

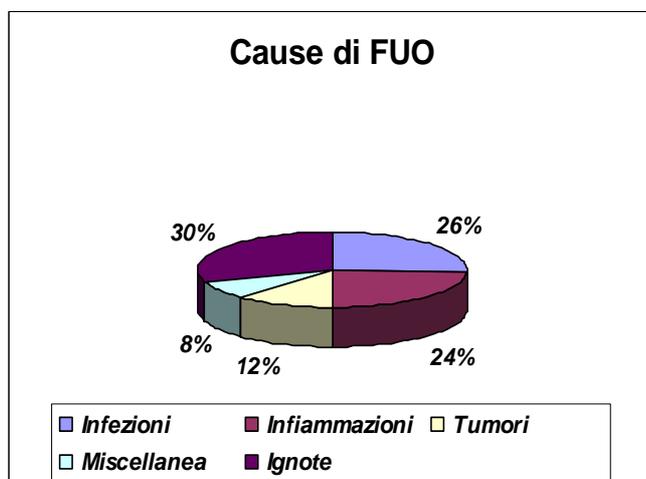


Università degli Studi di Messina
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche
UOC di GENETICA ed IMMUNOLOGIA PEDIATRICA
Direttore: Prof. Carmelo Salpietro
Sezione di Immunoinfettivologia e Reumatologia Pediatrica
Responsabile: Prof.ssa Romina Gallizzi

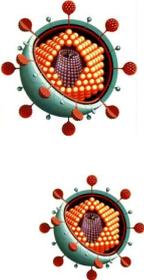
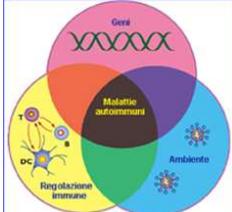


Fever of unknown origin—investigation and management

R. Hague



Current Paediatrics (2001)

CAUSE DI FUO IN ETA' PEDIATRICA					
<u>FORME INFETTIVE DI ORGANO</u>	<u>FORME INFETTIVE SISTEMICHE</u>	<u>DA FARMACI</u>	<u>DA INGANNO</u>	<u>FORME INFIAMMATORIE</u>	<u>NEOPLASIE</u>
<ul style="list-style-type: none"> -IVU -Broncopolmonite -Osteomielite -Endocardite - Ascesso peritons. - Meningite - Ascesso addominale - Sinusite 	<ul style="list-style-type: none"> -Infezione da EBV -Tubercolosi -Bartonella -Salmonellosi -altre...  	<ul style="list-style-type: none"> -Fans Anticomiciali Antibiotici 	<ul style="list-style-type: none"> Fittizia Munchausen 	<ul style="list-style-type: none"> -AIG -Malattia di Kawasaki -MICI -LES -M. di Behcet - Neutropenia ciclica -S.Autoinfiammatorie 	<ul style="list-style-type: none"> Leucemie Linfoma Neuroblastomi 

LE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE SISTEMICHE

Le **Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche (MAIS)** rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie di recente inquadramento caratterizzate da episodi infiammatori recidivanti, apparentemente primitivi, a carico di vari organi od apparati, in particolare articolazioni e cute.



Sindromi delle Febbri Periodiche Ereditarie

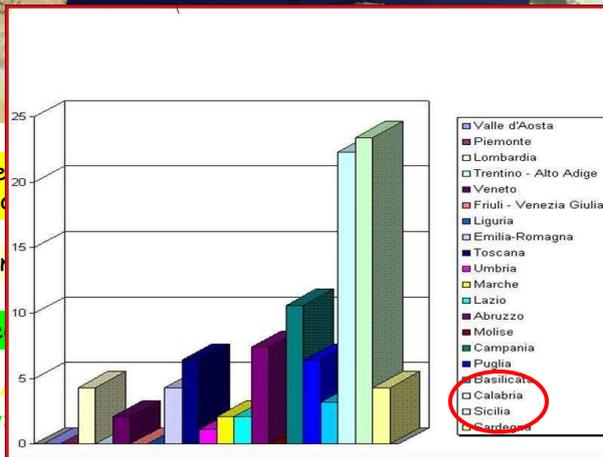
FEB	MALATTIA	GENE	TRASMISSIONE	LOCALIZZAZIONE	PROTEINA
	FAM FAMILIARE	MEFV		16p13.3	FCU Pirina
	HIDS (FMF)	MVK	HIDS (S.da IperIgD)	12q24 (Orticaria Fredda Familiare)	Mevalonato chinasi
	TRAPS CINCA	TNFRSF1A	AD TRAPS	12p13	Recettore p55 TNF
	(Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arterial Syndrome)	CIAS1	AD (Tumor Necrosis Factor Receptor-1- Associated Periodic Syndrome)	1q44	Muckle-Wells Criopirina



