza clinica⁴: ciò è dimostrato dal fatto che soggetti portatori in eterozigosi di una mutazione ad alta penetranza possono presentare il caratteristico fenotipo clinico.

Tale condizione, che generalmente presenta il suo esordio prima dei 10 anni di età, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza e di breve durata (24-72 ore), con frequenza molto variabile (generalmente non maggiore di un episodio al mese). Le manifestazioni cliniche che più frequentemente si associano agli episodi febbrili (95% dei casi) sono sintomi a carico dell'apparato gastroenterico; il sintomo più frequente è il dolore addominale, secondario a sierosite, che può essere tanto intenso da simulare un addome acuto. Altre manifestazioni cliniche comunemente associate all'attacco febbrile sono vomito, diarrea, dolore toracico, manifestazioni articolari (artralgie, più raramente artrite), lesioni cutanee (che di solito si manifestano come un rash simil-erisipeloide che si localizza al dorso dei piedi ed alla regione glutea) e splenomegalia⁵.

Prima della caratterizzazione molecolare del gene *MEFV* la diagnosi di FMF si basava su criteri clinici⁶, che tuttavia, con l'avvento dell'indagine molecolare, si sono dimostrati scarsamente specifici e sensibili.

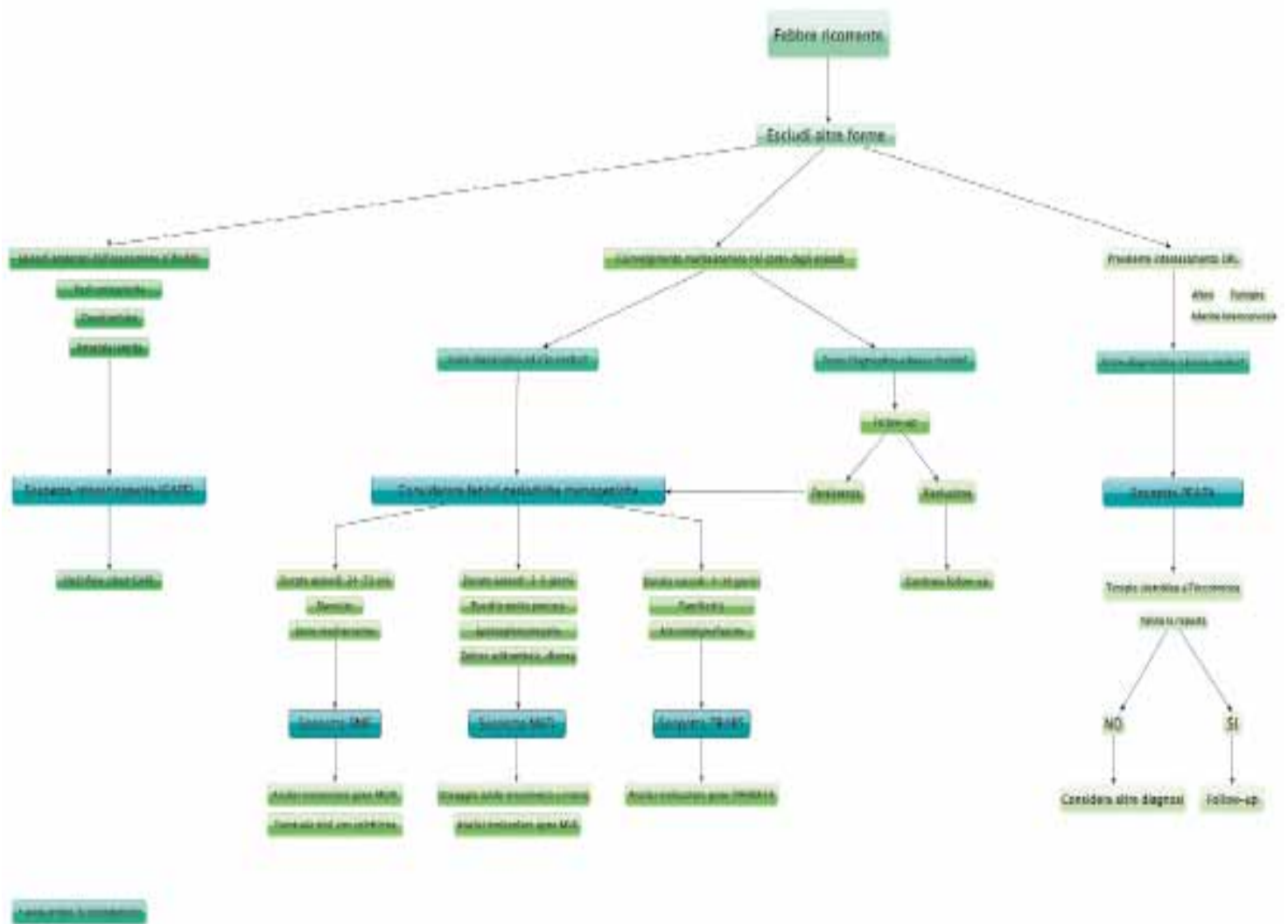
L'amiloidosi renale è una temibile complicanza a lungo termine della FMF; tale condizione, di frequente riscontro prima dell'avvento della terapia con colchi-

cina, si riscontra più facilmente nei soggetti con severi attacchi flogistici ad esordio precoce e nei soggetti che sviluppano un quadro di flogosi cronica, seppur asintomatica, documentata da un aumento della sieramiloide A (SAA) nei periodi intercritici⁷.

