

Percorsi
Pediatrici
del
Val di Noto
2015



Patrizia Barone

**Centro di Riferimento Regionale
per la Prevenzione Diagnosi e
Cura delle Malattie Rare
Reumatologiche del Bambino**

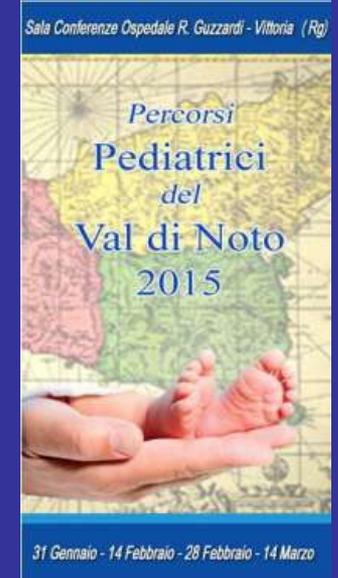
**UO Broncopneumologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
“Policlinico-OVE”
Università di Catania**

LA FEBBRE



CASO CLINICO

RICCARDO 4 anni





RICCARDO

Secondogenito di genitori non consanguinei. Nato alla 38^a settimana da parto cesareo, peso di 2810 gr, gravidanza decorsa fisiologicamente

Anamnesi familiare

Sorella deceduta all'età di tre mesi per sindrome malformativa

11 mesi

Primo episodio di febbre elevata (Tmax 40°C) della durata di circa 10 giorni in assenza di altra sintomatologia degna di nota

Nulla di specifico a carico dei vari organi esaminati
Marcato aumento degli indici di flogosi

Diagnosi di Sindrome di Kawasaki e trattamento standard con IVIG



RICCARDO

EPISODI RICORRENTI DI FEBBRE ELEVATA SEMPRE DI LUNGA DURATA CON CADENZA BIMENSILE PER TUTTO IL SECONDO ANNO DI VITA E SUCCESSIVAMENTE QUADRIMENSILE

EDEMA PALPEBRALE E ALGIE ADDOMINALI IMPONENTI TALI DA SIMULARE UN QUADRO DI ADDOME ACUTO



RICCARDO EVOLUZIONE

13 MESI (24/01/2012)

Febbre, vomito

Hb 11.2 g/dL, MCV 75 fl, GB 34.810/mmc, N 82,8%,
L 15,4 %, PLT 935.000/mmc, VES 90 mm/h, PCR
107,3 mg/dl (VN. < 5)

AST 17 U/L, ALT 8 U/L, LDH 995 U/L, CPK 57 U/L
Proteinemia 6,4 g/dl, IgG 650 mg/dl, IgM 47 mg/dl,
IgA 67 mg/dl, C3 120 mg/dl, C4 24 mg/dl,
NEGATIVI Sierodiagnosi, Markers epatite, TORCH
Anti EBV, ANA, AMA, ASMA, ASCA, p-ANCA, c-
ANCA, Acidi organici urinari, Esame urine
urinocultura.

15 MESI (24/04/2012)

Febbre, vomito

Hb 9,9 g/dL, GB 28.930/mmc, N 85,7%, L 8,1 %, PLT
731.000/mmc, VES 90 mm/h, PCR 107,3 mg/dl (VN.
< 5)

NEGATIVI Sierodiagnosi, Anti-Leishmania, Acidi
organici urinari Esame urine urinocultura, coprocultura.

19 MESI (01/08/2012)

Febbre, vomito, edema palpebrale

Hb 11,9 g/dL, GB 28.930/mmc, N 70,5%, L 20,0 %,
PLT 420.000/mmc, VES 95 mm/h, PCR 149,9 mg/dl

NELLA NORMA RX TORACE, ECOADDOME



RICCARDO EVOLUZIONE

Febbre, algie addominali edema periorbitario, artralgie, mialgie

**Hb 9,7 g/dL, GB 25.730/mmc
N 84, L 10 %, PLT 592.000/mmc,
VES 100 mm/h, PCR 235 mg/dl (V.N.< 5)**

21 MESI (29/10/2012)

2 ANNI E 9 MESI (27/09/2013)

2 ANNI E 1 MESE (28/01/2013)

3 ANNI E 4 MESI (07/04/2014)

2 ANNI E 5 MESI (28/04/2013)

3 ANNI E 7 MESI (15/07/2014)

MESENTERITE



RICCARDO

3 ANNI E 9 MESI 29/09/2014

Inviato dalla Chirurgia Pediatrica dopo
intervento di appendicectomia

Febbre e violente algie addominali



RICCARDO

ESAME OBIETTIVO GENERALE

Condizioni generali buone. Peso 16 Kg. Colorito roseo di cute e mucose visibili. Segni meningei assenti. Sensibilità conservata. Capo normocefalo. Buona la partecipazione all'ambiente, buono il tono e la forza muscolare. NDR cuore e torace. Addome di forma e volume regolare, non trattabile alla palpazione profonda in sede periombelicale e in fossa iliaca destra. Cicatrice da pregresso intervento di laparoscopia esplorativa e appendicectomia. Fegato e milza nei limiti. L.R.L. Organi genitali maschili normoconformati per sesso ed età. Esame articolare negativo in tutti i distretti esaminati.



RICCARDO ESAMI DI LABORATORIO

GR 4.280.000/mmc, Hb 10.9 g/dL, MCV 84.1 fl, GB 38.480/mmc, N 89.3%,

L 6.8%, PLT 909.000/mmc VES 65 mm/h, PCR 21.4 mg/dl (VN. < 0.80)

Azotemia 11 mg/dl,, Creatinina 0,46 mg/dl, Glicemia 96 mg/dl, AST 22 U/L, ALT 11 U/L, γ GT 102 U/L, **LDH 944 U/L**, CPK 197 U/L, Proteinemia 6,14 g/dl, Bilirubina T 0.63 mg/dl, Amilasi 51 U/L , Lipasi 37 U/L, **Fibrinogeno 713 mg/dl (VN 200-400),**

IgG 588 mg/dl, IgM 47 mg/dl, IgA 105 mg/dl, C3 126 mg/dl, C4 29,5 mg/dl,

Esame urine con sedimento: pH 6, PS 1029, esterasi leucocitaria ++, chetoni 140, bilirubina 0.5 mg/dl. Sedimento: >30 leucociti/hpf. Urinocultura: neg.

Negativi: Emocultura, Sierodiagnosi , Acidi Organici urinari (acido mevalonico nelle urine durante accesso febbrile), Sangue occulto nelle feci, Calprotectina fecale, Markers Epatite, TORCH, Anti EBV, EMA, TTG, ANA, AMA, ASMA, ENA, ASCA, p-ANCA, c-ANCA

SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE

• CD3	linfociti T	66%	(62-69)
• CD3+CD4+	helper/inducer	44%	(30-40)
• CD3+CD8+	soppressori citotossici	16%	(25-32)
• HLA-DR in CD3	T attivati	3%	(8-15)
• CD57in CD8	soppressori/citotossici	5%	(6-15)
• CD19	linfociti B	16%	(21-28)
• CD5 in CD20	B autoreattivi	30%	(53-77)
• CD16	natural killer	5%	(8-22)
• CD3-CD56+	natural killer	5%	(8-15)
• CD45Ra in CD4	linfociti naive	82%	(66-77)
• CD25	IL2 Receptor in CD3	14%	(8-12)
• CD4⁻ CD8⁻	T doppi-negativi		
• Rapporto CD4/CD8		2,75	(1-1.6)



RICCARDO ESAMI STRUMENTALI

RX TORACE

Assenti lesioni parenchimali attive apprezzabili con la metodica. Ili a morfologia regolare. Seni costo-frenici liberi. Ombra cardiovascolare nei limiti di morfologia normale

ECG

Ritmo sinusale. Ripolarizzazione ventricolare normale

ECOCARDIOGRAFIA COLOR DOPPLER

Cuore di morfologia normale. Setto interatriale e setto interventricolare integri. Dimensioni cardiache nella norma. Apparati valvolari atrioventricolari di aspetto e flussimetria normale. Efflussi normali. Arterie coronarie sinistre e destra di calibro normale nei tratti esplorabili. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro 68% Buona la cinesi miocardica. Pericardio virtuale

VISITA OCULISTICA

Nella norma

ECOGRAFIA ADDOME CON STUDIO DELLE ANSE ILEALI

PEDIATRIC
GENERIC

ESAOTE
B:6.5 / DPT 47 mm / G 105

V 11.0A

03/02/2015 PB 4
03:57:31 PM SCC 9
ENH 4



244/244

-1.3dB MI 1.0 TIS 0.6

D1 PED. meas D2 D3 D4 D5 Angle D6

PEDIATRIC
GENERIC

CA123 9-3
CONN : A

P1: DP:
P2:

Technos MPX

03/02/2015 PB 4
03:57:31 PM SCC 9
ENH 4



244/244

-1.3dB MI 1.0 TIS 0.6

D1 PED. meas D2 D3 D4 D5 Angle D6

DP:

Technos MPX

03/02/2015 PB 4
03:56:35 PM SCC 9
ENH 4



ESAOTE
B:6.5 / DPT 47 mm / G 105

V 11.0A

130/130

-1.3dB MI 1.0 TIS 0.6

D1 PED. meas D2 D3 D4 D5 Angle D6

PEDIATRIC
GENERIC

CA123 9-3
CONN : A

P1: DP:
P2:

Technos MPX

08/09/2014 PB 4
12:14:08 PM SCC 5
ENH 4



1128

-1.3dB MI 0.8 TIS 1.2

D1 PED. meas D2 D3 D4 D5 Angle D6

RICCARDO TRATTAMENTO

MEROPENEM 50 mg/kg/die ev

PREDNISONE 1 mg/kg/die os



Le seguenti cause sono state escluse

- Infezioni batteriche, virali o micotiche
- Malattia infiammatoria cronica intestinale
- Artrite Idiopatica Giovanile forma sistemica
- Malattia di Kawasaki
- Neutropenia ciclica



IPOTESI DIAGNOSTICA

Febbre ricorrente

Algie addominali con alterazione dell'alvo

Edema periorbitario

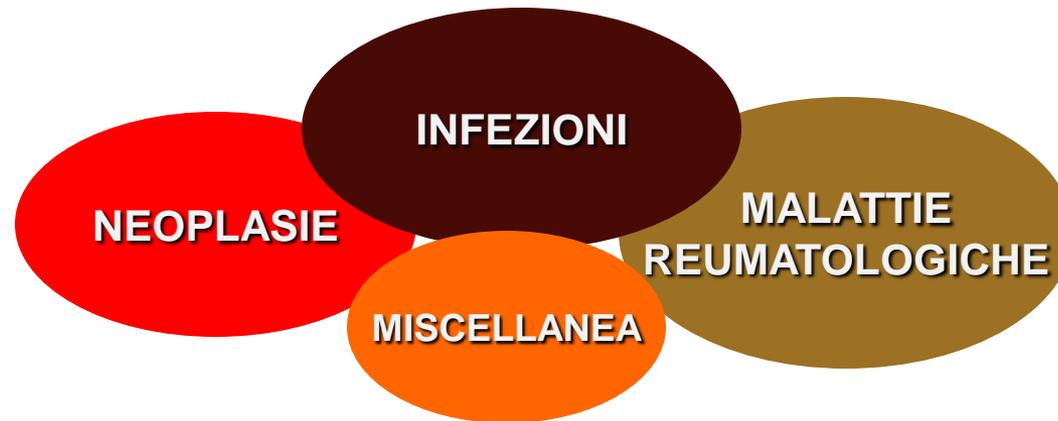
Artralgie

Mialgie

Malattia Autoinfiammatoria Ereditaria



CAUSE DI FUO



- **POSSONO PRESENTARE QUADRI CLINICI SIMILI**
- **LE INFEZIONI RAPPRESENTANO LA CAUSA PIU' FREQUENTE DI FEBBRE NEL BAMBINO**
- **IL 5-20% DI FUO SONO CAUSATE DA MALATTIE REUMATOLOGICHE**
- **LE MALATTIE REUMATOLOGICHE POSSONO RICHIEDERE SETTIMANE O MESI PER LA DIAGNOSI O SONO SPESSO UNA DIAGNOSI CLINICA O DI ESCLUSIONE!**

Un approccio evidence-based alla diagnostica molecolare delle febbri periodiche ereditarie

M. GATTORNO¹, S. FEDERICI¹, F. CAROLI², R. CAORSI², M. A. PELAGATTI², N. SOLARI², M. BALDI³, I. CECCHERINI², A. MARTINI¹

Tab. 1. Principali cause di febbre periodica in età pediatrica.

Malattie infettive	Infezioni ricorrenti delle alte vie aeree
	Infezioni delle vie urinarie
	Infezioni virali (EBV, Parvovirus B19, HSV1 e HSV2)
	Infezioni batteriche (Borrelia, Brucella, salmonella, TBC)
	Malattie parassitarie (Malaria, toxoplasma)
Difetti immunitari congeniti	Immunodeficienze primitive
	Neutropenia ciclica
Malattie infiammatorie multifattoriali	Malattia di Bechcet
	Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
	Malattia di Crohn
Sindromi ereditarie monogeniche	Febbre Familiare Mediterranea
	Criopirinopatie (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)
	TRAPS
	Deficit di mevalonato kinasi
Malattie neoplastiche	Leucemia linfoblastica acuta
	Leucemia mieloide acuta
	Linfoma (Febbre di Pel Epstein)
Forme idiopatiche	Sindrome PFAPA

SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE

**Mutazioni di geni che codificano per proteine che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della risposta infiammatoria
Abnorme attivazione delle cellule dell'immunità innata**

**Ruolo secondario dell'immunità adattativa
Persistente assenza di autoanticorpi o cellule T auto-antigene specifiche e da una mancata associazione con HLA di classe II**

**Episodi ricorrenti di infiammazione sistemica
Febbre improvvisa con marcata elevazione delle proteine di fase acuta
Rash, sierosite, linfadenopatia e artrite
Intervalli liberi da sintomi caratterizzati da completo benessere e normalizzazione delle proteine di fase acuta
Crescita normale**

**Esordio precoce dalle prime ore al secondo decennio di vita
Numero limitato di pazienti insorgenza della malattia età adulta**

Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease*

Seth L. Masters¹, Anna Simon², Ivona Aksentijevich¹, and Daniel L. Kastner¹

Seth L. Masters: masterss@mail.nih.gov; Anna Simon: a.simon@aig.umcn.nl; Ivona Aksentijevich: aksentii@mail.nih.gov; Daniel L. Kastner: kastnerd@mail.nih.gov

¹ National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892 ² Department of General Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands

Abstract

The autoinflammatory diseases are characterized by seemingly unprovoked episodes of inflammation, without high-titer autoantibodies or antigen-specific T cells. The concept was proposed ten years ago with the identification of the genes underlying hereditary periodic fever syndromes. This nosology has taken root because of the dramatic advances in our knowledge of the genetic basis of both mendelian and complex autoinflammatory diseases, and with the recognition that these illnesses derive from genetic variants of the innate immune system. Herein we propose an updated classification scheme based on the molecular insights garnered over the past decade, supplanting a clinical classification that has served well but is opaque to the genetic, immunologic, and therapeutic interrelationships now before us. We define six categories of autoinflammatory disease: IL-1 β activation disorders (inflammasomopathies), NF- κ B activation syndromes, protein misfolding disorders, complement regulatory diseases, disturbances in cytokine signaling, and macrophage activation syndromes. A system based on molecular pathophysiology will bring greater clarity to our discourse while catalyzing new hypotheses both at the bench and at the bedside.