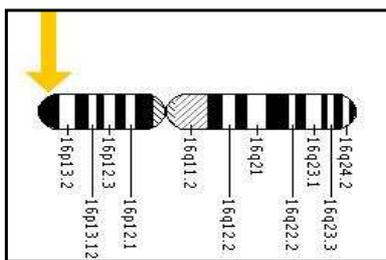
LA FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE: EPIDEMIOLOGIA

La FMF colpisce prevalentemente

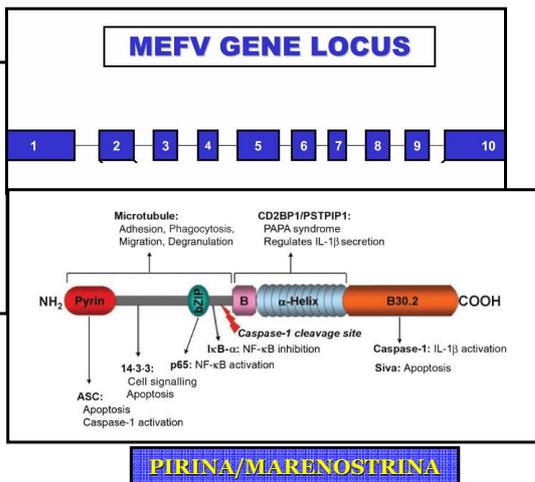
- ESORDIO:**
- ❑ 80% prima dei 20 anni (> nella prima decade di vita)
 - ❑ 5% dopo il trentesimo anno d'età



FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE: PECULIARITA' GENETICHE

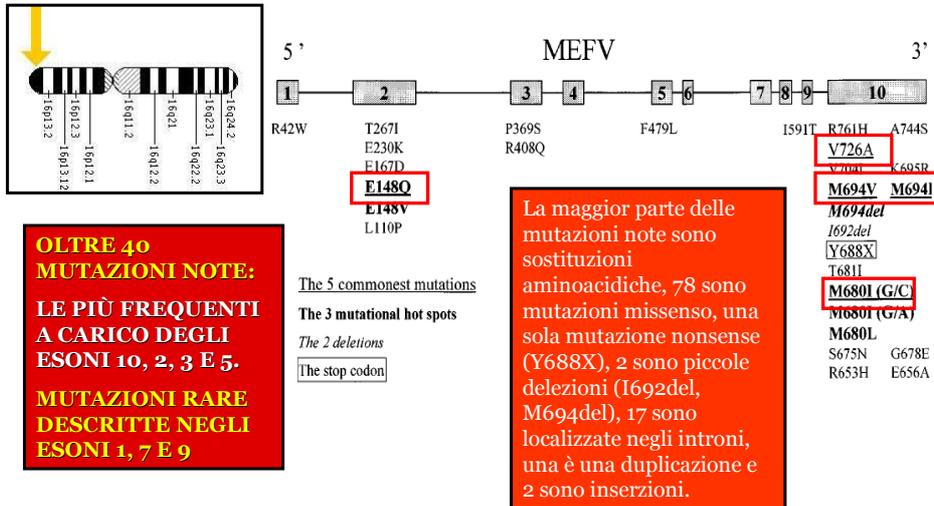


GENE MEFV (Mediterranean Fever): 16p13.3;
HA UNA LUNGHEZZA DI 3595 NUCLEOTIDI DI CUI 2300 CODIFICANTI, RIUNITI IN 10 ESONI E 781 CODONI