La terapia con colchicina si è dimostrata efficace nel prevenire gli episodi febbrili e l'insorgenza dell'amiloidosi renale; tale terapia, somministrata usualmente alla dose iniziale di 1 mg/die, determina un miglioramento clinico nel 95% dei soggetti trattati (con una completa remissione nel 75% dei trattati)⁸. Nei rari soggetti in cui tale terapia non si è dimostrata efficace, una terapia di seconda linea con biologici è stata recentemente descritta come efficace in un numero limitato di casistiche.

La *Febbre periodica da difetto di Mevalonato chinasi (MKD)*, o *sindrome da Iper-IgD*, è una malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene *MVK*, che codifica per un enzima, denominato mevalonato-chinasi, coinvolto nella biosintesi del colesterolo (la funzione di tale enzima nella risposta infiammatoria non è nota): sono note numerose mutazioni di questo gene, responsabili di una variabile riduzione dell'attività enzimatica⁹. I pazienti affetti da MKD non presentano tuttavia una deficienza completa di tale enzima, condizione assai più rara associata ad un severo quadro clinico, denominato Mevalonico aciduria, caratterizzato da ritardo mentale, ipostaturalità, ipotonia, atassia, miopatia e, analogamente ai pazienti affetti da MKD, accessi febbrili periodici¹⁰.

La MKD, che generalmente esordisce nel 1 anno di vita, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza, di durata media di 3-7 giorni e che si presentano con variabile frequenza.



Flow chart diagnostico per l'individuazione di possibili malattie autoinfiammatorie nel paziente pediatrico con episodi febbrili ricorrenti.

Gli attacchi febbrili sono generalmente accompagnati da dolore addominale, che talvolta si associa a vomito e/o diarrea, linfadenomegalia laterocervicale, manifestazioni muco-cutanee (rash cutaneo eritematoso, più raramente stomatite aftosa) e, in circa la metà dei casi, epatosplenomegalia^{11 12}.

Tale condizione è stata inizialmente denominata Sindrome da Iper-IgD per il riscontro di aumentati livelli di IgD sieriche (frequentemente associato ad un aumento anche delle IgA) nel corso degli attacchi febbrili; tuttavia tale dato presenta una scarsa specificità e sensibilità. Un aumento dell'escrezione urinaria di acido mevalonico viene generalmente osservato nel corso degli episodi febbrili. Anche se di esecuzione piuttosto indaginosa, questo esame può rappresentare un valido supporto diagnostico.

Nella maggior parte dei casi le manifestazioni cliniche della MKD persistono per diversi anni, ma gli

episodi febbrili tendono a divenire meno frequenti e intensi dopo l'età adolescenziale. Tuttavia in alcuni pazienti le manifestazioni cliniche persistono anche nell'età adulta e sono stati descritti rari casi di progressione della malattia verso un decorso cronico; in tali soggetti è stata riportata l'insorgenza di amiloidosi renale, in precedenza non considerata una possibile complicanza a lungo termine di tale quadro¹².

Gli attacchi febbrili della MKD generalmente presentano una pronta risposta ad una singola somministrazione di steroide (prednisone 1 mg/kg o betametasone 0,1 mg/kg).

Nei pazienti con un fenotipo clinico più grave può essere tuttavia necessaria una terapia steroidea continuativa. In tali soggetti può essere presa in considerazione l'uso di farmaci biologici, la cui efficacia risulta tuttavia essere ancora controversa.

La **sindrome TRAPS** (*Tumor necrosis factor Receptor* Asso-

ciated Periodic Syndrome) è una condizione autosomica dominante legata a mutazioni del gene *TNFRSF1A*, che codifica per il recettore di tipo 1A del tumor necrosis factor (TNF)¹³. Tra le mutazioni note a carico di questo gene, quelle che coinvolgono i residui in cisteina della proteina sono associate ad un fenotipo clinico più severo; altre mutazioni presentano invece una minore penetranza clinica (R92Q, P46L), tanto da mettere in discussione il loro possibile ruolo patogenetico¹⁴.