Gene identification in Autoinflammatory Diseases

- 1997 Familial Mediterranean Fever
- 1999 TRAPS
- Hyper IgD (MVK deficiency)
- 2001 “Cryopyrinopathies”
- 2001 Blau syndrome
- 2002 PAPA
- 2008 NALP 12 deficiency
- 2009 DIRA
- 2011 IL-36 Ra deficiency

Silvia Federici, Roberta Caorsi, Marco Gattorno

Review article | Published 19 June 2012, doi:10.4414/smw.2012.13602

Table 1: The autoinflammatory diseases.

	Diseases	Gene Chromosome	Protein	Transmission	Clinical features
 Periodic / recurrent fevers	Familial Mediterranean fever	<i>MEVF</i> 16p13.3	Pyrin	AR	Short duration of fever episodes: 24–48 hours. Abdominal and chest pain. Erysipelas-like erythema. High incidence of renal amyloidosis in untreated patients. Good response to colchicine. Possible response to IL-1 blockade.
	Mevalonate kinase deficiency	<i>MVK</i> 12q24	Mevalonate kinase	AR	Early onset (usually <12 months). Mean duration of fever episodes: 4–5 days. Poor conditions during fever episodes. Abdominal pain, vomiting and diarrhoea. Splenomegaly. Good response to steroids. High rate of self-resolution during adulthood. Amyloidosis is rare.
	TNF receptor associated periodic syndrome	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	p55 TNF receptor	AD	Prolonged fever episodes: 1–3 weeks. Periorbital oedema, monocytic fasciitis. Incidence of renal amyloidosis: 15–25%. Response to TNF- and IL-1 blockade.
	NALP12-associated periodic Fever	<i>NALP12</i> 19q13	NALP12	AD	Periodic fever after cold exposure, hearing loss.
Cryopyrinopathies	FCAS, MWS, CINCA	<i>CIAS 1/NALP3</i> 1q44	Cryopyrin	AD	FCAS: rash, fever and arthralgia after cold exposure. MWS: recurrent or sub-chronic urticaria-like lesions, sensorineural hearing loss, amyloidosis. CINCA: as above + mental retardation, chronic aseptic meningitis and bone deformities. Good response to IL-1 blockade.
Granulomatous disorders	Blau's syndrome	<i>CARD15/NOD2</i> 16q12	CARD15	AD	Early onset (<5 years). Polyarticular granulomatous arthritis, uveitis, skin rash. Good response to anti-TNF monoclonal antibodies.
Pyogenic disorders	PAPA syndrome	<i>PSTPIP1</i> 15q24-q25.1	PSTPIP1	AD	Pyogenic sterile arthritis, pyogenic gangrenosum, cystic acne. Good response to IL-1 blockade.
	Majeed's syndrome	<i>LPIN2</i> 18p	LPIN2	AR	Multifocal osteomyelitis, congenital dyserythropoietic anaemia, inflammatory dermatosis.
	DIRA	<i>IL1RN</i> 2q	IL-1 receptor antagonist	AR	Neonatal-onset multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis. Dramatic response to anakinra.

Analisi Molecolare di I livello per Febbre Mediterranea Familiare

Ricerca delle principali mutazioni nel gene MEFV (Crom. 16p13.3), responsabili della Febbre Mediterranea Familiare.

Cognome e Nome: Trovato Riccardo

Luogo di nascita: Catania

Data di nascita: 24.12.20108

N° di accettazione del campione biologico: 9999

Struttura di provenienza: Centro prelievi - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico – Vittorio Emanuele Presidio Ospedaliero “G. Rodolico” – Catania

Data di accettazione del campione biologico: 16.12.2011

Modalità di accesso all'esame: Convenzionato esterno S.S.N

Medico prescrittore richiedente: Dott.ssa P. Barone

Indicazione all'indagine presente nella richiesta: Sospetta FMF

Tipologia del campione biologico: Sangue intero periferico

Identificazione del campione biologico: Il campione è stato contrassegnato, per quanto riguarda la struttura di provenienza

Materiale Esaminato: DNA estratto dai leucociti di sangue periferico

Tecniche utilizzate: Amplificazione genica e tipizzazione mediante PCR-SSCP

Indagine diagnostica e refertazione: Dott. N. Cutuli, Dott.ssa G. Milano

Mutazioni ricercate gene e relativo risultato:

E148Q	ASSENTE		
P369S	ASSENTE		ASSENTE
F479L		K695R	ASSENTE
M680I (G)		V726A	ASSENTE
		A744S	ASSENTE
	ASSENTE	R761H	ASSENTE

Risultato: Il genotipo esaminato comprende 12 mutazioni copre circa il 60-70% delle mutazioni presenti nelle popolazioni. Il restante 30-40% è rappresentato da mutazioni rare.

Risultato: Allele A: Wild Type Allele B: Wild Type

Genotipo: omozigote normale Wild Type

Conclusioni: La caratterizzazione molecolare per Febbre Mediterranea Familiare, eseguita sul gene MEFV, non ha evidenziato alcuna delle mutazioni esaminate. Per la corretta interpretazione del risultato è necessario rivolgersi al medico specialista competente che ha richiesto l'esame. Per la valutazione del grado di rischio derivante dal genotipo descritto e per una stima accurata del rischio residuo è preferibile richiedere consulenza genetica presso centri accreditati.

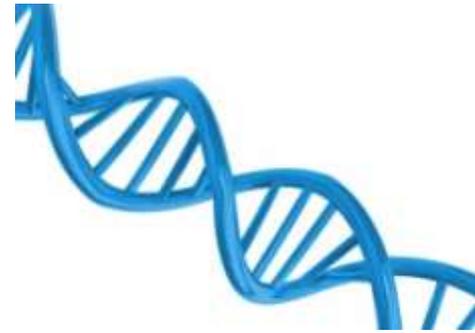


DIAGNOSI GENETICA POSITIVA SE VENGONO IDENTIFICATE 2 MUTAZIONI DEL GENE MEFV

Valori normali di riferimento
Allele A: Wild Type
Allele B: Wild Type

Il Responsabile
Dott. Nunzio Cutuli

**RICCARDO
INDAGINE MOLECOLARE
TRAPS**



Analisi Molecolare mediante sequenziamento diretto di entrambe le eliche di DNA degli ampimeri corrispondenti agli esoni 2, 3, 4 e regioni introniche fiancheggianti, del gene TNFRSF1A

**Mutazione c.200A>G del gene TNFRSF1A
allo stato eterozigote responsabile della
sostituzione aminoacidica p.Y38C**

Neutrophils From Patients With *TNFRSF1A* Mutations Display Resistance to Tumor Necrosis Factor–Induced Apoptosis

Pathogenetic and Clinical Implications

Andrea D’Oswaldo,¹ Francesca Ferlito,¹ Ignazia Prigione,¹ Laura Obici,² Antonella Meini,³

Abstract

OBJECTIVE: To explore tumor necrosis factor (TNF)-induced apoptosis in neutrophils from patients with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) and to correlate the results with the different kinds of TNFRSF1A mutations.

METHODS: Two hundred sixty-five patients with clinically suspected inherited autoinflammatory syndrome were screened for mutations of the TNFRSF1A gene. Neutrophils were isolated from heparinized blood by dextran sedimentation and incubated with and without cycloheximide (CHX) and TNF α . Cell apoptosis was assessed by human annexin V binding, and caspase 8 activation was assessed by flow cytometry.

RESULTS: Twenty-one patients were found to carry a variant of the TNFRSF1A gene: 13 patients had an R92Q substitution, and 8 patients presented other missense substitutions, 1 splicing mutation, and 1 in-frame interstitial deletion. Neutrophil stimulation with TNF and CHX was associated with induction of apoptosis in 12 normal controls and in 10 subjects with the R92Q mutation. Conversely, neutrophils from 8 TRAPS patients with mutations of cysteine or threonine residues or interstitial deletion did not show any induction of apoptosis after stimulation. The incidence of the R92Q mutation among patients with recurrent autoinflammatory syndromes was similar to that observed in the normal population.

CONCLUSION: Resistance to TNF-mediated apoptosis is a feature in TRAPS patients who have mutations of cysteine residues or interstitial deletion, and may play a pathogenic role. The R92Q mutation does not appear to be significantly associated with TRAPS.

.....letteratura

Genetic Analysis as a Valuable Key to Diagnosis and Treatment of Periodic Fever

Anna Simon, MD; Marcel van Deuren, MD, PhD; Paddy J. Tighe, PhD; Jos W. M. van der Meer, MD, PhD; Joost P. H. Drenth, MD, PhD

Arch Intern Med. 2001;161(20):2491-2493. doi:10.1001/archinte.161.20.2491.

Text Size: **A** A A

Article

Figures

References

Comments

ABSTRACT

[ABSTRACT](#) | [REPORT OF CASES](#) | [COMMENT](#) | [ARTICLE INFORMATION](#) | [REFERENCES](#)



We describe 2 Dutch patients with recurrent fever attacks undiagnosed for more than 40 years. The diagnosis of periodic fever was made when molecular analysis revealed novel mutations in the tumor necrosis factor (TNF) receptor gene (*TNFRSF1A*), establishing the diagnosis of TNF receptor-associated periodic syndrome. This syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by recurring episodes of fever, arthralgia, and skin lesions that is caused by mutations in the 55-kd *TNFRSF1A* gene. This finding has facilitated treatment for TNF receptor-associated periodic syndrome because blocking of TNF signaling seems to alleviate the symptoms. Use of a short course of recombinant p75TNFR:Fc fusion protein (etanercept) induced prolonged remission in one patient.



International Society for Systemic
AutoInflammatory Diseases



This web site was supported
by the EU 5th framework

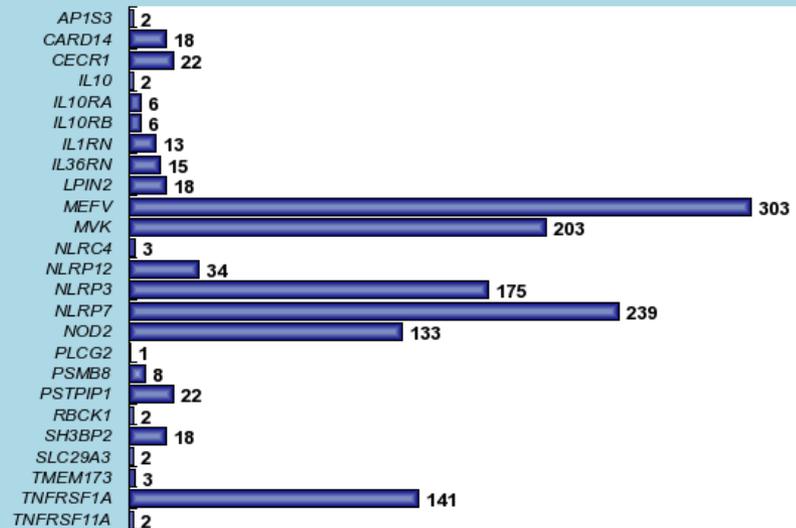
A [HGVS](#) affiliated database
References : [2003](#) [2004](#) [2008](#) [2014](#)

Editor in chief: [Isabelle Touitou](#)

The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations

AP1S3	CARD14	CECR1	IL10
-	PRP/PSORS2	DADA2	IL10 deficiency
IL10RA	IL10RB	IL1RN	IL36RN
IL10R1 deficiency	IL10R2 deficiency	DIRA	DITRA
LPIN2	MEFV	MVK	NLRC4
Majeed Syndrome	FMF	MKD/DSAP/RP	AIFEC
NLRP12	NLRP3	NLRP7	NOD2
NAPS12	CAPS	HYDM1	CD/BS/EOS
PLCG2	PSMB8	PSTPIP1	RBCK1
APLAID	JMP/NNS/CANDLE	PAPA	PBMEI
SH3BP2	SLC29A3	TMEM173	TNFRSF11A
Cherubism	H syndrome	SAVI	TRAPS11
TNFRSF1A			
TRAPS			

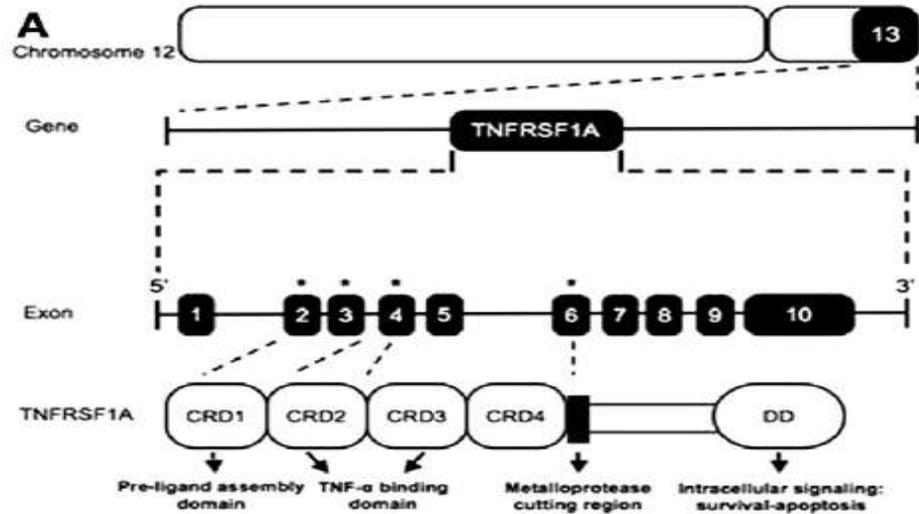
Current number (1391) of sequence variants in the database