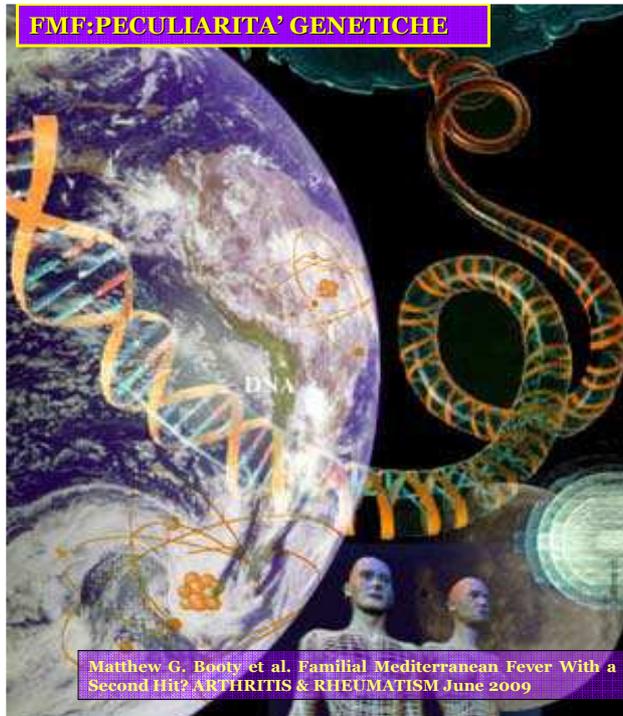
Levon Yepiskoposyan et al. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. European Journal of Human Genetics (2007)

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE: PECULIARITA' GENETICHE

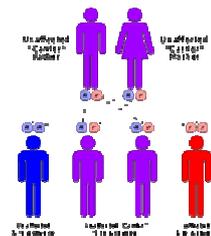


REGISTRO INFEVERS → <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/Infevers/>

Isabelle Touitou. European Journal of Human Genetics, 2001



FMF: PECULIARITA' GENETICHE



TRASMISSIONE AR

DIAGNOSI GENETICA POSITIVA SE VENGONO IDENTIFICATE 2 MUTAZIONI DEL GENE MEFV

Matthew G. Booty et al. Familial Mediterranean Fever With a Single MEFV Mutation: Where Is the Second Hit? ARTHRITIS & RHEUMATISM June 2009

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE			
ORGANO COINVOLTO	MANIFESTAZIONE	NOTE	FREQUENZA
FEBBRE		RARAMENTE ASSENTE	98%
ADDOME	1. DOLORE LOCALIZZATO E/O DIFFUSO 2. STIPSI/DIARREA 3. DISTURBI ASSOCIATI	1. IL DOLORE PUÒ IMITARE UN' APPENDICITE, UNA COLICISTITE, PID	95%
SISTEMA OSTEOMUSCOLOSCHELETRICO	1. ARTRALGIA TRANSITORIA 2. MONO-OLIGOARTRITE ACUTA, ASIMMETRICA, NON DEGENERATIVA 3. ARTRITE PROTRATTATA 4. ARTRITE CRONICA 5. MIALGIA 6. SACROILEITE HLA B27 NEGATIVA 7. POLIARTRITE INTERMITTENTE	1-2. SOPRATTUTTO AGLI ARTI INFERIORI, DI MASSIMA INTENSITÀ DOPO 24-48 ORE, A RISOLUZIONE SPONTANEA 3. COMINCIA DURANTE L'ATTACCO, TERMINA DOPO 1-2 GIORNI 4. SI MANIFESTA IL GIORNO SEGUENTE ALL'ATTACCO, NON HA DURATA UN MESE; DA DANNI PERMANENTI	75%
TORACE	1. PLEURITE 2. PERICARDITE	1. PIÙ FREQUENTE DELLA PERICARDITE, UNILATERALE, A RISOLUZIONE SPONTANEA	45%
CUTE	1. ERITEMA ERISIPELA-LIKE	LESIONI ERITEMATOSE LOCALIZZATE TRA ANCA E GINOCCHIO, SULLA GAMBA O SUL DORSO DEL PIEDE	7-40%
ALTRI	1. ORCHITE ACUTA 2. MENINGITE DI MOLLARET 3. SPLENOMEGALIA 4. RETINOPATIA		RARA