Clinicamente la sindrome TRAPS è caratterizzata da episodi febbrili di lunga durata (7-20 giorni), con febbre tendenzialmente ondulante, e ridotta frequenza (solitamente 2-4 episodi all'anno). Gli attacchi febbrili sono generalmente accompagnati da manifestazioni cutanee spesso eterogenee: il quadro più frequentemente descritto è quello di un eritema maculare migrante agli arti e più raramente al tronco, ma sono descritti quadri di rash orticarioide o papulare. Altri sintomi frequentemente associati all'attacco febbrile sono il dolore addominale (secondario a sierosite), le mialgie (talvolta è presente un franco quadro di fascite) ed i sintomi oculari (edema periorbitario, congiuntivite)^{13 15}.

Anche la TRAPS si associa all'insorgenza di amiloidosi renale, complicanza, generalmente tardiva, sviluppata più frequentemente da soggetti portatori di mutazioni ad alta penetranza a carico del gene *TNFRSF1A*; in tali soggetti è stata inoltre descritta una possibile cronicizzazione del quadro¹³.

La terapia corticosteroidica all'occorrenza, in grado di ridurre l'intensità e la durata degli episodi febbrili, è stata a lungo considerata la terapia di prima linea della sindrome TRAPS; tuttavia soggetti con un fenotipo clinico più severo tendono a sviluppare un quadro di cortico-dipendenza. Ciò ha portato all'uso di farmaci biologici come terapia di seconda linea: gli inibitori del TNF, contrariamente a quanto atteso, non si sono dimostrati efficaci nel controllare il quadro clinico in tutti i pazienti; la terapia con Anakinra (farmaco antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1) è invece stata descritta come efficace nel prevenire l'insorgenza degli attacchi febbrili in diverse casistiche^{16 17}.

La sindrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*) è una condizione caratterizzata da febbre periodica non associata a mutazioni a carico dei geni responsabili delle febbri periodiche monogeniche. Infatti, malgrado siano descritti sporadici casi familiari, una base genetica di tale condizione non è mai stata dimostrata.

Tale condizione si sviluppa tipicamente prima dell'età di 5 anni ed è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza, che persistono per 3-6 giorni e che presentano spontanea remissione. Tipicamente gli episodi febbrili si presentano con un periodo intercritico molto regolare (durante il quale i pazienti sono del tutto asintomatici), spesso rappresentato dallo stesso numero di giorni. I sintomi classicamente associati alla febbre sono faringite eritematosa o essudativa, linfadenopatia laterocervicale e stomatite aftosa. Talvolta si associano altri sintomi quali dolore addominale, artromialgie, brividi e cefalea^{18 19}. Contrariamente a quanto avviene nelle febbri periodiche monogeniche, i bambini affetti da PFAPA si presentano in buone condizioni cliniche anche durante gli attacchi febbrili.

La prognosi della PFAPA è generalmente ottima in quanto gli episodi febbrili tendono a divenire meno frequenti negli anni e nella maggior parte dei casi si risolvono prima dell'età di 10 anni. Malgrado siano descritti casi in cui il quadro si mantiene per un maggior numero di anni, tale condizione non tende mai alla cronicizzazione e non è gravata da complicanze a lungo termine¹⁹.

Gli episodi febbrili presentano una rapida risposta alla monosomministrazione di steroide, anche se tale terapia può accorciare e rendere più irregolari gli intervalli intercritici. Diverse casistiche riportano la tonsillectomia come efficace nel determinare la risoluzione del quadro in una variabile percentuale di pazienti, soprattutto nei casi con importante interessamento faringotonsillare²⁰.

Inquadramento diagnostico

In un paziente che presenta episodi febbrili periodici è necessario in primo luogo escludere che tale sintomatologia rappresenti un quadro secondario, prima di indirizzare il sospetto clinico verso una malattia autoinfiammatoria.

La presenza di episodi febbrili periodici associati a leucocitosi neutrofila ed aumento degli indici di flogosi (VES, PCR, SAA), in assenza di un focolaio infettivo, deve indirizzare il sospetto clinico verso una malattia autoinfiammatoria. Solitamente l'emocromo e gli indici di flogosi vanno incontro a progressiva normalizzazione una volta risolti l'episodio acuto; ciò può tuttavia non avvenire in pazienti affetti da una febbre periodica monogenica con un lungo corso di malattia, in cui si può evidenziare, durante i periodi intercritici, un persistente aumento degli indici di flogosi. Le febbri periodiche monogeniche si caratterizzano

per la presenza di un interessamento multi sistemico nel corso degli episodi: la febbre è quindi solitamente accompagnata da malessere generale e sintomi d'organo. Un paziente con episodi febbrili periodici che tuttavia si mantiene in buone condizioni cliniche nel corso dell'attacco acuto e presenta un prevalente interessamento faringotonsillare e/o della mucosa orale deve indirizzare il sospetto diagnostico verso la sindrome PFAPA.

