



Quando Accade In PS

..la febbre non è sempre di natura
infettiva..



Matteo, 9 anni
primo accesso in PS per:

- febbre da una settimana (TC max 38.5)
- rash ad elementi eritematosi confluenti AASS e AAI, pruriginoso
- Artromialgie AAI





Quando Accade In PS

Rash aspecifico (virale?)

Verosimile artropatia reattiva

Terapia:

- ✓ **Antistaminici**
- ✓ **Ibuprofene per 3 giorni**
- ✓ **Paracetamolo ab**





..il giorno seguente secondo accesso in PS per

- Persistenza febbre (TC max 39°C)
- Rash orticarioide agli arti (> AAI e glutei)
- Artralgie caviglie e polsi

Accertamenti:

- emocromo, elettroliti, CPK, mioglobina nella norma; PCR 78 mg/L
- RX torace: nella norma

Quando Accade In PS



Rash orticarioide di verosimile origine virale

Terapia:

- ✓ Antistaminici
- ✓ Ibuprofene per 3 giorni
- ✓ Paracetamolo ab

Amoxicillina - ac. clavulanico



Quando Accade In PS



..dopo altri 3 giorni terzo accesso in PS per:

- febbre persistente - remittente
- artralgie/mialgie diffuse
- rash orticarioide

EO:

- Aspetto sofferente
- Obiettività c-t-a nella norma
- Non segni di flogosi articolare
- Rash orticarioide AASS e AAll, pruriginoso

Quando Accade In PS



Ricovero in Pediatria d'Urgenza e accertamenti:

- Indici di flogosi: **VES 110 mm/h; PCR 186 mg/L**
- Pr. Coagulativo: fibrinogeno 8.90 g/L; FDP 1273 ug/L
- ANA: 1:160 (pos)
- Sierologie per EBV, Coxsackie, PB19, Mycoplasma, Adenovirus: neg
- Copro per Salmonella, Shigella, Campylobacter, Adenovirus, Rotavirus: neg
- Catecolamine urinarie, OMA, VMA urinari: neg
- LDH: neg

Quando Accade In PS



Ricovero in Pediatria d'Urgenza e accertamenti:

- **Aspirato midollare:** midollo ricco, iperplasia mieloide, numerosissime plasmacellule
- **Ecocardiogramma:** anatomia e funzionalità normali
- **Eco addome completo:** regolari gli organi parenchimatosi; non inspessimenti parietali né linfadenomegalie

Quando Accade In PS



Dopo 6 giorni di terapia antibiotica con Amoxicillina ac.
Clavulanico, persistenza di:

- febbre, remittente (TC max 39°C)
- artromialgie diffuse
- rash orticarioide, > in puntata febbrile

Terapia:

Ceftriaxone ev

Quando Accade In PS



CASO 1



In 9° giornata di ricovero, trasferimento in Reumatologia
Pediatrica:

- febbre *intermittente* (1-2 puntate, TC 40°C)
- artralgie migranti
- intensificazione del rash in puntata

?

Quando Accade In PS



Quando Accade In PS

Giulio, 3 anni
primo accesso in PS per:

- febbre da 5 giorni (TC max 39°C)
- Rinite sierosa e tosse
- Da 15 giorni ha iniziato a frequentare l'asilo
- Emocromo con formula: lieve neutrofilia
- Indici di flogosi: PCR 40 mg/L



Febbre in corso di flogosi alte vie respiratorie

Terapia:

- ✓ Lavaggi nasali con soluzione fisiologica
- ✓ Aerosol con soluzione fisiologica
- ✓ Paracetamolo/Ibuprofene ab



..dopo circa 20 giorni secondo accesso in PS per

- febbre da una settimana (TC max 38.8)
- Tosse e faringodinia

EO: Buone condizioni generali. Torace, cuore, addome ndp. OF iperemico con tonsille ipertrofiche ed iperemiche. Linfadenopatia LC.