Gene identification in Autoinflammatory Diseases

- 1997 Familial Mediterranean Fever (FMF)
- 1999 TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
- 1999 Hyper IgD (MVK deficiency)
- 2001 “Cryopyrinopathies”
- 2001 Blau syndrome
- 2002 PAPA
- 2008 NALP 12 deficiency
- 2009 DIRA
- 2011 IL-36 Ra deficiency



- Febbre Irlandese
- Descritta nel 1982
- Alterazione gene che codifica per il recettore solubile del TNF
- Braccio corto cromosoma 12
- Trasmissione AD

REVIEW

Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases

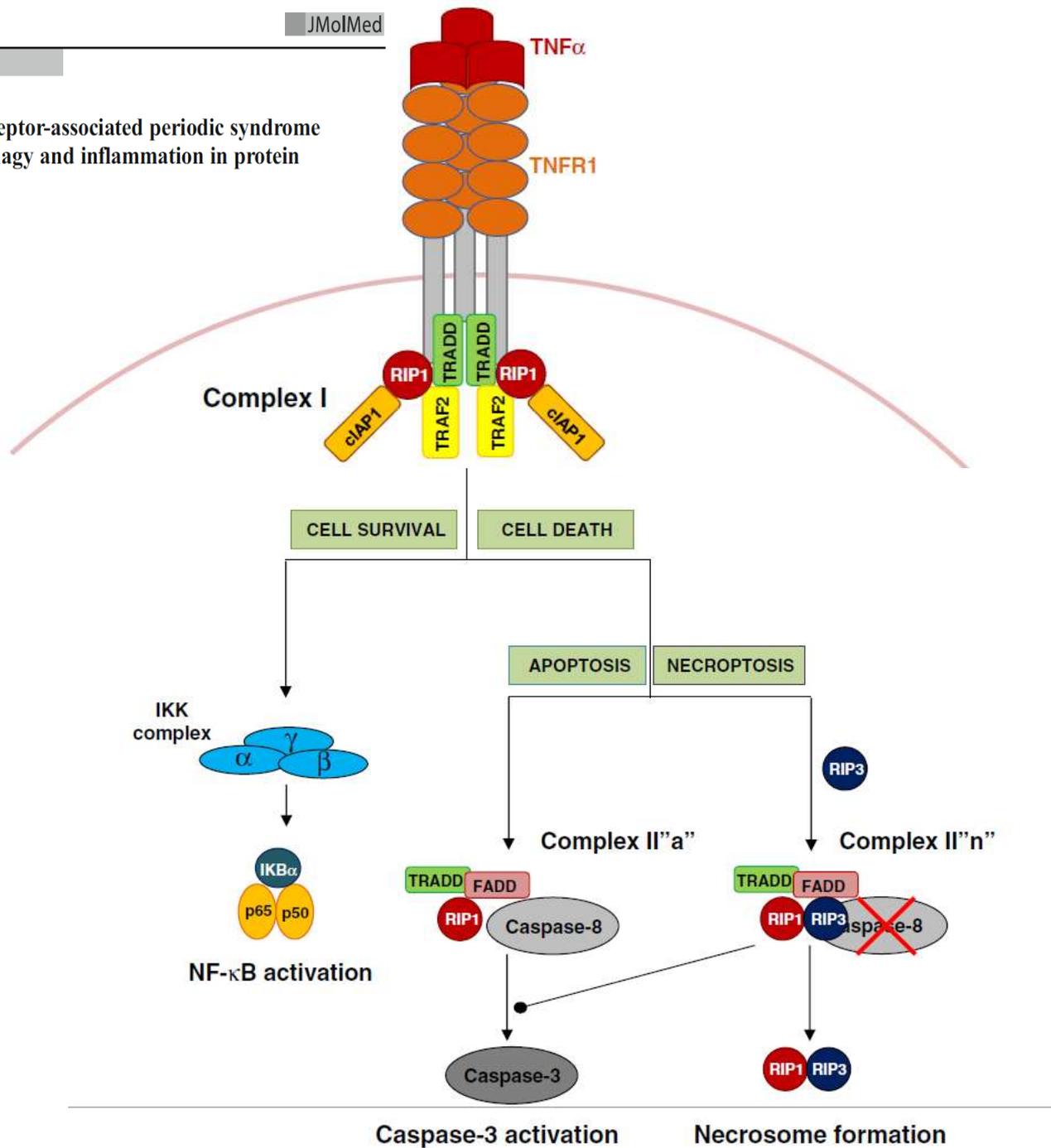
Tiziana Bachetti • Isabella Ceccherini

L'autofagia previene danni cellulari, eliminando aggregati insolubili di proteine mutate mal ripiegate che si accumulano in diverse condizioni patologiche

La downregulation dell'autofagia aumenta la risposta infiammatoria e rappresenta quindi un possibile evento patogenetico comune alla base un certo numero di sindromi autoinfiammatorie come la TRAPS

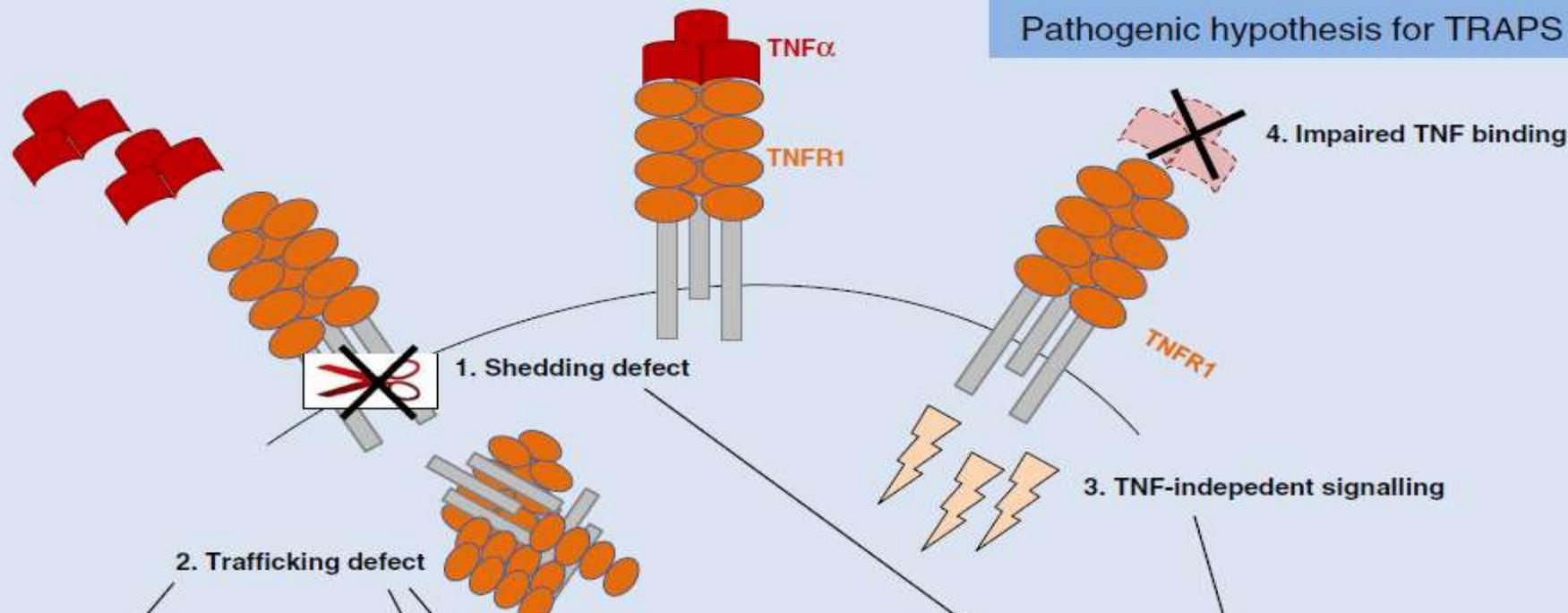
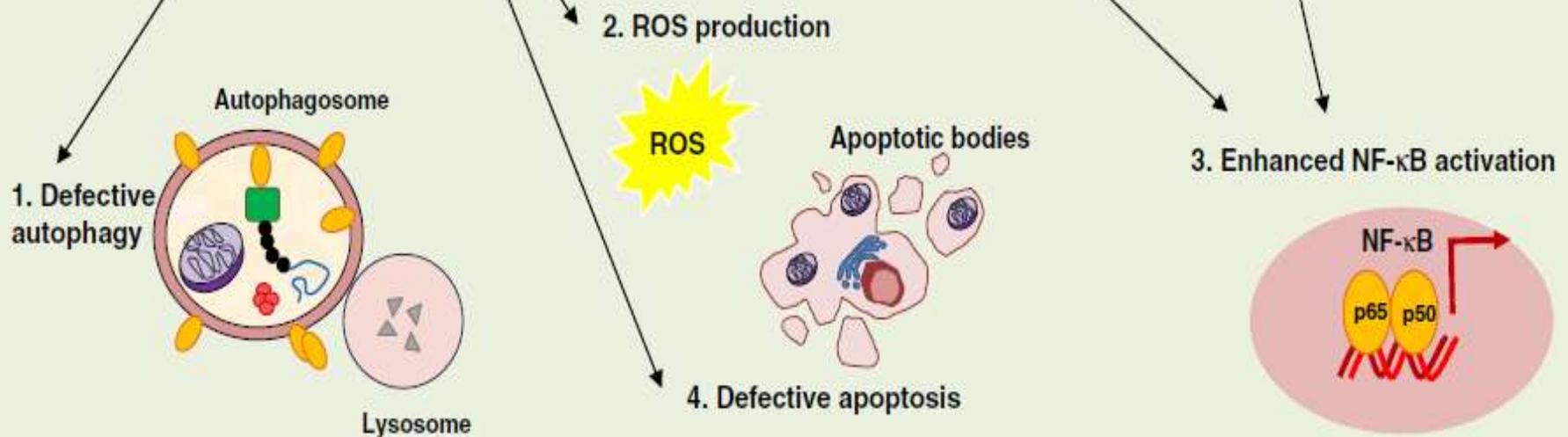
Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases

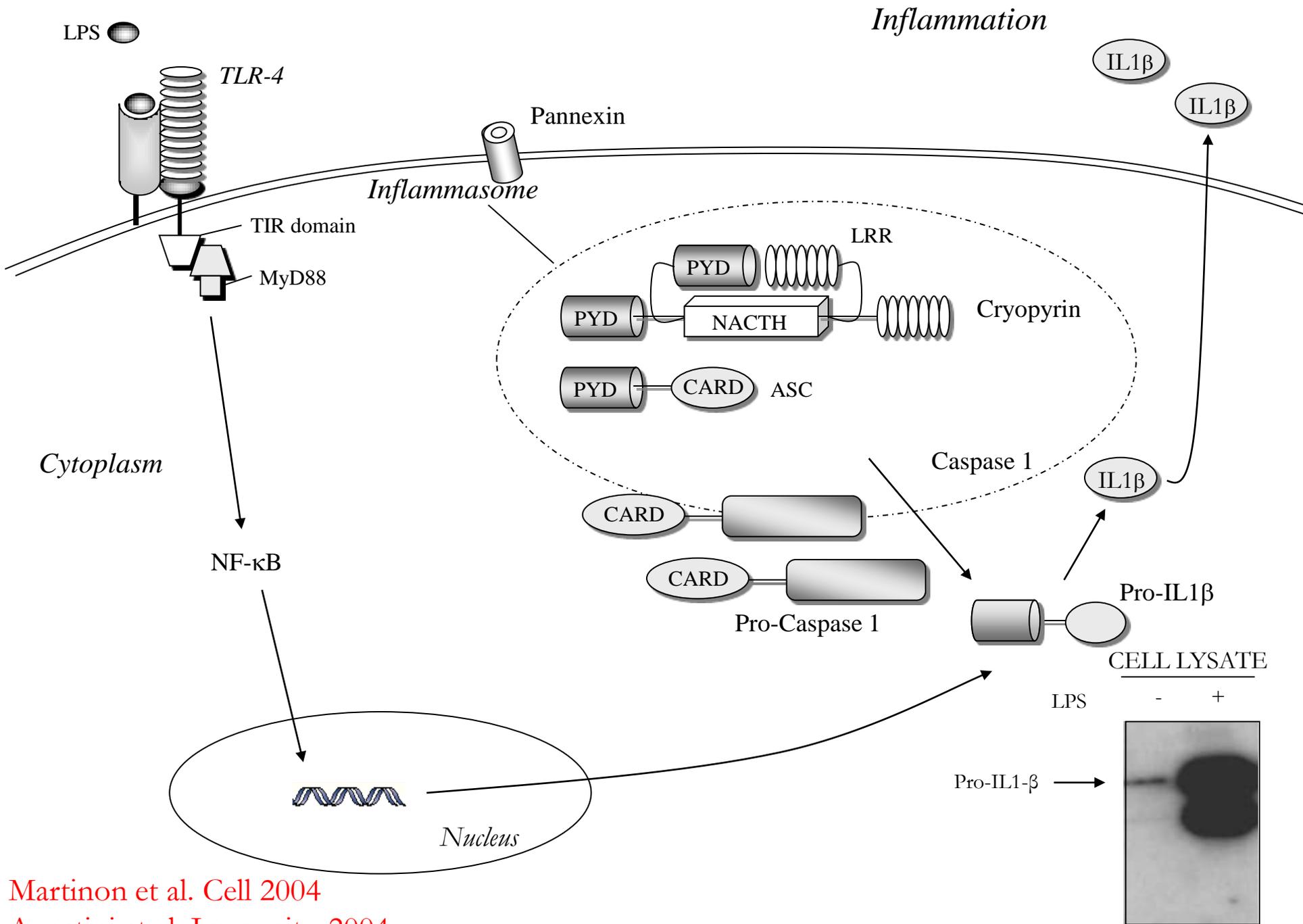
Tiziana Bachetti · Isabella Ceccherini



A

Pathogenic hypothesis for TRAPS

**B**



Martinon et al. Cell 2004

Agostini et al, Immunity, 2004



ELSEVIER

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives

Luca Cantarini ^{a,*}, Orso Maria Lucherini ^{b,1}, Isabella Muscari ^a, Bruno Frediani ^a, Mauro Galeazzi ^a,
Maria Giuseppina Brizi ^a, Gabriele Simonini ^b, Rolando Cimaz ^b

^a *Interdepartmental Research Center of Systemic Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, Rheumatology Unit, Policlinico Le Scotte, University of Siena, Siena, Italy*

^b *Department of Evolutionary Biology, University of Siena, Siena, Italy*



TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

- Episodi febbrili prolungati (superiori a 7 giorni, fino a 3 settimane)
- Dolore addominale
- Edema periorbitale associato o meno a congiuntivite ed algie oculari
- Pleurite
- Artralgia o artrite
- Rash eritematoso migrante
- Mialgie
- Fascite dolorosa spesso accompagnata da eritema della cute sovrastante
- Dolore scrotale



- PCR, VES, WBC \uparrow durante gli attacchi
(possono non normalizzarsi nei periodi intervallari)
- Amiloidosi sistemica in più del 10% dei pazienti

Lachmann HJ. et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS International Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160–2167

The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS International Registry.