Al fine di rendere più semplice l'identificazione di una febbre periodica monogenica è stato creato, presso l'Istituto Gaslini, uno score diagnostico in grado di predire il rischio che un paziente pediatrico affetto da febbre periodica sia portatore di mutazioni a carico del gene *MEFV*, *MVK* o *TNFRSF1A*. Tale score (disponibile sul sito www.pinto.it/periodicfever) si basa su 5 variabili indipendenti: età all'esordio, familiarità per episodi febbrili periodici presenti dall'età pediatrica e frequenza, nel corso degli episodi febbrili, di dolore toracico, dolore addominale, diarrea e aftosi orale²¹. Recentemente è stato messo a punto uno score analogo anche per i pazienti adulti²².

Se il quadro clinico, gli esami di primo livello e lo score diagnostico sono compatibili con una malattia autoinfiammatoria, il paziente va indirizzato ad un centro specialistico per avviare indagini di secondo e terzo livello.

Il paziente con episodi febbrili e rash cutaneo: le criopirinopatie

Il termine "criopirinopatie" o CAPS (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*) raggruppa tre condizioni: *Familiar Cold Auto-inflammatory Syndrome* (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS) e sindrome CINCA (*Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome*).

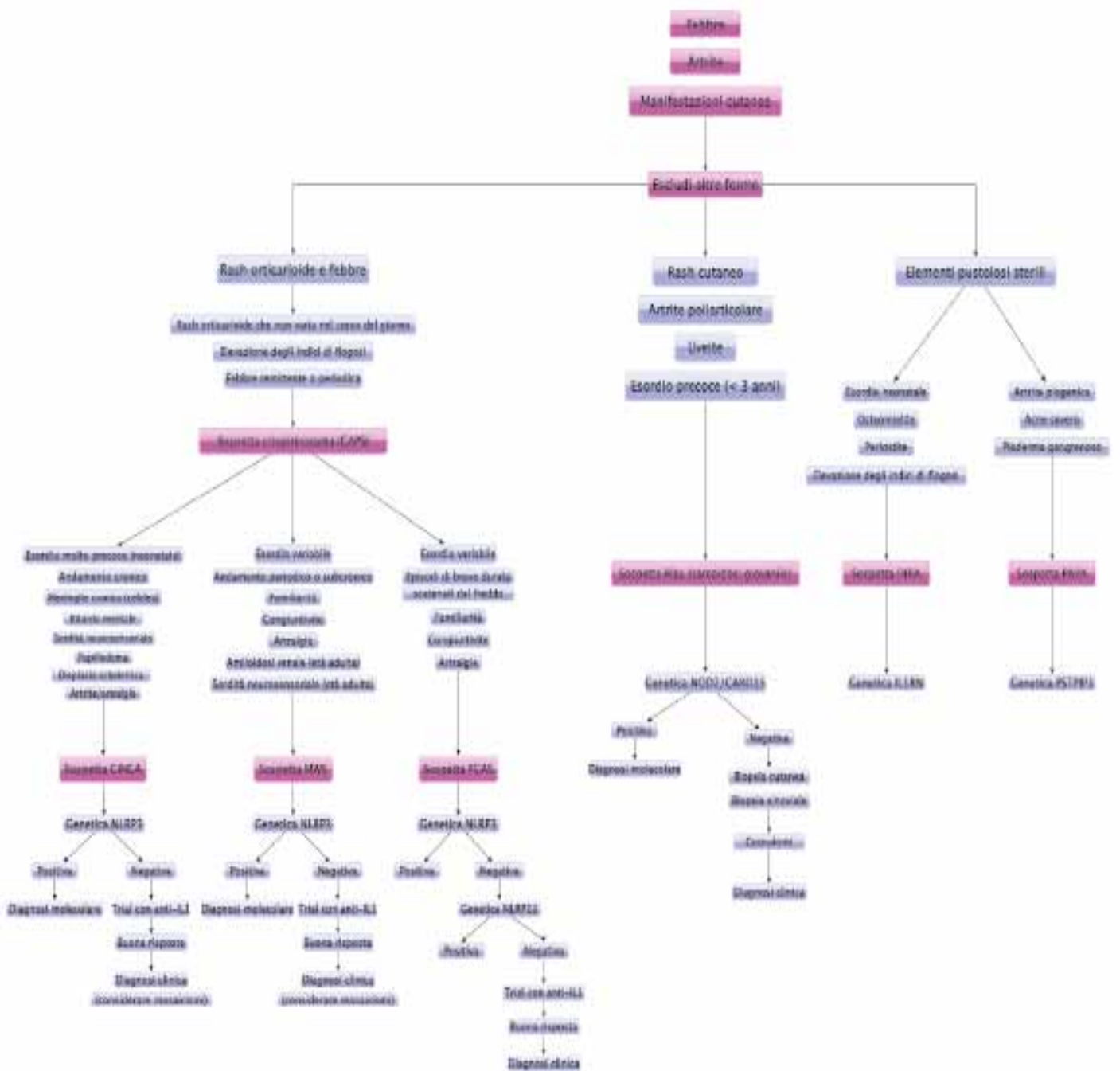
Tali condizioni sono secondarie a mutazioni del gene *NLRP3* (o *CIAS1*), il quale codifica per una proteina, denominata criopirina, che presenta un ruolo cruciale nel controllo della risposta infiammatoria, in particolare della secrezione di IL-1 beta; un'alterata funzione della criopirina non permette la normale inibizione della secrezione di tale citochina, i cui livelli persistono elevati causando un'aberrante flogosi sistemica. Le mutazioni a carico del gene *NLRP3* sono trasmesse con modalità autosomica dominante (anche se in un'elevata percentuale di pazienti si tratta di mutazioni "de novo", insorte nella cellula germinale)²³. Essendo secondarie a mutazioni dello stesso gene, que-