- Emocromo: nella norma
- PCR: 53 mg/L
- Tampone rapido per SBEGA: negativo

Quando Accade In PS



Faringotonsillite febbrile di verosimile origine virale

Terapia:

✓ **Paracetamolo/Ibuprofene ab**



Quando Accade In PS



..a 2 mesi terzo accesso in PS per

- febbre da 3 giorni (TC max 39°C)
- Rinite, tosse e otalgia bilaterale
- Da 1 settimana terminato ciclo di terapia antibiotica con amoxicillina eseguito su consiglio del Curante per infezione delle vie respiratorie. **Esami eseguiti in tale occasione riferiti nella norma.**

EO: Rinite sierosa. MMTT iperemiche ed opacate bilateralmente. Restante obiettività nella norma.



Quando Accade In PS

OMA bilaterale febbrile

Terapia:

- ✓ Ibuprofene
- ✓ Augmentin



..dopo altri 15 giorni quarto accesso in PS per

- febbre da 5 giorni (TC max 39.2°C)
- Faringite
- Emocromo: leucocitosi neutrofila
- PCR: 64 mg/L

?

Quando Accade In PS



Manuel, 8 anni

- Nato a Padova da madre italiana e padre tunisino
- episodi di broncospasmo in corso di infezione delle vie respiratorie nei primi anni di vita

Dall'età di 2 anni frequenti accessi in PS per:

- Febbre senza localizzazione
- Pianto inconsolabile apparentemente associato a dolore agli arti
- Addominoalgie ad autorisoluzione

Quando Accade In PS



Manuel, 8 anni

- Dall'età di 6 anni accessi in PS ogni 3-5 settimane per episodi di febbre della durata di 2-3 giorni associata a dolore agli AAI senza segni di flogosi articolare

Accertamenti I livello:

- Emocromo: leucocitosi neutrofila
- PCR: 28.9 mg/L
- Profilo Biochimico: nella norma



Accertamenti II livello:

- IgD: 94,1 mg/L (v.n. 0-80)
- Proteina Sieroamiloide A: 272 mg/L (v.n. 0-10)
- Metabolismo calcio-fosforo: nella norma
- Vitamina D3: 21 nmol/L (carente)

Quando Accade In PS



Accertamenti ripetuti dopo 15 giorni, in benessere:

- IgD: 85 mg/L (v.n. 0-80)
- Proteina Sieroamiloidica A: 50 mg/L (v.n. 0-10)
- PCR 20 mg/L