Lachmann HJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160–2167

Table 5 Clinical manifestations reported in patients with TRAPS at disease presentation by age and mutation group

	Whole TRAPS population (n=158)	Pediatric patients (A) (n=53)	Adults with pediatric onset (B) (n=70)	Adults with adult onset (C) (n=35)	p Value*	Cysteine or T50M (D) (n=58)	Other mutations (E) (n=39)	Low-penetrance mutations (F) (n=59)	p Value*
Number of patients	Number (%)	Number (%)	Number (%)	Number (%)		Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Mucocutaneous									
Exudative pharyngitis	5 (3)	3 (6)	1 (1.5)	1 (3)	NS	2 (3)	0	3 (5)	NS
Erythematous pharyngitis	28 (18)	12 (23)	11 (16)	5 (14)	NS	7 (12)	7 (18)	14 (24)	NS
Aphthous stomatitis	15 (9.5)	7 (13)	4 (6)	4 (11)	NS	3 (5)	4 (10)	8 (14)	NS
Palpable purpura	1 (0.5)	1 (2)	0	0	NS	0	0	1 (2)	NS
Maculopapular rash	41 (26)	17 (32)	17 (24)	7 (20)	NS	14 (24)	15 (38)	12 (20)	NS
Urticarial rash	39 (25)	12 (23)	20 (29)	7 (20)	NS	15 (26)	11 (28)	13 (22)	NS
Migratory rash	28 (18)	9 (17)	16 (23)	3 (9)	NS	16 (28)*	7 (18)	5 (8)	0.01
Erysipelas-like erythema	7 (4)	1 (2)	6 (9)	0	0.04	6 (10)†	0	1 (2)	0.03
Localised erythema	4 (2.5)	1 (2)	2 (3)	1 (3)	NS	0	2 (5)	2 (3)	NS
Generalised erythema	3 (2)	1 (2)	1 (1.5)	1 (3)	NS	0	1 (3)	2 (3)	NS
Pseudo-folliculitis	3 (2)	1 (2)	1 (1.5)	1 (3)	NS	0	1 (3)	2 (3)	NS
Musculoskeletal									
Arthralgia	101 (64)	34 (64)	48 (69)	19 (54)	NS	34 (58)	28 (72)	39 (66)	NS
Myalgia	111 (70)	36 (68)	53 (76)	22 (63)	NS	43 (74)	29 (74)	39 (66)	NS
Myositis	3 (1.5)	1 (2)	2 (3)	0	NS	3 (5)	0	0	0.04
Fasciitis	6 (4)	0*	5 (7)	1 (3)	0.04	4 (7)	1 (3)	1 (2)	NS
Bone pain	6 (4)	2 (4)	2 (3)	2 (6)	NS	2 (3)	0	4 (7)	NS
Monoarthritis	9 (6)	4 (8)	2 (3)	2 (4)	NS	4 (7)	1 (3)	4 (7)	NS
Oligoarthritis	15 (9.5)	2 (4)	9 (13)	4 (11)	NS	8 (14)	2 (5)	5 (8)	NS
Polyarthritis	2 (4)	1 (1.2)	2 (3)	5 (14)	0.04	2 (3)	1 (3)	1 (2)	NS
Ocular									
Periorbital oedema	32 (20)	8 (15)	21 (30)	2 (4)	NS	14 (24)	8 (20)	10 (17)	NS
Periorbital pain	20 (13)	6 (11)	10 (14)	4 (11)	NS	12 (21)*	2 (5)	6 (10)	0.03
Conjunctivitis	35 (22)	6 (11)	23 (33)	6 (17)	NS	18 (31)†	17 (44)†	10 (17)	0.02
Gastrointestinal									
Vomiting	28 (18)	13 (25)	9 (13)	6 (17)	NS	6 (10)	7 (18)	15 (26)	NS
Abdominal pain	110 (70)	38 (72)	53 (76)‡	19 (54)	0.05	47 (81)	27 (69)	36 (61)	NS
Constipation	21 (13)	2 (3.8)*†	12 (17)	7 (20)	0.01	13 (22)*	2 (5)	6 (10)	0.02
Diarrhoea	28 (18)	12 (23)	10 (14)	6 (17)	NS	11 (19)	7 (18)	10 (17)	NS
GI bleeding	3 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (6)	NS	3 (5.1)	0	1 (2)	NS
Aseptic peritonitis	10 (6)	0	9 (13)	1 (3)	0.01	5 (9)	2 (5)	3 (5)	NS
Lymphoid organs									
Generalised enlargement	12 (8)	6 (11)	5 (7)	1 (3)	NS	5 (9)	3 (8)	4 (7)	NS
Enlarged cervical lymph nodes	41 (26)	23 (43)	15 (21)	2 (4)	0.01	16 (28)	10 (26)	15 (25)	NS
Inguinal lymphadenopathy	2 (1)	1 (2)	0	1 (3)	NS	0	0	2 (3)	NS
Lymph node pain	21 (13)	10 (19)	10 (14)	1 (3)	NS	9 (16)	5 (13)	7 (12)	NS
Hepatomegaly	9 (6)	5 (9)	4 (6)	0	NS	4 (7)	3 (8)	2 (3)	NS
Laraorespiratory									
Chest pain	40 (25)	7 (13)*†	17 (24)‡	16 (46)	0.002	13 (22)	14 (36)	13 (22)	NS
Pericarditis	11 (7)	1 (2)†	2 (3)‡	8 (23)	0.001	0*†	5 (13)	6 (10)	0.005
Pleurisy	19 (12)	1 (2)*†	8 (11)	10 (29)	0.001	3 (5)*	10 (26)	6 (10)	0.02
Pneumonia	2 (1)	1 (2)	0	1 (3)	NS	0	2 (5)	0	NS
Persistent cough	7 (4)	0*†	4 (6)	3 (9)	0.03	3 (5)	1 (3)	3 (5)	NS
Neurological									
Headache	36 (23)	17 (32)	10 (14)	9 (26)	NS	5 (9)*†	8 (21)	23 (39)	0.001
Seizures	2 (1)	1 (2)	1 (1.5)	0	NS	1 (2)	0	1 (2)	NS
Vertigo	2 (1)	2 (4)	0	0	NS	0	0	0	NS
Gentourinary									
Gonadal pain	4 (3)	0	4 (6)	0	NS	1 (2)	2 (5)	1 (2)	NS
Amyloidosis	16 (10)	1 (2)*	13 (18)	2 (6)	0.003	8 (16)*	7 (18)‡	1 (2)	0.008



TRAPS TRATTAMENTO

- ❑ **CONTROLLARE I SINTOMI**
- ❑ **MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI**
- ❑ **EVITARE COMPLICANZE A LUNGO TERMINE**

FANS alte dosi

Colchicina

Methotrexate, Ciclosporina, Talidomide

Corticosteroidi

Jesus et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to **Etanercept**. Eur J Pediatr 2008;167:1421-5

Jacobelli S, André M, Alexandra JF, Dodé C, Papo T. Failure of **anti-TNF therapy** in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Rheumatology 2007;46:1211-2

Vaitla PM et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody **Tocilizumab**. Arthritis Rheum 2011;63:1151-5

Obici et al. Favourable and sustained response to **Anakinra** in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. Ann. Rheum. Dis. 2011;70:1692-3

Gattorno et al. Persistent efficacy of **Anakinra** in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Arthritis Rheum 2008;58:1516-20

RICHIESTA AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 30 dicembre 2014

Inserimento del medicinale per uso umano «Anakinra (Kineret)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento di pazienti affetti da sindromi auto infiammatorie in età pediatrica - TRAPS (TNFR-Associated Periodic Syndrome) non responders ai farmaci di prima scelta. (Determina n. 1633/2014). (15A00198) ([GU Serie Generale n.11 del 15-1-2015](#))

EUROFEVER



PROJECT

[Home](#)[What are Autoinflammatory diseases?](#)[Who we are](#)[Does your patient need genetic test?](#)[Links](#)[The Eurofever Registry](#)[The Eurofever Survey](#)[Family Information on Autoinflammatory diseases](#)[Enrolment](#)

Welcome to the web site of the Eurofever Project.

This Project was promoted by the Autoinflammatory Diseases' Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society (PRES) and is supported by the Executive Agency for Health and Consumers (EAHC, Project No2007332, <http://ec.europa.eu/eahc/projects/database.htm>)

The general aims of the Eurofever project are to:

- sensitize pediatricians and pediatric rheumatologists to the prompt recognition of Autoinflammatory Diseases;
- provide proper information to families affected by these conditions
- increase the knowledge on the clinical presentation, response to treatment and complications of these rare disorders.

The Eurofever project includes the following actions:

- a survey on the prevalence of diagnosed or suspected autoinflammatory diseases among all European Paediatric Rheumatology Centers
- an international Registry for Autoinflammatory diseases
- a survey on the efficacy of treatment in these disorders
- elaboration of outcome measures for possible future therapeutic trials
- informative webpages for patients and physicians on each disorder

The following conditions are considered by the Project:

- Behçet disease
- Bleib's syndrome/Early onset sarcoidosis
- Cryopyrin associated periodic syndrome
- Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
- Deficiency of IL-1 receptor antagonist
- Familial Mediterranean Fever
- Mevalonate kinase deficiency (Hyper IgD syndrome)
- NLRP12-associated periodic syndrome
- Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome
- Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
- Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA)
- Undefined Periodic fever

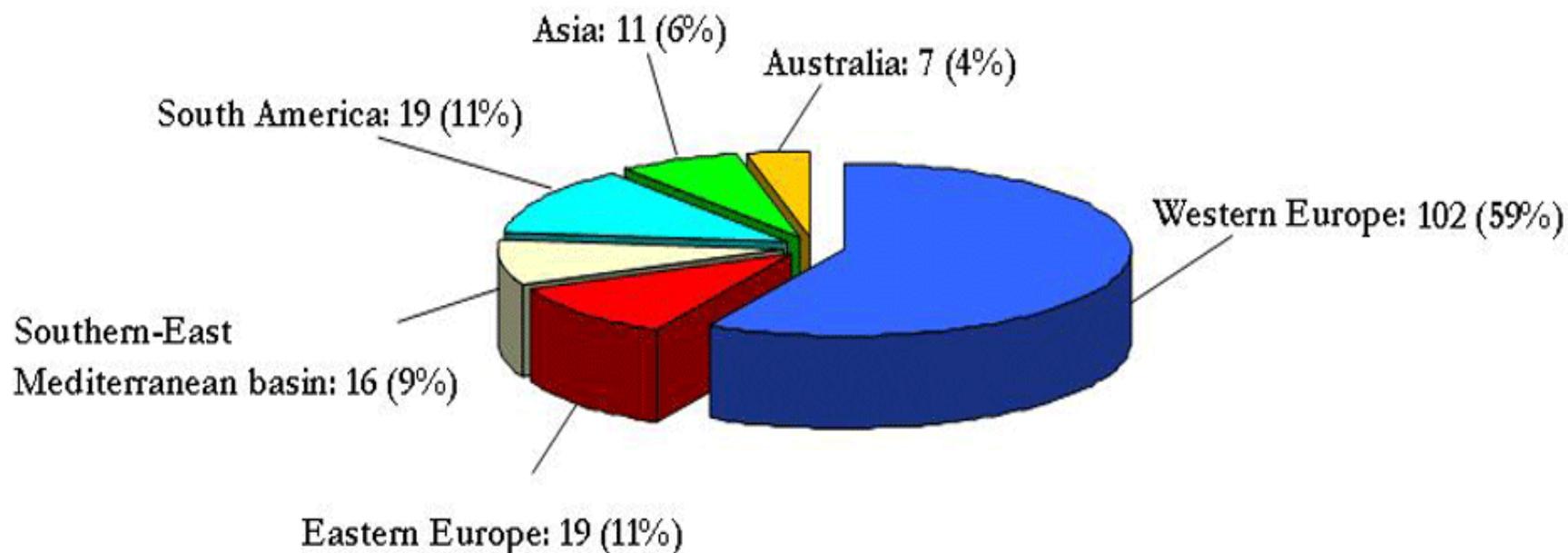
The Project is originally addressed to the Centres referring to the PRES/PRINTO network, but is also open to a direct functional integration to other already existent initiatives involving also adult patients, such as Eurotraps Project (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/EUROTRAPS/public.php>) and the Hyper-IgD registry (<http://hids.net>)

The Eurofever Survey

The first objective of the Eurofever Project was the construction of a web-based survey on the prevalence of cases with definitive or suspected disease among all centers of Pediatric Rheumatology.