ste tre condizioni non rappresentano tre quadri clinici differenti, ma il continuum di un'unica condizione la cui gravità dipende dalla mutazione che coinvolge il gene *NLRP3* (attualmente sono note più di 80 mutazioni)^{4 24}. La *sindrome CINCA* rappresenta il fenotipo clinico più severo. Tale condizione presenta generalmente il suo esordio nei primi giorni di vita con un quadro di rash orticarioide non pruriginoso associato a febbre intermittente, ad un'alterazione dell'emocromo (leucocitosi neutrofila, anemia da disordine cronico) e degli indici di flogosi²⁵. Tali pazienti presentano inoltre una facies tipica con bozze frontali prominenti, ipoplasia mandibolare e naso a sella. La cronica flogosi sistemica tipica di questa sindrome determina le manifestazioni acute di malattia (febbre, rash, congiuntivite, artralgie, artrite e cefalea) ma la persistenza di tale infiammazione determina anche l'insorgenza di manifestazioni croniche quali ritardo mentale (secondario ad atrofia cerebrale), sordità neurosensoriale, papilledema, artropatia cronica con erosioni ai capi articolari, deformazioni ossee (overgrowth patellare, dita a vetrino di orologio, slargamento delle metafasi e epifisi delle ossa lunghe) ed amiloidosi renale²⁶.

La MWS rappresenta il fenotipo clinico di gravità intermedia. È una condizione ad esordio variabile, solitamente nei primi mesi di vita, il cui andamento può essere ricorrente o cronicizzante. Tale condizione è caratterizzata da episodi febbrili di durata variabile, cui si associa rash cutaneo, congiuntivite, artromialgie e/o artrite; non è generalmente presente un fattore scatenante (anche se freddo, stress e stanchezza possono facilitare l'insorgenza dell'attacco acuto). Gli indici di flogosi sono generalmente aumentati nel corso degli episodi febbrili, ma spesso nelle fasi intercritiche non vanno incontro a completa normalizzazione.

Tale condizione è grava da complicanze a lungo termine, rappresentate dalla sordità neurosensoriale e dall'amiloidosi renale²⁷.

La FCAS rappresenta il fenotipo clinico più lieve tra le tre condizioni. Tale condizione, che solitamente esordisce nei primi mesi di vita, è caratterizzata da episodi di flogosi sistemica di breve durata (< 24 ore), che sono scatenati dall'esposizione al freddo. Tali episodi sono caratterizzati da febbre, rash orticarioide non pruriginoso, artromialgie e congiuntivite; gli esami di laboratorio evidenziano leucocitosi neutrofila associata ad aumento degli indici di flogosi. Nei periodi intercritici i pazienti presentano buona salute e gli esami ematici vanno incontro a normalizzazione. Tale quadro non è associato a complicanze a lungo termine²⁸.



Flow chart diagnostico per l'individuazione di una possibile malattia autoinfiammatoria nel paziente pediatrico con febbre, manifestazioni cutanee e/o artrite.

La FCAS2 (o sindrome auto infiammatoria da mutazione del gene NLRP12) è una condizione di recente identificazione caratterizzata da episodi febbrili scatenati dall'esposizione al freddo cui si associano sintomi quali rash cutaneo, linfadenopatia, dolore addominale ed innalzamento degli indici di flogosi^{29 30}.

Inquadramento diagnostico

L'approccio clinico al paziente con manifestazioni cutanee orticarioidi ricorrenti associate a febbre non è

semplice in quanto tale quadro può essere secondario ad allergopatie, quadri infettivi, vasculiti e malattie genetiche.

L'esordio molto precoce, la facies tipica e le manifestazioni cliniche associate fanno della CINCA una condizione particolare che, se nota, viene generalmente sospettata dai primi giorni o mesi di vita.

Per quanto riguarda FCAS e MWS, l'inquadramento diagnostico può essere più complesso.

In un paziente con episodi febbrili e rash cutaneo,

ciò che deve orientare ad una criopirinopatia sono l'esordio generalmente molto precoce, la presenza di una flogosi sistemica associata agli episodi e/o cronica, le manifestazioni cliniche associate e l'eventuale familiarità.