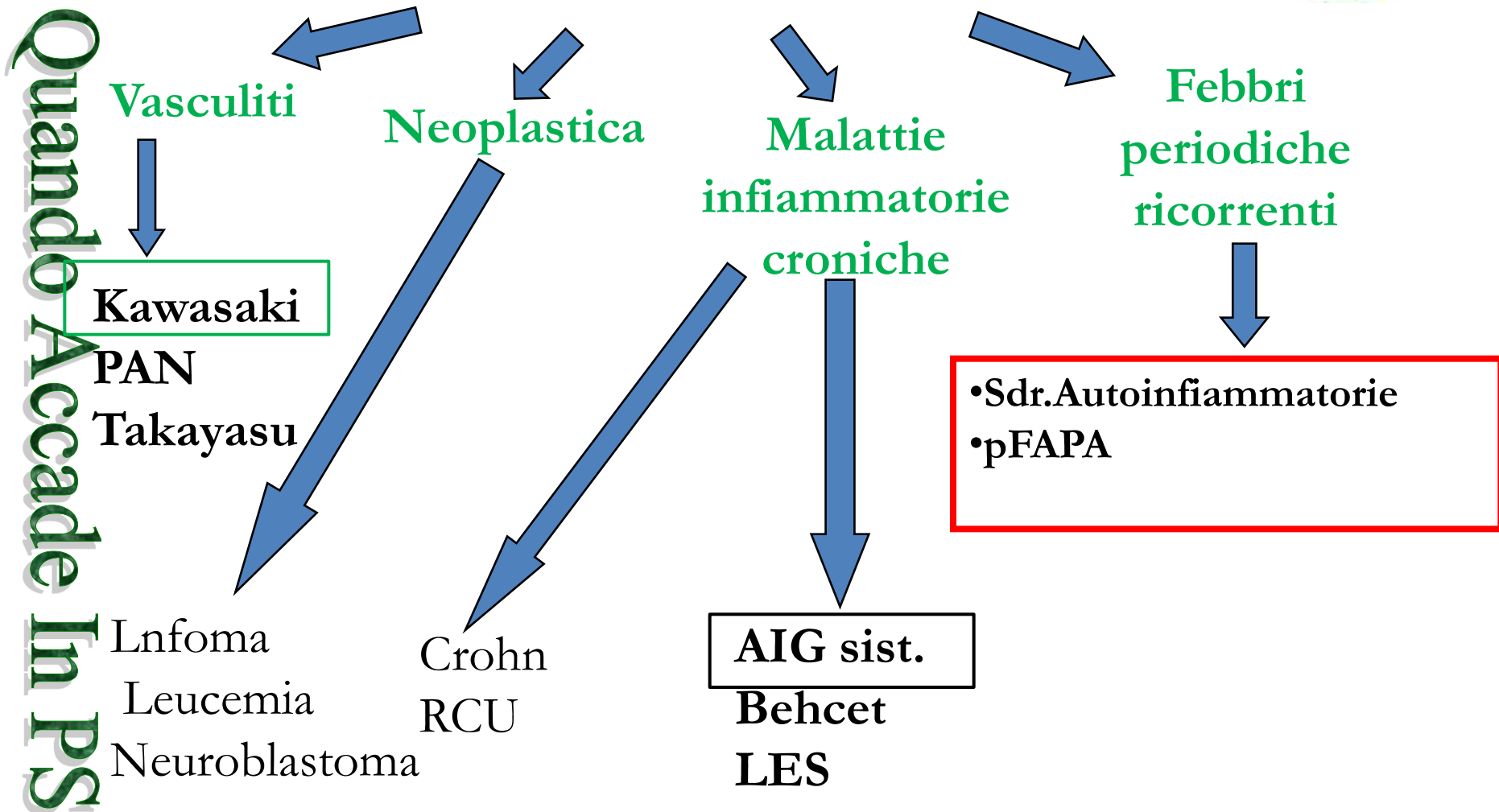


Quando Accade In PS

MATTEO	GIULIO	MANUEL
FEBBRE INTERMITTENTE	FEBBRE RICORRENTE	FEBBRE RICORRENTE
RASH PRURIGINOSO ARTROMIALGIE	SINTOMI RESPIRATORI	DOLORE ADDOMINALE ARTRALGIE AAI
EPISODIO DI LUNGA DURATA	RISOLUZIONE SPONTANEA	ETNIA
AUMENTO INDICI DI FLOGOSI	INDICI DI FLOGOSI NEGATIVI in BENESSERE	INDICI DI FLOGOSI POSITIVI IN BENESSERE



Febbre non infettiva





Febbre periodica - ricorrente

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

FEBBRI PERIODICHE:
a intervalli regolari

FEBBRI RICORRENTI:
senza una stretta periodicità

Quando Accade In PS



Quando Accade In PS

SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE

1. FMF (Familial Mediterranean Fever)
2. TRAPS (TNFR-1 Associated Periodic Syndrome)
3. HIDS o S. da IPER IgD
4. MWS o S. di Muckle-Wells
5. CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome)
6. FCAS (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) o FCU (Familial Cold Urticaria)
7. Blau Syndrome
8. PAPA Syndrome (Pyogenic sterile, arthritis, pyoderma gangrenosum, acne)
9. PFAPA Syndrome ????