Methods. A secured web-based questionnaire on the number patients with genetically defined or clinical suspected Autoinflammatory disorders among the centers of Pediatric Rheumatology members of the Pediatric Rheumatology Trial International Organization (PRINTO, www.printo.it) and the main adult Centers dealing with Autoinflammatory diseases was performed.

Results. 177 Centers from 55 Countries (122 in Europe, 21 South America, 24 Asia, 7 Australia, 3 Africa) replied to the survey. The distribution of the Centres according different geographic areas are shown in the following figure.



Among the referred patients with a genetic proven disease 199 were affected by TRAPS, 206 by mevalonate kinase deficiency (MKD or HyperIgD), 212 by cryopyrinopathies (FCAS, Muckle-Wells or CINCA/NOMID syndromes), 84 by Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome, 77 patients with mutations of the CARD15 gene (Blau's syndrome).

A genetically proven Familial Mediterranean Fever (FMF) was reported in 2933 patients (2080 from countries of the Southern-East Mediterranean basin, 853 from European countries).

A number of patients with a clinical suspected Autoinflammatory were also reported: 110 with suspected TRAPS, 103 MKD, 73 cryopyrinopathies, 50 PAPA, 78 Blau's syndrome. A total number of 777 CRMO were also referred.

The distribution of cases in European (left panel) and non-European Centers (right panel) is described in the following graphs:



Избиране
რჩე **choisissez**
select
اختار **seleziona**
selecciona
选择 **weile** →
Επιλέξτε



Information on paediatric rheumatic diseases

To be listed on this website
please download the [SURVEY](#)

For any inaccuracy [CONTACT us](#)

[LINKS](#) to related websites

italia



Supported by
The European
Union



PRS
paediatric
rheumatology
european
society

i centri



i informazioni

informazioni sulle
malattie reumatiche
del bambino



i i centri

i centri pediatrici a cui
rivolgerci



i famiglia

le associazioni di
sostegno alle famiglie



Catania

[Azienda Policlinico Università' di Catania](#)

Chieti

[Ospedale Policlinico - Università' degli studi di Chieti](#)

Firenze

[Ospedale A. Meyer](#)

Genova

[IRCCS Istituto G. Gaslini](#)

Messina

[Azienda Ospedaliera Universitaria](#)

Milano

[Clinica Pediatrica II De Marchi](#)

Milano

[Istituto Gaetano Pini](#)

Napoli

[Università' di Napoli Federico II](#)

Napoli

[Seconda Università' degli Studi di Napoli](#)

Padova

[Clinica Pediatrica I](#)

Pavia

[IRCCS Policlinico S. Matteo](#)

Roma

[Università' Cattolica del Sacro Cuore](#)

Roma

[Ospedale Pediatrico Bambin Gesù](#)

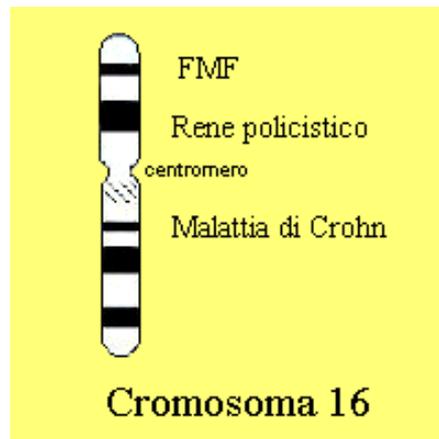
Scafati (Sa)



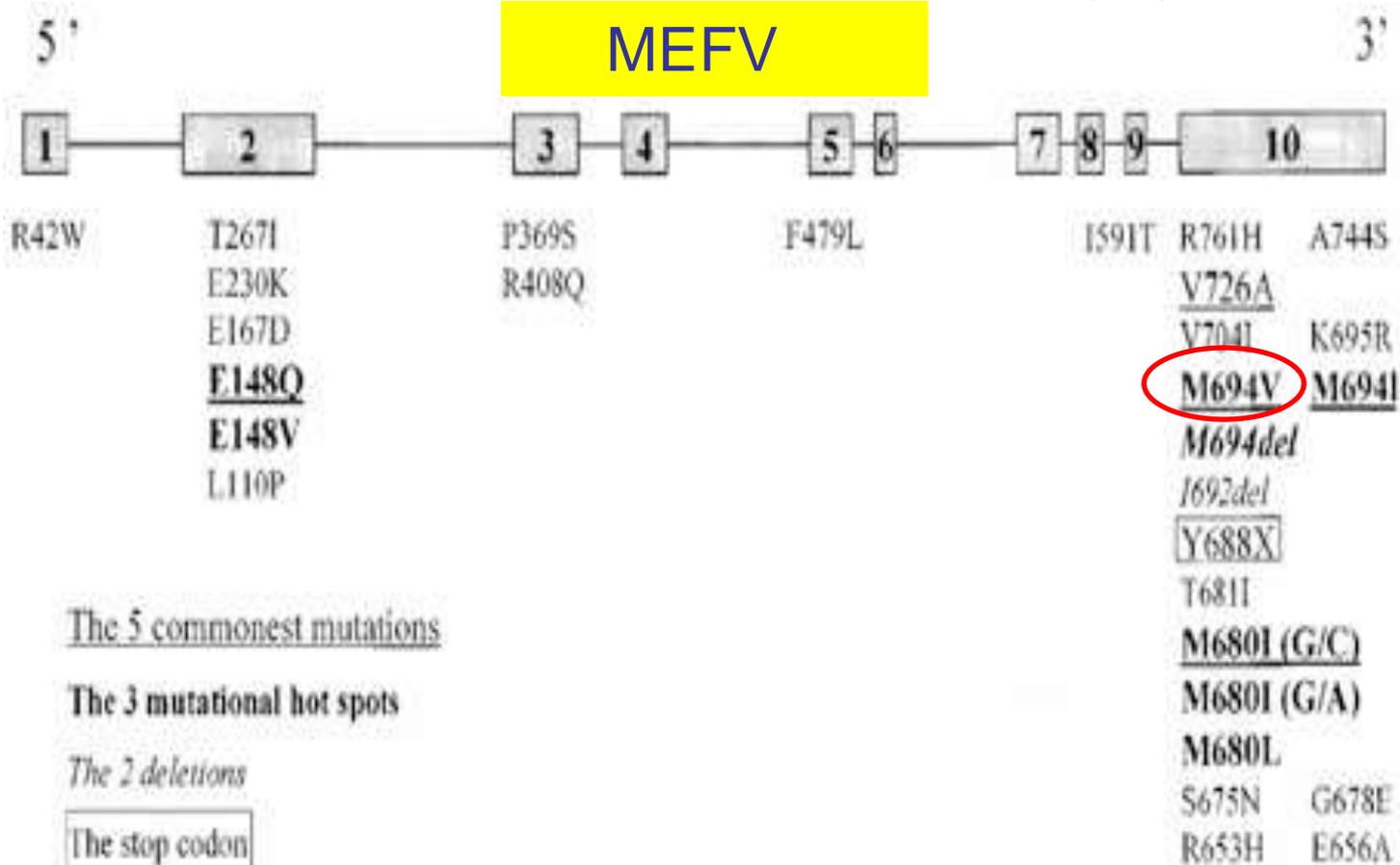


Gene identification in Autoinflammatory Diseases

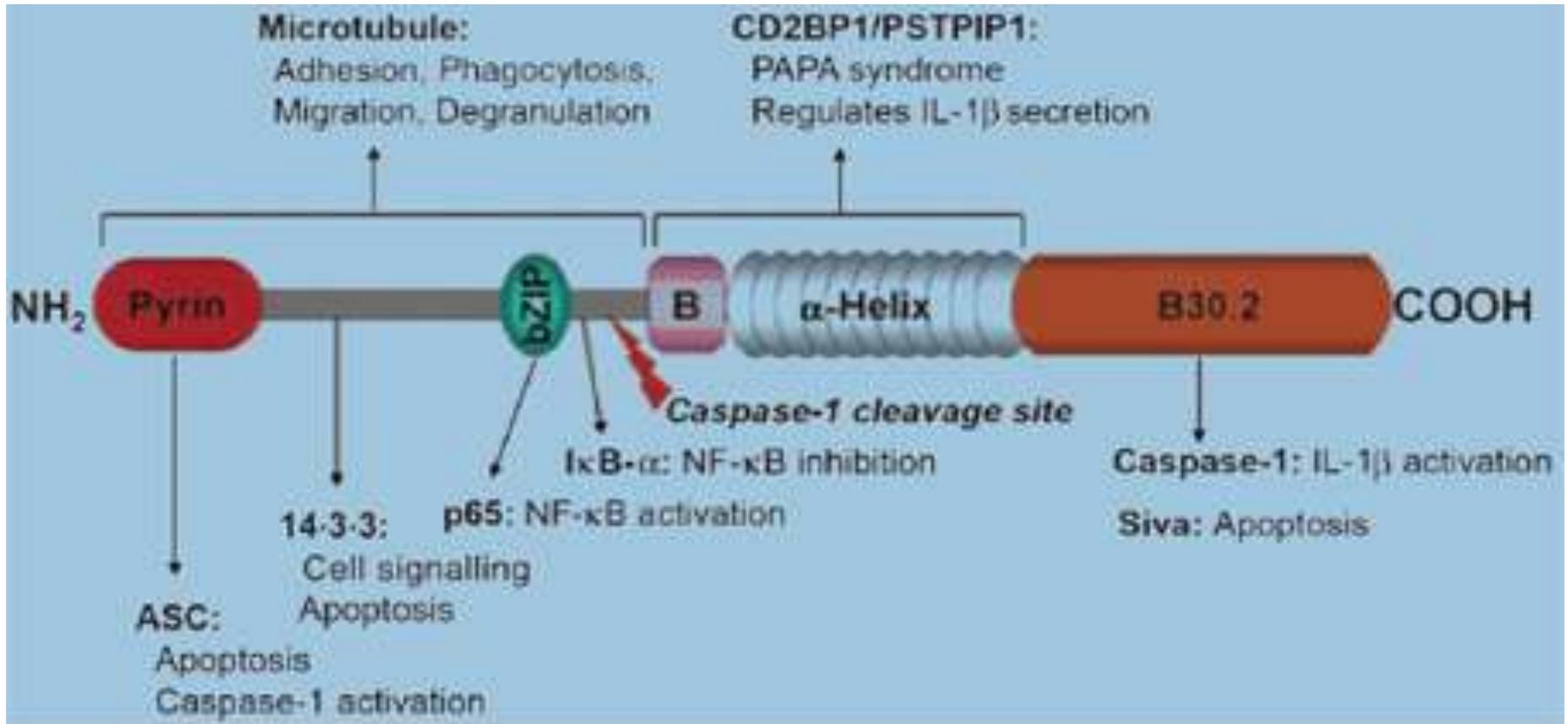
- 1997 Familial Mediterranean Fever
- 1999 TRAPS
- 1999 Hyper IgD (MVK deficiency)
- 2001 “Cryopyrinopathies”
- 2001 Blau syndrome
- 2002 PAPA
- 2008 NALP 12 deficiency
- 2009 DIRA
- 2011 IL-36 Ra deficiency



Ad oggi si conoscono oltre 40 mutazioni di cui le più frequenti a carico degli esoni 10, 2, 3 e 5

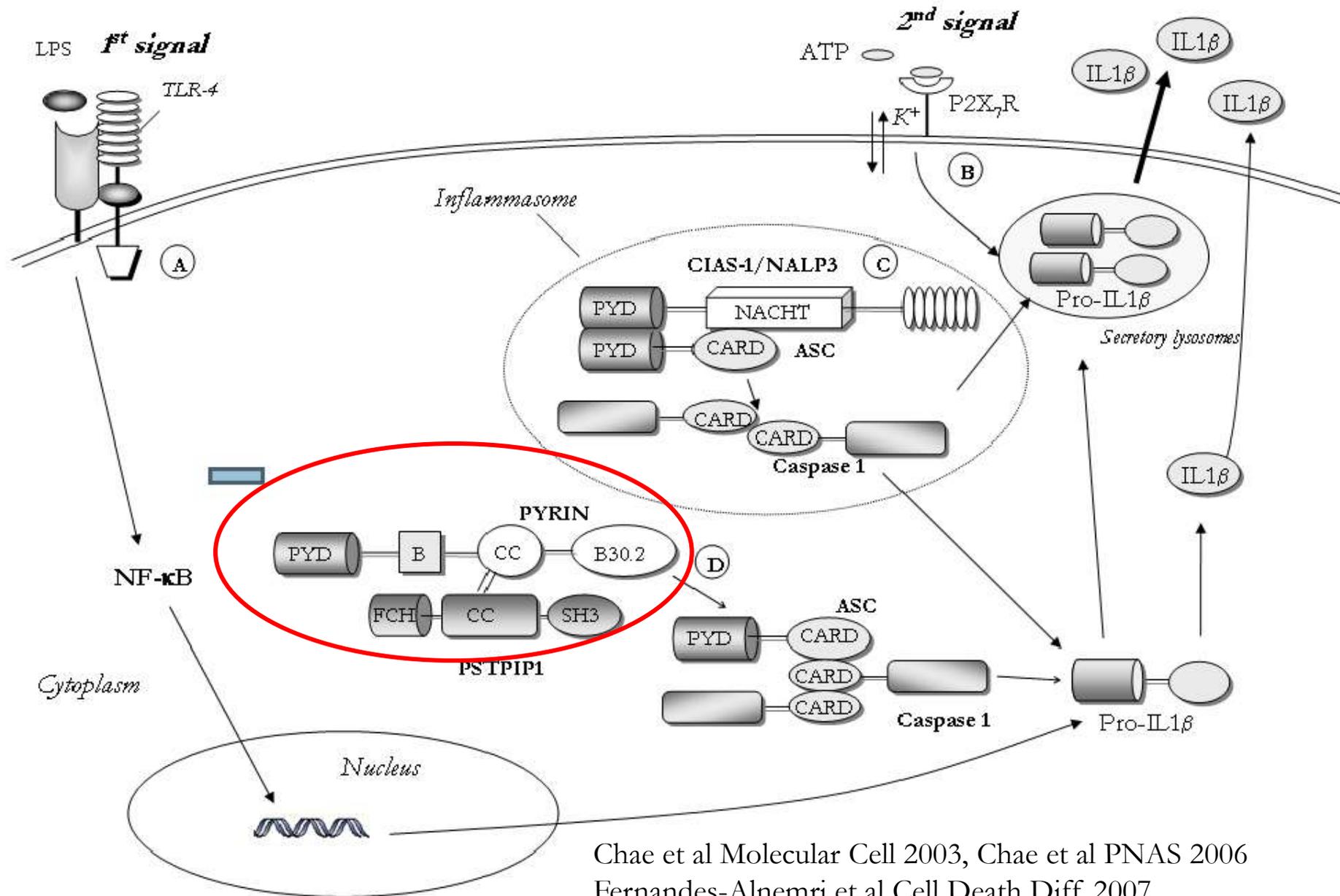


Struttura della Pirina/Marenostrina



Levon Yepiskoposyan et al. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. European Journal of Human Genetics (2007)

Familial Mediterranean Fever



Chae et al Molecular Cell 2003, Chae et al PNAS 2006
 Fernandes-Alnemri et al Cell Death Diff 2007
 Chae et al Immunity 2011;34:755-68.