In particolare la FCAS non va confusa con l'orticaria idiopatica da freddo, condizione anch'essa caratterizzata da episodi orticarioidi scatenati dall'esposizione al freddo; tuttavia in quest'ultima condizione le manifestazioni cutanee si localizzano solo nelle porzioni di cute esposta (e non sono diffuse a tutto il corpo, come nella FCAS), regredendo rapidamente con l'allontanamento dal fattore scatenante, e non si associano a febbre né a flogosi sistemica. Il test al cubetto di ghiaccio è utile per indirizzare la diagnosi in quanto è tipicamente positivo nell'orticaria idiopatica da freddo, mentre è negativo nella FCAS.

La diagnosi delle criopirinopatie rimane una diagnosi clinica; l'analisi genetica permette una diagnosi di certezza nei pazienti portatori di mutazioni in *NLRP3*; tuttavia la negatività di tale indagine non permette di escludere tali condizioni. Infatti solo il 60% dei pazienti affetti da CAPS presenta mutazioni in tale gene: verosimilmente il medesimo quadro clinico può essere determinato da mutazioni in geni correlati al *NLRP3*, ad oggi non ancora identificati, come dimostrato dalla recente identificazione della FCAS2, secondaria alla mutazione del gene *NLRP12*. Recentemente sono stati inoltre descritti pazienti CAPS portatori di mutazioni "mosaico", presenti cioè in una variabile percentuale di cellule somatiche in quanto la mutazione è insorta de novo durante le fasi di divisione dello zigote³¹.

Vista la dimostrata efficacia dei farmaci anti-IL1 nelle criopirinopatie, nei pazienti con un sospetto clinico di CAPS ma non portatori di mutazioni in *NLRP3* è giustificato un trial con tali farmaci; la risposta a tale terapia permette infatti di confermare la diagnosi.

Terapia

Il ruolo cruciale della criopirina nel controllo della secrezione di IL-1 beta e la conseguente secrezione aberrante di tale citochina nei pazienti affetti da CAPS, ha suggerito che il trattamento con farmaci anti-IL-1 beta potesse rappresentare una terapia efficace. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 beta (Anakinra) nel controllare le manifestazioni cliniche acute di tali condizioni. Infatti la somministrazione giornaliera di tale farmaco determina un drammatico miglioramento, fino alla risoluzione, di rash, febbre, artrite e cefa-

lea, associato ad una rapida riduzione degli indici di flogosi, fino alla normalizzazione nella maggior parte dei pazienti^{32 33}.

Recentemente è stato dimostrato che l'uso del Canakinumab, anticorpo monoclonale anti-IL1 beta, è una terapia sicura ed efficace nel controllo del quadro clinico dei pazienti CAPS. Studi preliminari hanno infatti dimostrato che tale farmaco, somministrato alla dose di 2 mg/kg (o 150 mg nei soggetti con peso corporeo > 40 kg) ogni 8 settimane, determina un buon controllo sia del quadro clinico che di quello bioumorale^{34 35}.

Il piccolo paziente con artrite, rash cutaneo e uveite

La *sindrome di Blau* (granulomatosi sistemica giovanile) è una rara malattia autosomica dominante, secondaria a mutazioni a carico del gene *NOD2/CARD15*, che codifica per una proteina recettoriale, facente parte del superfamiglia NOD, che funge da recettore intracellulare di molecole di origine batterica. Se stimolata tale proteina determina l'attivazione di NF-KB e la secrezione di IL-1 beta³⁶. La forma familiare viene definita sindrome di Blau, mentre le forme sporadiche vengono definite come sarcoidosi giovanile. Le mutazioni sono a carico del dominio NACHT di tale gene; ciò determina un'aumentata attività di tale proteina e quindi un cronico stato pro-infiammatorio. Tale condizione generalmente trova il suo esordio prima dell'anno di vita ed è caratterizzata da un'infiammazione granulomatosa non caseosa a carico delle articolazioni, della cute e degli occhi; infatti è tipica la triade clinica artrite, dermatite ed uveite. L'artrite è tipicamente simmetrica, poliarticolare, con interessamento prevalentemente sinoviale e scarso versamento intra-articolare. L'interessamento oculare si manifesta generalmente con uveite intermedia o panuveite; nei pazienti con interessamento oculare sono inoltre comuni complicanze, quali cataratta (50% dei pazienti) e glaucoma.

In più del 90% dei pazienti si riscontra un rash cutaneo che può essere di varia morfologia (eritemato-papulare, simil-orticarioide), anche se la manifestazione cutanea più tipica e frequente è rappresentata da un esantema ictiosiforme^{37 38}.

La terapia di tale condizione è ancora controversa: la somministrazione continuativa di steroidi ed i farmaci immunosoppressori (methotrexate, ciclosporina) sono stati utilizzati con risultati variabili.