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

- Malattia autosomica recessiva
- Etnicamente circoscritta (armeni turchi arabi ebrei sefraditi)



Quando Accade In PS



FMF in Italia

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

- Geografiche

- Storiche

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

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

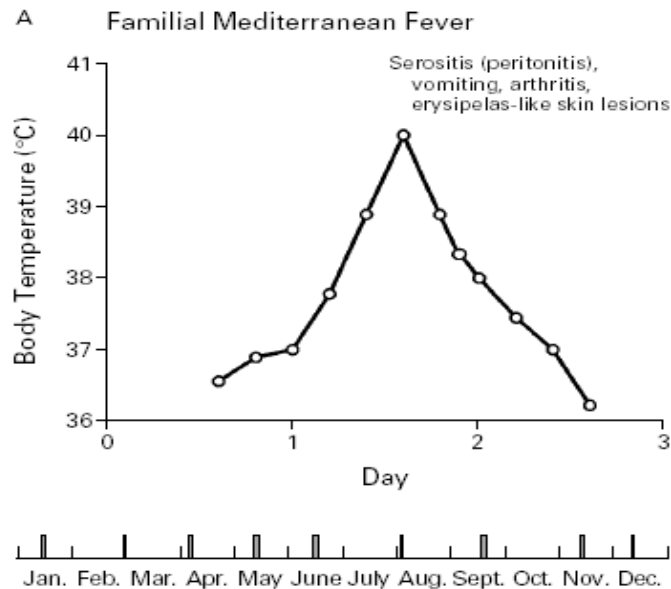
- *La conquista araba della Sicilia
(IX sec D.C.)*





FMF caratteristiche cliniche

- Esordio tra i 5 e i 15 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: variabile (non superiore a 1 v/mese)

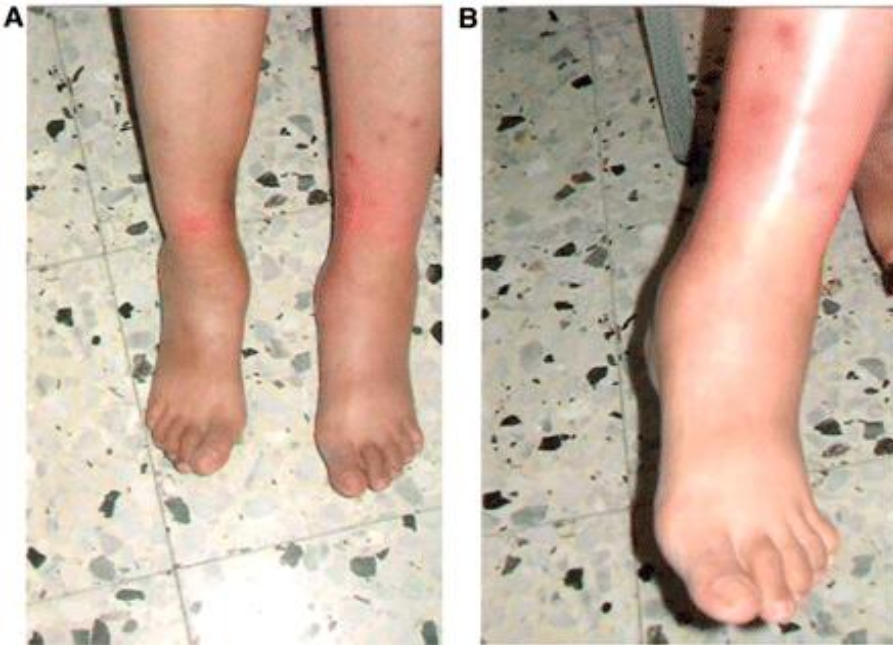


Quando Accade In PS



FMF: sintomi associati

- Dolori addominali 95%
- Dolore articolare $\pm$ Artrite 75%
- Dolore toracico: pleurite/pericardite 45%
- Eruzione simil-erisipeloida caviglie/piede 7-40%
- Porpora S-H/ dolore scrotale/ mialgia 5-10%





FMF: criteri diagnostici

Criteri maggiori

- Febbre ricorrente associata a polisierosite
- Amiloidosi AA in soggetti non geneticamente predisposti
- Risposta alla colchicina

Criteri minori

- Episodi febbrili ricorrenti
- Eritema erisipela-like
- FMF in parente di I grado