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



Febbre Familiare Mediterranea (FMF)

La frequenza della malattia nelle popolazioni a rischio è di circa 1-3 casi su 1.000

Prima decade di vita 50%
Dopo il trentesimo anno di età 5%

I sintomi possono già iniziare a sole due settimane dalla nascita

Attacchi ricorrenti

Febbre e sierosite della durata variabile di 1-4 giorni

Frequenza degli attacchi : da uno a settimana fino a uno ogni 3-4 mesi o più

Severità e frequenza degli attacchi, generalmente, decrescono nei pazienti più anziani

Isabelle Touitou. European Journal of Human Genetics, 2001



FMF: QUADRO CLINICO

Dolore addominale 95% dei pazienti
50% prima manifestazione di malattia
Il quadro clinico può essere quello tipico di una peritonite

In associazione stipsi, mentre nei bambini è molto frequente la diarrea

Precede la febbre di pochi giorni, che compare 1-2 giorni dopo la sua scomparsa

Localizzato (nella fossa iliaca destra) e poi diffuso o essere diffuso fin dall'inizio

È possibile che il dolore sia localizzato anche il peritoneo posteriore mimando una colica renale
o che sia localizzato nella regione pelvica simulando una infiammatoria pelvica acuta (PID) o ancora il peritoneo
superiore simulando una colica biliare anitterica

Il 30-40% dei pazienti va incontro ad interventi chirurgici non necessari



FMF: QUADRO CLINICO

Interessamento articolare (75%)

Traumi di lieve entità o sforzi fisici possono precipitare gli attacchi articolari

Clinicamente si distinguono 4 forme:

Artralgie transitorie o abortive

Mono-Oligoartriti acute (95%): anca, ginocchio, caviglia, polsi

Artriti protratte

Artriti croniche distruttive (2-5%): anche e ginocchia

I sintomi possono durare oltre un mese; il danno prodotto è permanente

Sacro-ileite HLA B27 negativa



FMF: QUADRO CLINICO

Dolore toracico dovuto ad un interessamento della pleura (45%)

Tipica pleurite acuta monolaterale ad insorgenza improvvisa e rapida risoluzione

Dolore trafittivo che aumenta con l'inspirazione profonda

Riduzione del suono chiaro polmonare e del murmure vescicolare

Piccola quota di essudato che oblitera il seno costofrenico

La pericardite (0,5%)

Dolore retrosternale ad insorgenza improvvisa

Segni elettrocardiografici (l'elevazione del tratto ST)

Evidenza ecocardiografica di versamento o slargamento del profilo cardiaco all'Rx torace



FMF: QUADRO CLINICO

Manifestazioni cutanee erisipela-like (7-40%)

Lesioni del diametro fino a 10-15 cm eritematose, calde, rilevate, molli alla palpazione

localizzate tra l'anca e il ginocchio, sulla superficie anteriore della gamba o sul dorso del piede di breve durata

La loro comparsa può associarsi a bruschi aumenti della temperatura corporea, che durano 24-48 ore





FMF: QUADRO CLINICO

Mialgie

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

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

Manifestazioni cliniche minori

- * Orchite acuta con edema scrotale e dolore
- * Meningite asettica di Mollaret
- * Alterazioni elettroencefalografiche asintomatiche
- * Retinopatia con riscontro di corpi colloidali all'esame del fundus oculi
- * Splenomegalia
- * Afte orali



FMF: DD

- Tradizionalmente gli intervalli tra un attacco e l'altro vengono definiti “liberi”
- I pazienti godono di buona salute e recuperano pienamente tutte le loro attività
- Manifestazioni cliniche protratte o croniche che persistono anche durante gli intervalli. Conseguenza di sierositi ripetute (peritonite sclerosante, pericardite costrittiva) oppure vere e proprie manifestazioni infiammatorie croniche (artrite cronica distruttiva, fibromialgia, sterilità maschile e femminile)
- Effetti collaterali della terapia (diarrea cronica, alopecia, sterilità e teratogenicità da colchicina)

Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on Familial Mediterranean Fever. Curr.Opin.Infect.Dis. 2009 Jun;22 (3) :309-15.



FMF: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Appendicite acuta

Pancreatite acuta

Porfiria

Colecistite acuta

Occlusione intestinale

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino ed altre patologie
addominali gravi

Infezione polmonare acuta

Infarto polmonare

Artrite settica

Malattia reumatica

Tromboflebite superficiale





FMF: ASSOCIAZIONE CON ALTRE MALATTIE

- * Poliarterite Nodosa (PAN)
- * Porpora di Henoch-Schönlein
- * Fibromialgia
- * Morbo di Behçet
- * Varietà di glomerulonefriti

La somiglianza tra le manifestazioni della FMF e queste vasculiti può generare confusione e ritardare la diagnosi

Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. Kondi A et al. Rheumatology (Oxford) 2010 Nov;49(11):2200-3.



Criteri di Tel-Hashomer

CRITERI MAGGIORI

1. Episodi ricorrenti di febbre e sierositi
2. Amiloidosi di tipo AA, in ass.patol.
3. Buona risposta alla colchicina

CRITERI MINORI

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

DIAGNOSI CERTA : 2 CRITERI MAGGIORI OPPURE 1 CRITERIO MAGGIORE + 2 MINORI
DIAGNOSI PROBABILE: 1 CRITERIO MAGGIORE + 1 MINORE



Autoimmunity Reviews

Volume 13, Issues 4–5, April–May 2014, Pages 388–390

Diagnostic criteria in Autoimmune diseases

9th International Congress on Autoimmunity



Review

Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever

Yackov Berkun  , Eli M. Eisenstein



FMF: COMPLICANZE

M694V maggiormente correlata con lo sviluppo di amiloidosi



FENOTIPO II: amiloidosi (prevalentemente renale) senza storia di attacchi ricorrenti di febbre e sierosite, né altre malattie infiammatorie o infezioni croniche
febbre (10%) e non specifica

Interessamento articolare di tipo artralgico

Dolore addominale, quando presente, non tipico

Maschi con storia familiare di "nefropatia di nnd" che cominciano a manifestare i primi sintomi di amiloidosi ad un'età maggiore rispetto al fenotipo I

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

A diagnostic Flow-chart for children with suspected monogenic

M. Gattorno et. Al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 6, June 2008, 1823–1832

ORIGINAL ARTICLE

Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately

Meltem A. MELIKOGLU¹ and Kazim SENEL²

Colchicina alcaloide neutro, liposolubile
Specifica attività sui granulociti neutrofili

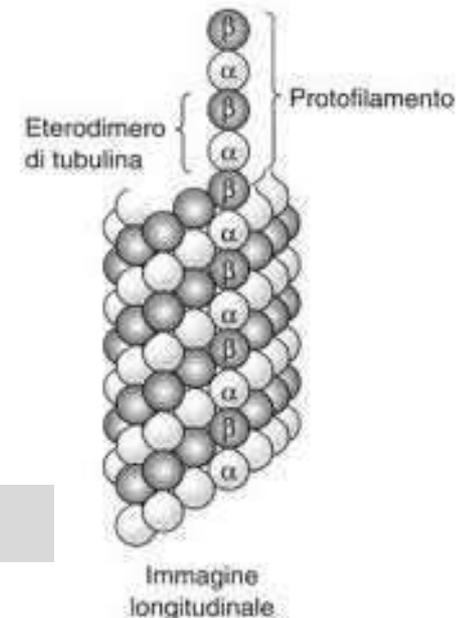
Dose iniziale: 1 mg/die os

La dose può essere aumentata (fino a 1,5-4 mg/die), fino ad ottenere una risposta significativa

Previene la deposizione della sostanza amiloide

Effetti collaterali

- gastrointestinali: nausea, vomito, dolore addominale e diarrea
- muscolari: miopatia con astenia prossimale severa e aumento di CPK
- neurologici: disestesie, riduzione dei R.O.T., paralisi ascendente, convulsioni, stupore, delirio e coma
- ematologici: leucopenia, piastrinopenia, anemia emolitica
- cutanei: rash e alopecia
- Sfera riproduttiva: infertilità





Anakinra in Colchicine-resistant FMF



ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 66, No. S3, March 2014, p S108

DOI 10.1002/art.38492

© 2014, American College of Rheumatology

A76: Long-Term Efficacy of Canakinumab in Childhood Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever

**Philip Hashkes,¹ Yonatan Butbul Aviel,² Sari Lubin,³ Eliad Ben-Dayan,³
Lillian Tseng,⁴ and Riva Brik²**



Basi genetiche e caratteristiche cliniche delle sindromi autoinfiammatorie ereditarie

	Malattia	Gene/ Proteina	Localizzazione del gene	Ereditarietà	Caratteristiche cliniche
Febbri Periodiche	Febbre familiare mediterranea	<i>MEFV</i> /Pirina	16p13.3	AR	Breve durata degli episodi febbrili associati a dolori addominali e toracici. Rash erisipeloide al dorso del piede, artrite. Risposta alla Colchicina
	Sindrome da iper IgD	<i>MVK</i> /Mevalonato-chinasi	12q24	AR	Esordio precoce Durata episodi febbrile di 3-5 giorni Rash cutaneo e interessamento addominale
	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> /TNFRI	12p13	AD	Lunga durata degli episodi febbrili (> 10 giorni). Edema periorbitale, mialgie, dolore scrotale.
Malattie Associate a difetti geni NALP	FCAS				Orticaria e febbre scatenata dall'esposizione al freddo
	S. di Muckle-Wells	<i>NALP3</i> /pirina	1q44	AD	Orticaria cronica, sordità neurosensoriale, amiloidosi
	CINCA				come sopra + displasie ossee, ritardo intellettuale, meningite cronica
	NALP12-related disease	<i>NALP12</i> / <i>NALP12</i>	19p13	AD	Febbre periodica all'esposizione al freddo, sordità neurosensoriale
Malattie piogeniche	PAPA	<i>PSTPIP</i> / <i>PSTPIP1</i>	15q24-q25.1	AD	Episodi ricorrenti di artrite asettica responsiva a steroide. Pioderma gangrenoso, acne.
	S. di Majeed	<i>LPIN2</i> / <i>LPIN2</i>	18p	AR	Osteomielite multifocale ricorrente + anemia diseritropoietica + dermatosi
	DIRA	<i>IL1NR</i>	2q	AR	Osteomielite multifocale ricorrente, periostite, pustolosi ad esordio neonatale
Malattie granulomatose	Sindrome di Blau	<i>CARD15-NOD2</i> / <i>CARD15</i>	16q12	AD	Artrite poliarticolare granulomatosa ad esordio precoce Rash cutaneo, panuveite



Gene identification in Autoinflammatory Diseases

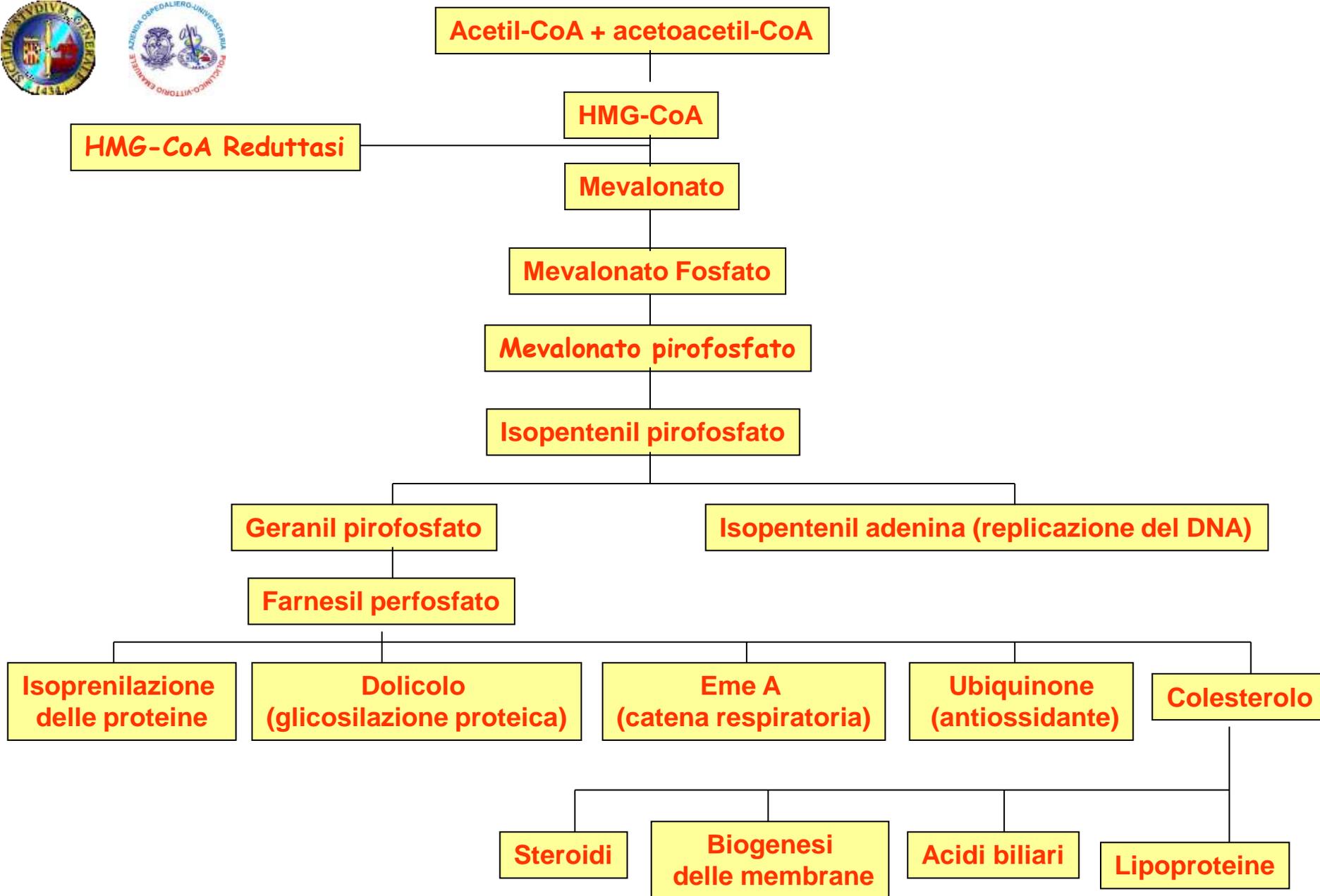
- 1997 Familial Mediterranean Fever
- 1999 TRAPS
- Hyper IgD (MVK deficiency)
- 2001 “Cryopyrinopathies”
- 2001 Blau syndrome
- 2002 PAPA
- 2008 NALP 12 deficiency
- 2009 DIRA
- 2011 IL-36 Ra deficiency