Inquadramento diagnostico

La diagnosi di sindrome di Blau è spesso complessa, visto che tale condizione presenta caratteristiche cliniche in parte sovrapponibili a quelle delle più comuni malattie reumatologiche del bambino, tipicamente l'Artrite Idiopatica Giovanile e le artriti infettive (in particolare da mycobatteri).

Di solito ciò che permette di orientarsi verso tale condizione a discapito delle più comuni artropatie dell'età pediatrica è l'esordio molto precoce, la presenza di un'artrite simmetrica persistente e l'associazione con il quadro cutaneo e l'uveite.

La diagnosi è fondata sull'indagine genetica o, in caso di negatività di essa, sulla dimostrazione della presenza di granulomi alla biopsia sinoviale o cutanea³⁸.

Il bambino con artrite piogenica ed elementi pustolosi sterili

La *sindrome PAPA (Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne syndrome)* è una condizione autosomica dominante secondaria a mutazioni del gene *PSTPIP1*, che codifica per la CD2-binding protein 1 (CD2BP1), proteina che, legando la pirina, stimola la risposta infiammatoria; in caso di mutazione, il legame CD2BP1-pirina è facilitato, la percentuale di proteina legata alla pirina è maggiore e quindi si determina uno stato pro-infiammatorio^{39 40}.

Tale condizione generalmente trova il suo esordio nella prima decade di vita ed è caratterizzata da artrite e dermatite.

L'artrite, che generalmente si manifesta nei primi anni di vita, è un'artrite piogenica sterile pauciarticolare (generalmente interessa 2 o 3 articolazioni). Il quadro articolare è molto simile a quello dell'artrite settica con presenza di versamento intra-articolare purulento e frequente sviluppo di erosioni osteo-cartilaginee dei capi articolari^{39 40}.

Le manifestazioni cutanee hanno spesso esordio più tardivo, tipicamente nella seconda decade di vita; sono caratterizzate da acne cistica (destruente), lesioni ulcerative alle estremità degli arti inferiori (indistinguibili dal pioderma gangrenoso) ed ascessi piogenici nei siti di iniezione.

Gli esami culturali sia cutanei che articolari sono negativi.

Tale condizione sembra essere variamente responsiva alla terapia steroidea per os; recentemente sono inoltre stati riportati alcuni casi di buon controllo del quadro

clinico da parte di farmaci biologici (anti-TNF ed anti-IL1), soprattutto nei pazienti steroide-resistenti^{39 40}.

La recentemente descritta *sindrome DIRA (Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist)* è una condizione autosomica recessiva secondaria alla mutazione del gene *IL1RN*, che codifica per l'antagonista del recettore dell'IL-1; visto che tale proteina antagonizza l'azione pro-infiammatoria dell'IL-1, la sua assenza determina un quadro di flogosi cronica⁴¹.

Tale condizione esordisce generalmente alla nascita ed è caratterizzata da osteomielite multifocale, periostite e pustolosi, che si associano ad un persistente aumento degli indici di flogosi, presente già dalla nascita.

Le lesioni ossee sono lesioni osteolitiche circondate da una rima sclerotica; spesso si associa slargamento delle metafisi distali delle ossa lunghe e la presenza di nuclei eterotopici di ossificazione.

Le manifestazioni cutanee consistono in un rash pustoloso generalmente diffuso a tutto il corpo.

Ad oggi sono noti pochi pazienti affetti da DIRA; vista la patogenesi della malattia, la terapia con l'antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 (Anakinra) risulta essere il trattamento di scelta e si è infatti dimostrata efficace nel determinare un rapido miglioramento del quadro clinico⁴¹.

Inquadramento diagnostico

Trattandosi di patologie molto rare, la diagnosi delle malattie piogeniche risulta molto complessa.

La presenza di elementi pustolosi che risultano ripetutamente sterili deve porre il sospetto clinico.

La sindrome PAPA viene spesso misconosciuta nei primi anni di vita, in quanto l'artrite piogenica fa orientare la diagnosi verso la più comune artrite settica. Elementi suggestivi per il sospetto clinico di PAPA sono l'associazione con acne severo e pioderma gangrenoso (che tuttavia possono comparire in epoche successive), la persistente negatività degli esami culturali, la tendenza alle recidive, la scarsa risposta alla terapia antibiotica e l'eventuale familiarità per episodi di artrite e per manifestazioni cutanee ulcerative e/o acne. La diagnosi si basa sull'indagine genetica. La sindrome DIRA va sospettata in relazione all'esordio molto precoce (neonatale), al quadro clinico caratterizzato da manifestazioni ossee e cutanee ed all'importante aumento degli indici di flogosi, presente dalla nascita.

Tra i disordini piogenici un quadro molto raro è rappresentato dalla *sindrome di Majeed*, condizione ca-

ratterizzata da osteomielite multifocale, anemia diseritropoietica e dermatite infiammatoria.