Diagnosi definitiva: 2 criteri maggiori o 1 maggiore e 2 minori

Diagnosi probabile 1 criterio maggiore e 1 criterio minore

Tel-Hashomer criteria



FMF

Quando Accade In PS

Laboratorio: leucocitosi neutrofila
↑ PCR, VES
↑ SAA

**ATTACCO FEBBRILE
&
BENESSERE**

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

Diagnosi: clinica + familiarità + risposta a colchicina +
esordio entro 20 anni

Analisi genetica gene MEFV → + nel 60% casi





Sindrome da Iper-IgD (HIDS)

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

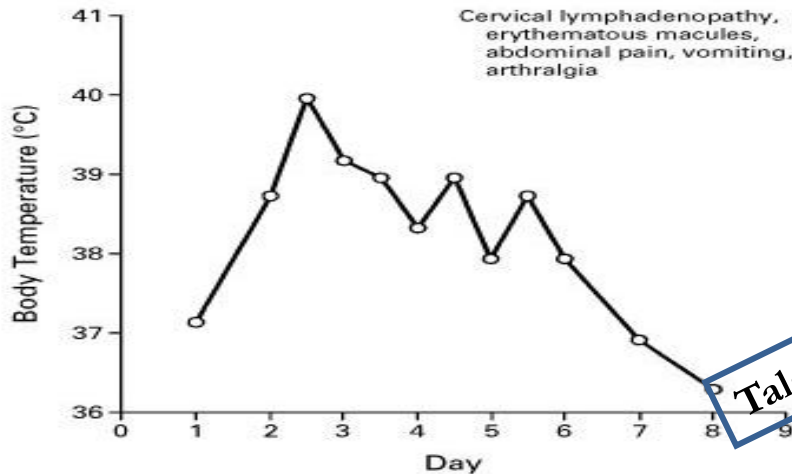
(OMIM 260960)

Quando Accade In PS



HIDS caratteristiche cliniche

- Autosomica recessiva
- Esordio precoce < 2 anni
- Accesso febbrile acuto, di durata variabile (da 3 a 7 gg)
- Periodo intercritico asintomatico
- Frequenza degli attacchi: ogni 4-8 settimane



Talora primo attacco successivo a vaccinazione



Quando Accade In PS



HIDS: Caratteristiche cliniche

- 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%)



A



Quando Accade In PS



HIDS

Laboratorio: aumento indici di VES PCR SAA
leucocitosi neutrofila

↑ acido mevalonico nelle urine

aumento IgD (>200 mg/L) e IgA (>5 vv)

ATTACCO FEBBRILE
&
BENESSERE

Complicanze: rara amiloidosi (2.9%)

Prognosi: progressiva riduzione degli attacchi

Diagnosi: clinica + **Analisi genetica gene MVK**

Quando Accade In PS



Quando Accade In PS

TRAPS

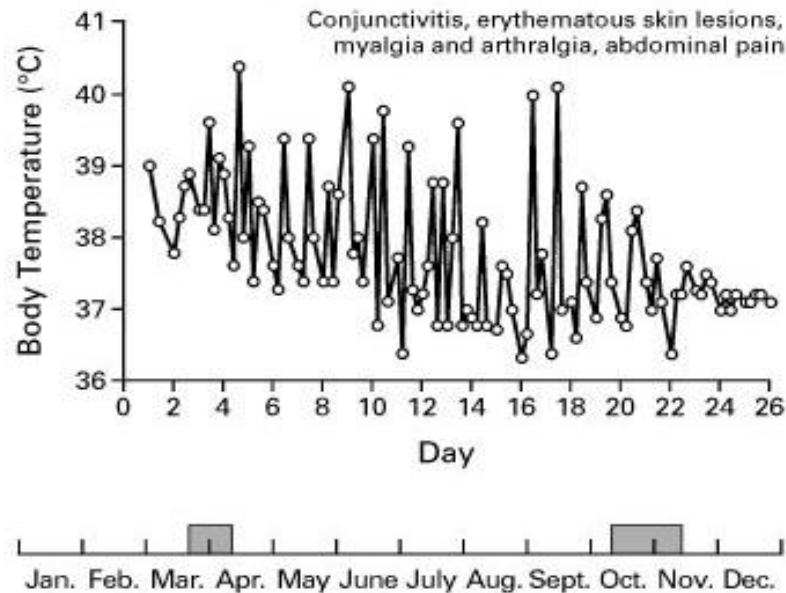
**TNF-receptor associated periodic
syndrome**