IPERGAMMAGLOBULINEMIA O FEBBRE OLANDESE HIDS



- **DIAGNOSTICATA PER LA PRIMA VOLTA NEL 1984 DA VAN DER MEER**
- **ESORDIO PRECOCE (1° ANNO)**
- **TRASMISSIONE AUTOSOMICO RECESSIVA**
- **GENE RESPONSABILE MVK IDENTIFICATO NEL 1999 SU CROMOSOMA 12**
- **MUTAZIONE PIU' FREQUENTE: V3771**
- **LA MUTAZIONE PRODUCE UNA RIDUZIONE DELL'ATTIVITA' DELLA MEVALONICO- CHINASI, ENZIMA DELLA BIOSINTESI DEL COLESTEROLO E DEGLI ISOPRENOIDI**



Via metabolica del mevalonato e biosintesi di isoprenoidi



Ipotesi patogenetica della febbre nella Sindrome da iper-IgD





HIDS QUADRO CLINICO

- **ATTACCHI FEBBRILI RICORRENTI ED AUTOLIMITANTESI**
- **RICORRENZA OGNI 4- 6 SETTIMANE**
- **LINFOADENOPATIA LATEROCERVICALE (94%)**
- **DOLORI ADDOMINALI CON VOMITO E/O DIARREA**
- **LESIONI CUTANEE (MACULE, PAPULE, PORPORA)**
- **POLIARTRALGIE (80%)**
- **ARTRITI SIMMETRICHE (68%)**
- **DURATA MEDIA: 4- 6 GIORNI**
- **L'ATTACCO PUO' ESSERE SCATENATO DA VACCINAZIONI, INFEZIONI VIRALI, TRAUMI, INTERVENTI CHIRURGICI O STRESS**
- **LESIONI CUTANEE E ARTRITI POSSONO PERSISTERE DOPO LA DEFERVESCENTIA**



HIDS LABORATORIO

- BRUSCO AUMENTO DELLE PROTEINE DELLA FASE ACUTA DURANTE GLI ATTACCHI FEBBRILI
- LEUCOCITOSI NEUTROFILA
- VES ELEVATA (in media 90 mm/h)
- DURANTE L'ATTACCO: ↓ DI COLESTEROLO EMATICO E ↑ DI ACIDO MEVALONICO E DI NEOPTERINA NELLE URINE
- PERSISTENTI ELEVATI LIVELLI DI IGD (> 100 UI/ML) E DI IGA NELL'80% DEI CASI



Gene identification in Autoinflammatory Diseases

- 1997 Familial Mediterranean Fever
- 1999 TRAPS
- 1999 Hyper IgD (MVK deficiency)
- 2001 “Cryopyrinopathies”
- 2001 Blau syndrome
- 2002 PAPA
- 2008 NALP 12 deficiency
- 2009 DIRA
- 2011 IL-36 Ra deficiency



Basi genetiche e caratteristiche cliniche delle sindromi autoinfiammatorie ereditarie

	Malattia	Gene/ Proteina	Localizzazione del gene	Ereditarietà	Caratteristiche cliniche
Febbri Periodiche	Febbre familiare mediterranea	<i>MEFV</i> /Pirina	16p13.3	AR	Breve durata degli episodi febbrili associati a dolori addominali e toracici. Rash erisipeloide al dorso del piede, artrite. Risposta alla Colchicina
	Sindrome da iper IgD	<i>MVK</i> /Mevalonato-chinasi	12q24	AR	Esordio precoce Durata episodi febbrile di 3-5 giorni Rash cutaneo e interessamento addominale
	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> /TNFRI	12p13	AD	Lunga durata degli episodi febbrili (> 10 giorni). Edema periorbitale, mialgie, dolore scrotale.
Malattie Associate a difetti geni NALP	FCAS				Orticaria e febbre scatenata dall'esposizione al freddo
	S. di Muckle-Wells	<i>NALP3</i> /pirina	1q44	AD	Orticaria cronica, sordità neurosensoriale, amiloidosi
	CINCA				come sopra + displasie ossee, ritardo intellettuale, meningite cronica
	NALP12-related disease	<i>NALP12</i> / <i>NALP12</i>	19p13	AD	Febbre periodica all'esposizione al freddo, sordità neurosensoriale
Malattie piogeniche	PAPA	<i>PSTPIP</i> / <i>PSTPIP1</i>	15q24-q25.1	AD	Episodi ricorrenti di artrite asettica responsiva a steroide. Pioderma gangrenoso, acne.
	S. di Majeed	<i>LPIN2</i> / <i>LPIN2</i>	18p	AR	Osteomielite multifocale ricorrente + anemia diseritropoietica + dermatosi
	DIRA	<i>IL1NR</i>	2q	AR	Osteomielite multifocale ricorrente, periostite, pustolosi ad esordio neonatale
Malattie granulomatose	Sindrome di Blau	<i>CARD15-NOD2</i> / <i>CARD15</i>	16q12	AD	Artrite poliarticolare granulomatosa ad esordio precoce Rash cutaneo, panuveite

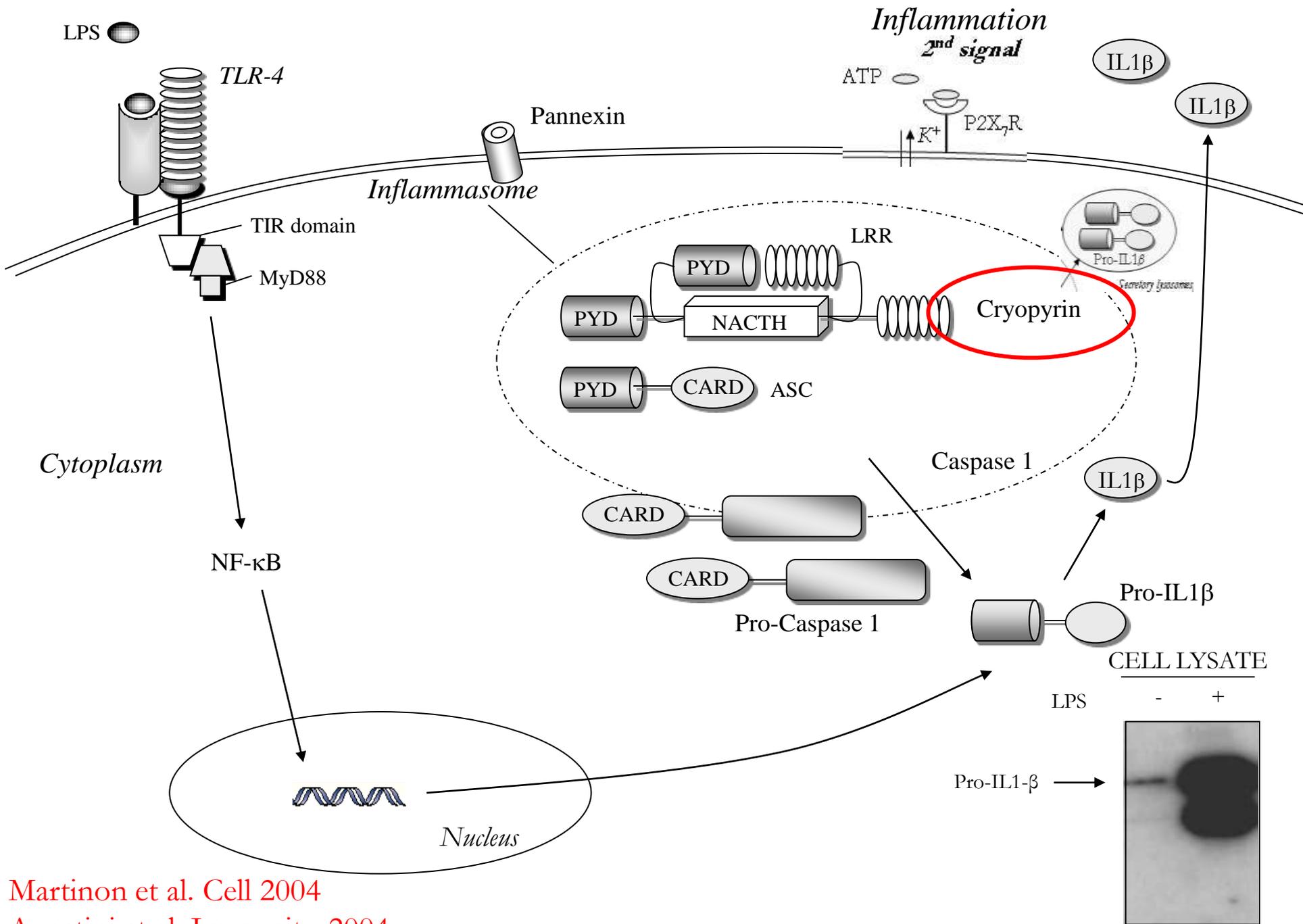
Cosa sono le CAPS?

- Le CAPS comprendono uno spettro di sintomi a carattere autoinfiammatorio
- Sono caratterizzate dalla iperproduzione di IL-1 β
 - Spesso associate ad una mutazione nel gene che codifica per la criopirina (la proteina NALP3), un componente del complesso proteico coinvolto nella produzione di IL-1 β ¹
- Sono sindromi a trasmissione ereditaria, generalmente autosomica dominante²
- Caratteristiche cliniche
 - I sintomi comprendono rash orticarioide, febbre, congiuntivite ed affezioni oculari, sordità, artrite
 - L'insorgenza è frequente in età neonatale o nell'infanzia
- Le CAPS sono associate ad un aumento delle proteine di fase acuta
 - Proteina C-reattiva (PCR)
 - Proteina siero amiloide A (SAA)

La proteina NALP3



- La struttura è composta da tre domini primari¹
 - Dominio N-terminale pyrin death (PYD)
 - Dominio NACHT – NTPasi
 - Repeat C-terminale ricco in leucina (LRR) – riconosce il ligando
- Sono al momento state descritte >50 mutazioni del gene che codifica per NALP3²
 - Le mutazioni nel gene *NLRP3* sono associate alle tre forme di CAPS
 - Alcune mutazioni sono associate a più di una forma di CAPS
 - Manca una corrispondenza fra fenotipo e genotipo
- La proteina NALP3 prende parte alla formazione dell'inflammasoma, un complesso proteico responsabile della produzione di IL-1 β in forma attiva



Martinon et al. Cell 2004

Agostini et al, Immunity, 2004

Sintomi delle CAPS

Sintomi giornalieri

- Rash orticarioide diffuso
- Sintomi simil-influenzali
- Congiuntivite
- Anemia
- Emicrania
- Spossatezza

Conseguenze a lungo termine

- Sordità neuro-sensoriale
- Deformazioni osteoarticolari
- Lesioni del sistema nervoso centrale con conseguenti danni alla vista
- Amiloidosi AA che porta ad insufficienza renale e a morte precoce



Cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS): spectrum of disease

Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)

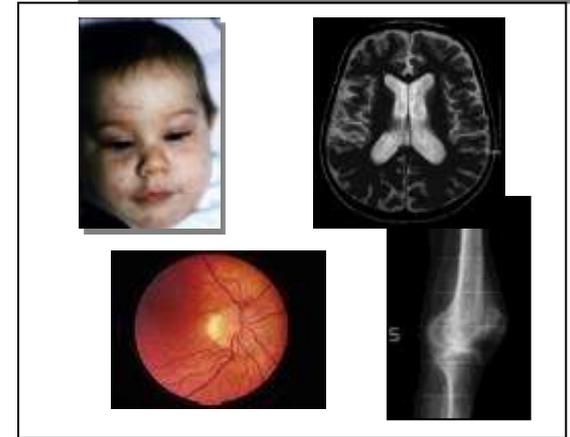
- Autosomal dominant
- Cold-induced
 - Rash
 - Arthralgia
 - Conjunctivitis

Muckle–Wells syndrome (MWS)

- Autosomal dominant
- Urticarial rash
- Sensorineural deafness
- AA amyloidosis (in 25% of patients) leading to renal failure

NOMID/CINCA

- Sporadic
- Progressive chronic meningitis
- Deafness
- Visual and intellectual damage
- Destructive arthritis



MILD

SEVERE

CAPS: lo spettro delle malattie

Sindrome familiare
autoinfiammatoria da freddo
(FCAS)



Sindrome di Muckle-Wells (MWS)



Malattia infiammatoria multisistemica
neonatale/Malattia cronica, infantile,
neurologica, cutanea e articolare
(NOMID/CINCA)