Il quadro osseo è caratterizzato da lesioni osteolitiche ad esordio precoce, che colpiscono generalmente le metafisi delle ossa lunghe. Tali lesioni sono frequenti e generalmente durature, presentando rare remissioni. L'anemia diseritropoietica è caratterizzata da macrocitosi midollare e periferica; talvolta i valori plasmatici di emoglobina sono tanto bassi da richiedere periodiche trasfusioni. Il quadro cutaneo va dalla Sweet Syndrome (dermatite neutrofilia con lesioni a placche) alla pustolosi cronica^{42 43}.

Un'analisi di linkage ha permesso di identificare la mutazione del gene *LPIN2* in due famiglie con tale quadro clinico⁴⁴.

Distinta dalla sindrome di Majeed, ma più comune rispetto a questa, è la *CRMO* (*Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis*), condizione ad eziologia sconosciuta caratterizzata da lesioni ossee multifocali ricorrenti, ad andamento cronico recidivante. Normalmente sono interessate le metafisi delle ossa lunghe (tibia e clavicola sono le più colpite): generalmente è presente tumefazione e vivo dolore a carico dell'area interessata. Spesso la comparsa delle lesioni ossee si associa a febbre ed innalzamento degli indici di flogosi. In alcuni casi è presente pustolosi palmo-plantare ed acne^{45 46}. La diagnosi di tali forme è di esclusione. Infatti le lesioni ossee appaiono radiologicamente come lesioni osteolitiche, indistinguibili rispetto a lesioni di origine infettiva e oncologica. Pertanto, malgrado la sede delle lesioni e le loro caratteristiche di captazione del mezzo di contrasto alla risonanza magnetica possano orientare il sospetto clinico, la diagnosi certa si ottiene solo con l'indagine biptica⁴⁶.

Bibliografia

- 1 Barron K, Athreya B, Kastner D. *Periodic Fever Syndromes and other inherited autoinflammatory diseases*. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier 2010, pp. 642-659.
- 2 John CC, Gilsdorf JR. *Recurrent fever in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1071-7.
- 3 The French FMF Consortium. *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
- 4 Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. *InfEVERS: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes*. *Human Mutat* 2004;24:194-8.
- 5 Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. *Familial Mediterranean fever in children*. *J Rheumatol Suppl* 1992;35:1-9.
- 6 Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- 7 Tunca M, Akar S, Onen F, et al. *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
- 8 Goldfinger SE. *Colchicine for familial Mediterranean fever*. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
- 9 Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. *Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome*. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
- 10 Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, et al. *Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria*. *Pediatrics* 1993;91:915-21.
- 11 Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, et al. *Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D*. *Rheumatol (Oxf)* 2001;40:579-84.
- 12 D'Osualdo A, Picco P, Caroli F, et al. *MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever*. *Eur J Hum Genet* 2005;13:314-20.
- 13 McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. *Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes*. *Cell* 1999;97:133-44.
- 14 Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. *Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes*. *Arthritis Rheum* 2003;48:2632-44.
- 15 D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, et al. *Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis - pathogenetic and clinical implications*. *Arthritis Rheum* 2006;54:998-1008.
- 16 Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC, et al. *Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps*. *Am J Med* 2004;117:208-10.
- 17 Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. *Persistent efficacy of Anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516-20.
- 18 Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. *PFAPA syndrome*. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:658-9.
- 19 Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. *Periodic fever syndrome in children*. *J Pediatr*. 1999;135:15-21.
- 20 Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, et al. *Periodic*

- fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:579-84.
- 21 Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008;58:1823-32.
- 22 Cantarini L, Lucherini OM, Iacoponi F, et al. Development and preliminary validation of a diagnostic score for identifying patients affected with adult-onset autoinflammatory disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:1133-41.
- 23 Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells Syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
- 24 Aksentijevich I, D Putnam C, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel *CIAS1* mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273-85.
- 25 Caroli F, Pontillo A, D'Osualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:473-8.
- 26 Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103-6.
- 27 Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
- 28 Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615-20.
- 29 Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in *NALP12* cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1614-9.
- 30 Borghini S, Tassi S, Chiesa S, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an *NLRP12* mutation. *Arthritis Rheum* 2011;63:830-9.
- 31 Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of *NLRP3* somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: the results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3625-32.
- 32 Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
- 33 Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multi system inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
- 34 Kuehmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095-102.
- 35 Kuehmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R34.
- 36 Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. *Card15* mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
- 37 Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:427-33.
- 38 Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:411-8.
- 39 Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611-5.
- 40 Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in *CD2BP1* disrupt binding to *PTP PEST* are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961-9.
- 41 Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426-37.
- 42 Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr* 1989;115(5 Pt 1):730-4.
- 43 Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160:705-10.
- 44 Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al. Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551-7.
- 45 Van Howe RS, Starshak RJ, Chusid MJ. Chronic, recurrent multifocal osteomyelitis. Case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 1989;28:54-9.
- 46 Jurik AG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:243-53.