(OMIM 142680)



TRAPS: Caratteristiche cliniche

- Autosomica dominante
- Febbre ricorrente (2-4 accessi/anno) della durata di 6-20 gg
- Esordio ad età >5aa (range: 1 mese-53 aa)



Quando Accade In PS



TRAPS: Sintomi associati

- Dolore addominale 90%
- Rash eritematoso 80%
- Algie toraciche 40%
- Congiuntivite 45%
- Artralgia/artrite 52%
- Edema periobitale 45%
- Dolore scrotale



Quando Accade In PS



TRAPS

Quando Accade In PS

Laboratorio: ↑VES PCR SAA
leucocitosi neutrofila
possibile aumento IgD e IgA

**ATTACCO FEBBRILE
&
BENESSERE**

Complicanze: amiloidosi (25 % non trattati)

Diagnosi: clinica+ **Analisi genetica TNFRS1A**



Quando Accade In PS

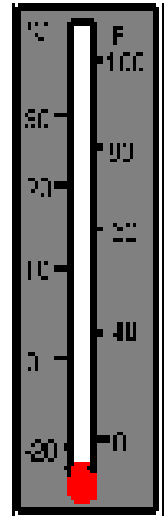
Periodic

Fever

Aphthous stomatitis

Pharyngitis

Adenitis





PFAPA caratteristiche cliniche

- Febbre periodica
- Esordio < 5 anni
- Accesso febbrile acuto, di durata variabili (da 2 a 5 gg)
- Periodo intercritico asintomatico
- Frequenza degli attacchi: ogni 21-36 giorni

Quando Accade In PS



Infective ?



Genetic ?

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 particular stage of development”

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

www.jstor.org/stable/40170207 Tue, 10 Oct 2017 17:02:51 UTC



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
 - $\pm$ linfadenite cervicale
 - $\pm$ faringite (tonsillite essudativa)
- Intervalli intercritici asintomatici
- Normale sviluppo staturo-ponderale e puberale



PFAPA

TABLE 4 Distribution of Clinical Manifestations Associated With Fever Episodes in Different Cohorts of Patients With PFAPA

Symptoms	Proportion, %			
	Marshall et al ¹ (N = 12)	Thomas et al ² (N = 66)	Padeh et al ³ (N = 28)	Tasher et al ¹⁵ (N = 54)
<u>Fever</u>	100	100	100	NA
<u>Pharyngitis</u>	75	65	100	96
<u>Cervical adenopathy</u>	67	77	100	61
<u>Aphthous stomatitis</u>	75	67	68	39
<u>Malaise</u>	100	NA	100	NA
Headache	NA	65	18	46
Abdominal pain	NA	45	18	65
Diarrhea	NA	30	NA	13
Arthralgia	NA	NA	11	NA
Chills	NA	80	NA	61
Rhinorrhea	NA	18	NA	33
Cough	NA	20	NA	28
Rash	NA	15	NA	4

NA indicates not available.



PFAPA

Laboratorio: leucocitosi neutrofila

PCR, VES

IgA, G, M, D normali o lieve ↑

Sieroamiloidi A ↑↑

**ATTACCO
FEBBRILE**

Prognosi:

ottima, progressiva riduzione degli episodi
sino alla risoluzione entro i 10 aa

Quando Accade In PS



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 complicare le cose....



- 83% dei pazienti con HIDS
- 57% dei pazienti con TRAPS
- 8% dei pazienti con FMF



Soddisfano i criteri diagnostici per la PFAPA!!