LIEVE

GRAVE

Anti IL-1 therapies

	Targeted IL-1 β blockade (canakinumab)	IL-1 Trap (riloncept)	IL-1 receptor antagonist (anakinra)
Target	IL-1 β only	IL-1 β , IL-1a, IL-1Ra	IL-1R1
Mode of Action	Antibody, Prevents binding of IL-1 β to its receptor 	Soluble receptor, Prevents binding of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist 	Antagonist, Competes with IL-1 for binding to IL-1 receptor 
Elimination t _{1/2}	3 – 4 weeks	6 days	4 – 6 hours
Dose (CAPS):	Every 2 months	Every week	Every day

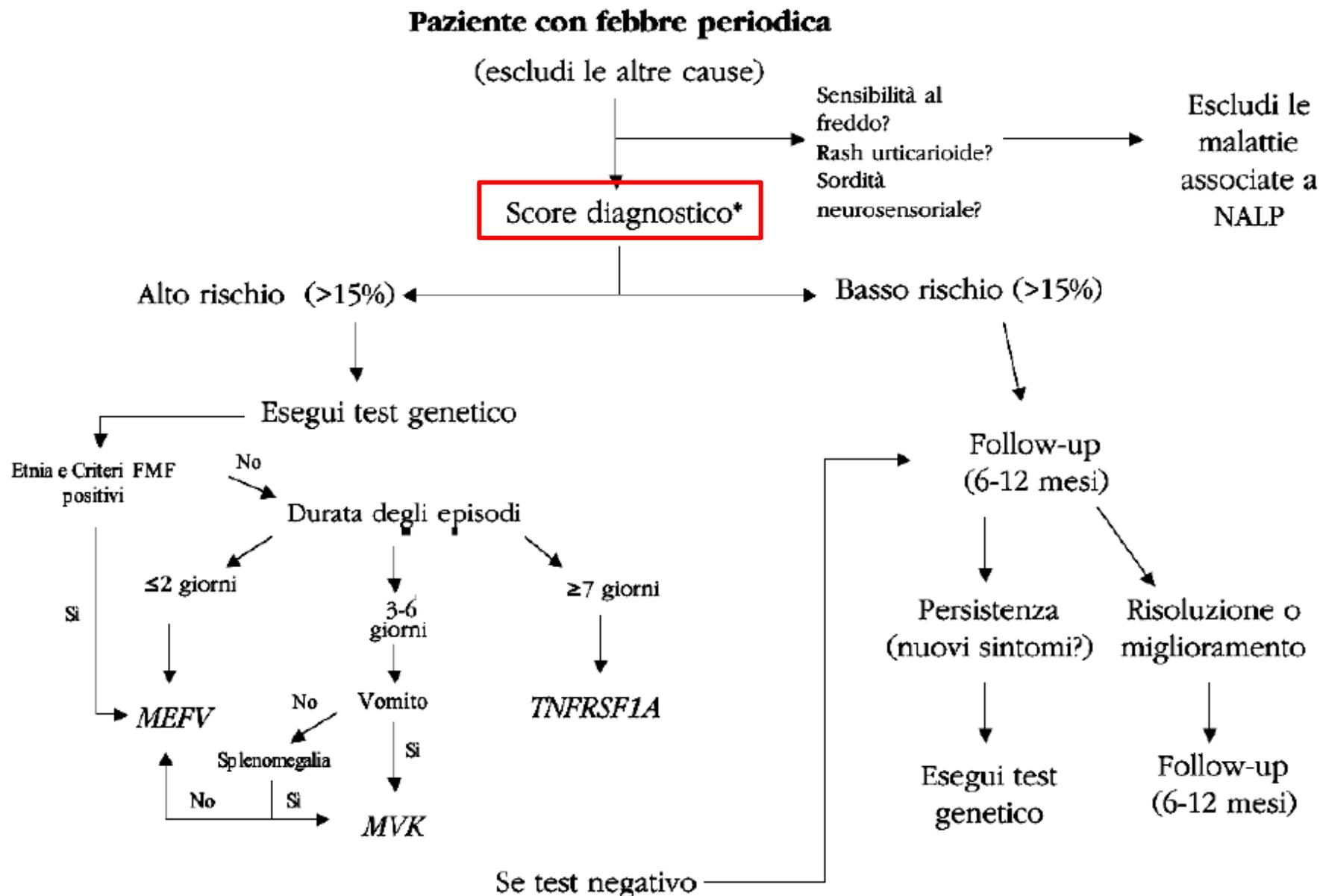
ORIGINAL ARTICLE

Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome

Helen J. Lachmann, M.D., Isabelle Kone-Paut, M.D.,
Jasmin B. Kuemmerle-Deschner, M.D., Kieron S. Leslie, M.B., B.S.,
Eric Hachulla, M.D., Ph.D., Pierre Quartier, M.D., Xavier Gitton, Ph.D.,
Albert Widmer, M.Sc., Neha Patel, M.S., and Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci.,
for the Canakinumab in CAPS Study Group*

A diagnostic Flow-chart for children with suspected monogenic Periodic Fever

M. Gattorno et. al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 6, June 2008, 1823–1832





REVIEW

Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations

Adriana Almeida de Jesus, Raphaela Goldbach-Mansky*

Table 1 Clinical grouping of autoinflammatory diseases by fever and skin manifestations.

1. NON-SPECIFIC MACULO-PAPULAR RASHES WITH RECURRENT EPISODIC FEVER AND ABDOMINAL PAIN (THE CLASSICAL "PERIODIC FEVER SYNDROMES")

Recurrent fever attacks of short duration (typically < 7 days)

- FMF: familial Mediterranean fever
- HIDS: mevalonate kinase deficiency / Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome

Recurrent fever attacks of longer duration (typically > 7 days)

TRAPS: TNF receptor associated periodic syndrome

2. NEUTROPHILIC URTICARIA (THE CRYOPYRINOPATHIES)

Recurrent fever attacks of short duration (typically < 24 hours)

- CAPS/FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome
- CAPS/MWS: Muckle-Wells syndrome

Continuous low grade fever

- CAPS/NOMID: neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)/chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA)

3. GRANULOMATOUS SKIN LESIONS AND MINIMAL OR LOW GRADE FEVER ATTACKS

- Blau syndrome/ early onset sarcoidosis (pediatric granulomatous arthritis)

4. PUSTULAR SKIN RASHES AND EPISODIC FEVER

With inflammatory bone disease

- DIRA: deficiency of interleukin-1 receptor antagonist
- Majeed syndrome

With pyogenic arthritis

- PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome

With inflammatory bowel disease

- Early-onset IBD

Without other organ involvement

- DITRA: deficiency of interleukin-36-receptor antagonist
- CAMPS: *CARD14* mediated psoriasis

5. ATYPICAL NEUTROPHILIC DERMATOSIS WITH HISTIOCYTIC-LIKE INFILTRATE

- PRAAS: proteasome associated autoinflammatory syndromes

6. SYNDROMES WITH AUTOINFLAMMATION AND IMMUNODEFICIENCY

- PLAID: PLCγ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
- APLAID: autoinflammation and PLCγ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation
- HOIL-1 deficiency



AIG SISTEMICA

Pronounced activation of a patient's innate immune system and the absence of any consistent association with autoantibodies or human leucocyte antigen (HLA) have led to the hypothesis that this systemic form of disease is a polygenic autoinflammatory syndrome

Prakken B, Albani S, Martini A: Juvenile Idiopathic Arthritis Lancet 2011; 377: 2138–49



PFAPA

Febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenopatia

Attacchi di sola febbre scarsamente responsiva ai comuni farmaci antiinfiammatori non steroidei, o febbre e faringodinia

Afte orali nel 67-68% dei casi, piccole e dolorose

Tumefazione dei linfonodi laterocervicali

Durata 3-6 giorni

Ricorrenza ogni 3-8 settimane

Gli accessi nel tempo si diradano, fino a cessare, dopo molti anni



PFAPA

Febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenopatia

La somministrazione di 20-40 mg di prednisone causa la rapida remissione dell'episodio febbrile (3-4 ore) e, pertanto, può essere utilizzato anche come test diagnostico

In alcuni casi, dopo il trattamento steroideo, si è osservata una più precoce insorgenza dell'episodio successivo

Non si conosce la natura genetica

PFAPA syndrome is not a sporadic disease.

Cochard M.et all. Rheumatology (Oxford) 2010. Oct;4

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

Hofer M.et all. Rheumatology (Oxford) 2014 Mar 6

TABELLA III. — *Criteri diagnostici per la sindrome PFAPA.*

1. Episodi febbrili ricorrenti con esordio prima dei 5 anni di età
 2. Sintomi costituzionali, in assenza di infezioni delle alte vie respiratorie con almeno uno tra:
 - Stomatite aftosa
 - Linfadenite cervicale
 - Faringite
 3. Esclusione della neutropenia ciclica mediante controlli seriati dei globuli bianchi prima, durante e dopo i periodi sintomatici
 4. Periodi asintomatici tra gli accessi febbrili
 5. Normale crescita staturale-ponderale e normale sviluppo psico-fisico
-

Da Marshall *et al.* *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:658.



PFAPA

TONSILLECTOMIA ?



Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S., Finetti M, Martini A, Gattorno M. Curr.Opin. Rheumatol. 2010 Sep;22(5):579-84



Maris Onlus

Maris Onlus è un'organizzazione di volontariato in forma di Associazione per le Malattie Reumatiche Infantili che opera in favore dei bambini affetti da patologie reumatiche.

Presso L' A.O.U. Policlinico V. Emanuele, Direttore Prof. Mario La Rosa, afferisce un Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione, diagnosi e cura delle malattie rare reumatologiche del bambino di cui è responsabile la dott.ssa Patrizia Barone.

Maria Grazia Cucinotta per M



Diventa socio

Contribuisci a dare forza e concretezza alle nostre azioni, diventa nostro socio: un gesto importante che ...

Tombolata di beneficenza

Martedì 18 dicembre alle ore 20:30 presso la Casa dello studente in Via Verona, 25 Catania ...



Io ci sono, e Tu?

PROGRAMMA

Happy Hour

Live Music

Dj Set

Carlo Aranzulla

con la partecipazione di

Gino Astorina

Venerdì 27 giugno 2014

presso SAL Spazio Avanzamento Lavori

via Indaco 23 - Catania

ore 21.30

Contatti

Tel. 095. 315065 - 095. 7211945

email: maris.onlus@gmail.com

www.marisonlus.org  Segui su Facebook

La somma raccolta sarà destinata all'acquisto

di un ecografo portatile da donare al

Centro di Riferimento Regionale

Malattie Reumatiche del Bambino

GRAZIE

in collaborazione con:



PARMON



Research Article

Neutrophils from patients with *TNFRSF1A* mutations display resistance to tumor necrosis factor–induced apoptosis: Pathogenetic and clinical implications



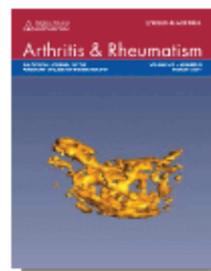
Andrea D'Osualdo^{1,†}, Francesca Ferlito^{1,†},
Ignazia Prigione¹, Laura Obici²,
Antonella Meini³, Francesco Zulian⁴,
Alessandra Pontillo⁵, Fabrizia Corona⁶,
Roberto Barcellona⁷, Marco Di Duca¹,
Giuseppe Santamaria¹,
Francesco Traverso¹, Paolo Picco¹,
Maurizia Baldi⁸, Alessandro Plebani³,
Roberto Ravazzolo¹, Isabella Ceccherini¹,
Alberto Martini⁹ and Marco Gattorno^{1,*}

Article first published online: 28 FEB 2006

DOI: 10.1002/art.21657

Copyright © 2006 by the American College of
Rheumatology

Issue



Arthritis & Rheumatism
Volume 54, Issue 3, pages
998–1008, March 2006

SEARCH

In this issue

Advanced > Saved Searches >

ARTICLE TOOLS

- Get PDF (322K)
- Save to My Profile
- E-mail Link to this Article
- Export Citation for this Article
- Get Citation Alerts
- Request Permissions

Share |



Basi genetiche e caratteristiche cliniche delle sindromi autoinfiammatorie ereditarie

	Malattia	Gene/ Proteina	Localizzazione del gene	Ereditarietà	Caratteristiche cliniche
Febbri Periodiche	Febbre familiare mediterranea	<i>MEFV</i> /Pirina	16p13.3	AR	Breve durata degli episodi febbrili associati a dolori addominali e toracici. Rash erisipeloide al dorso del piede, artrite. Risposta alla Colchicina
	Sindrome da iper IgD	<i>MVK</i> /Mevalonato-chinasi	12q24	AR	Esordio precoce Durata episodi febbrile di 3-5 giorni Rash cutaneo e interessamento addominale
	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> /TNFRI	12p13	AD	Lunga durata degli episodi febbrili (> 10 giorni). Edema periorbitale, mialgie, dolore scrotale.
Malattie Associate a difetti geni NALP	FCAS				Orticaria e febbre scatenata dall'esposizione al freddo
	S. di Muckle-Wells	<i>NALP3</i> /pirina	1q44	AD	Orticaria cronica, sordità neurosensoriale, amiloidosi
	CINCA				come sopra + displasie ossee, ritardo intellettuale, meningite cronica
	NALP12-related disease	<i>NALP12</i> / <i>NALP12</i>	19p13	AD	Febbre periodica all'esposizione al freddo, sordità neurosensoriale
Malattie piogeniche	PAPA	<i>PSTPIP</i> / <i>PSTPIP1</i>	15q24-q25.1	AD	Episodi ricorrenti di artrite asettica responsiva a steroide. Pioderma gangrenoso, acne.
	S. di Majeed	<i>LPIN2</i> / <i>LPIN2</i>	18p	AR	Osteomielite multifocale ricorrente + anemia diseritropoietica + dermatosi
	DIRA	<i>IL1NR</i>	2q	AR	Osteomielite multifocale ricorrente, periostite, pustolosi ad esordio neonatale
Malattie granulomatose	Sindrome di Blau	<i>CARD15-NOD2</i> / <i>CARD15</i>	16q12	AD	Artrite poliarticolare granulomatosa ad esordio precoce Rash cutaneo, panuveite