Quando Accade In PS

MATTEO	GIULIO	MANUEL
FEBBRE INTERMITTENTE	FEBBRE RICORRENTE	FEBBRE RICORRENTE
RASH PRURIGINOSO ARTROMIALGIE	SINTOMI RESPIRATORI	DOLORE ADDOMINALE ARTRALGIE AAI
EPISODIO DI LUNGA DURATA	RISOLUZIONE SPONTANEA	ETNIA
AUMENTO INDICI DI FLOGOSI	INDICI DI FLOGOSI NEGATIVI in BENESSERE	INDICI DI FLOGOSI ALTERATI IN BENESSERE



Quando Accade In PS



Quando Accade In PS

MATTEO	GIULIO	MANUEL
FEBBRE INTERMITTENTE	FEBBRE RICORRENTE	FEBBRE RICORRENTE
RASH PRURIGINOSO ARTROMIALGIE	SINTOMI RESPIRATORI	DOLORE ADDOMINALE ARTRALGIE AAI
EPISODIO DI LUNGA DURATA	RISOLUZIONE SPONTANEA	ETNIA
AUMENTO INDICI DI FLOGOSI	INDICI DI FLOGOSI NEGATIVI in BENESSERE	INDICI DI FLOGOSI ALTERATI IN BENESSERE



Matteo, 9 anni

- febbre
- rash a
AASS
- Artror

8.5)

enti

VIROSI?



Quando Accade In PS



..il giorno seguente secondo accesso in PS per

- Persiste
- Rash or
- Artralgie

tei)

VIROSI?

Accertar

- emocroc
nella nc

ina

- RX torace: nella norma

Quando Accade In PS



..dopo altri 3 giorni terzo accesso in PS per:

- febb

FEBB

ARTR

RASH

SCAD

- Obie

- Non

- Rash eritematoso / maculoso, pruriginoso

**VIROSI?
KAWASAKI?**

AIG?

ONCOLOGICA?

RALI

Quando Accade In PS



Ricovero in Pediatria d'Urgenza e accertamenti:

- Indici di flogosi: **VES 110 mm/h; PCR 186 mg/L**
- Pr. Coagulanti: fibrinogeno 600 mg/dL, FDP 1273 ug/L
- ANA: 1/1000
- TAS: 90
- Sierologia: Adenovirus, Cytomegalovirus, Herpes simplex, Toxoplasma, Adenovirus
- Copro: Adenovirus
- LDH: neg
- Catecolamine urinarie, OMA, VMA urinari: neg

EMOCROMO SILENTE

↑ INDICI DI FLOGOSI

↑ D-DIMERO

LDH NEGATIVO

SIEROLOGIE NEGATIVE

Quando Accade In PS



Ricovero in Pediatria d'Urgenza e accertamenti:

- **Aspirato midollare:** midollo ricco, iperplasia mieloide, numerosissime plasmacellule
MIDOLLO NEGATIVO
- **Eco** NO SIEROSITE
normalità
non
CORONARIE NELLA NORMA
- **Eco addome completo:** regolari gli organi parenchimatosi; non inspessimenti parietali né linfadenomegalie

Quando Accade In PS



Dopo 6 giorni di terapia antibiotica con Amoxicillina ac.
Cla'

- febb
- artro
- rash

Terap

Cef

VIROSI?
KAWASAKI?
AIG?
ONCOLOGICA?

Quando Accade In PS



In 9° giornata di ricovero, trasferimento in Reumatologia
Pediatrica:

- febr
- artr
- inte

40°C)

**AIG
SISTEMICA**

son

Quando Accade In PS



Tornando a Giulio

- feb
- Sin
- Ris
- Indi

son

**INFEZIONE
RICORRENTE
ALTE VIE
RESPIRATORIE**

Ab Tp

,

Quando Accade In PS



Tornando a Manuel

- Stor
- Artr
- Brev
setti
- ETN
- Indic

son



zione

ltra causa

.5

;