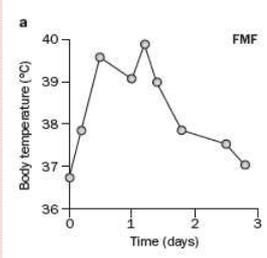
PERIODI INTERCRITICI: PIENO BENESSERE

ASPETTI CLINICI DELLA FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

ATTACCHI RICORRENTI: FEBBRE E SIEROSITI

CARATTERISTICHE GENERALI DEGLI ATTACCHI FEBBRILI NELLA FMF

CARATTERISTICHE	DESCRIZIONE
Fattori precipitanti	Generalmente nessuno. Traumi, esercizio fisico stress emotivo
Aura	Rara e variabile da pz a pz
Evoluzione delle manifestazioni	Rapida (2-4 ore)
TC	Elevata (38-41°C).
Durata	Breve (6-96 ore)
Intensità	Severa
Sintomi generali	Malessere generale, mialgie, artralgie
Frequenza degli attacchi	Irregolare (1/sett. fino ad 1/3-4 mese)



G. Nucera et al. Ann Ital Med Int 2003

R. Scolozzi et al. Reumatismo, 2004

COMPLICANZE TEMIBILI

AMILOIDOSI GENERALIZZATA (PER DEPOSIZIONE PERIVASCOLARE DELLA PROTEINA SIERICA A DELL'AMILOIDE) (INTESTINO, FEGATO, MILZA, CUORE, TESTICOLI, TIROIDE)



RENE

PROTEINURIA NON SELETTIVA; SINDROME NEFROSICA; IRA E IRC

Yonem O, Bayraktar Y. Secondary amyloidosis due to FMF. *Hepatogastroenterology*. 2007

FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE: DIAGNOSI

DIAGNOSI CLINICA

CRITERI DIAGNOSTICI DI TEL-HASHOMER

CRITERI MAGGIORI

1. EPISODI RICORRENTI DI FEBBRE E SIEROSITI
2. AMILOIDOSI DI TIPO AA, IN ASSENZA DI PATOLOGIE PREDISPONENTI
3. BUONA RISPOSTA ALLA COLCHICINA

CRITERI MINORI

1. EPISODI FEBBRILI RICORRENTI
2. ERITEMA ERYSIPELA-LIKE
3. FMF IN UN PARENTE DI 1°

DIAGNOSI

CERTA : 2 CRITERI MAGGIORI OPPURE
1 CRITERIO MAGGIORE + 2 MINORI

PROBABILE: 1 CRITERIO MAGGIORE +1 MINORE

A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood

TABLE 3. Criteria set for the diagnosis of FMF in childhood according to multiple logistic regression analysis

Criteria	Description
Fever	Axillary temperature of $>38^{\circ}\text{C}$, 6-72 h of duration, ≥ 3 attacks
Abdominal pain	6-72 h of duration, ≥ 3 attacks
Chest pain	6-72 h of duration, ≥ 3 attacks
Arthritis	6-72 h of duration, ≥ 3 attacks, oligoarthritis
Family history of FMF	

DIAGNOSI:
almeno 2 CRITERI PRESENTI

Fatoş Yalçinkaya *et al.*

Rheumatology 2009;48:395-398
Advance Access publication 4 February 2009

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

RHEUMATOLOGY

Anuela Kondi¹, Véronique Hentgen², Maryam Piram¹, Alexia Letierce³, Séverine Guillaume-Czitrom¹ and Isabelle Koné-Paut¹

TABLE 2 Application of the Tel Hashomer and Yalcinkaya's criteria in the whole group of FMF patients and in patients with two mutations

Criteria	All FMF patients (n = 100), %		FMF patients with two mutations (n = 71), %	
	Tel Hashomer	Yalcinkaya's	Tel Hashomer	Yalcinkaya's
Sensitivity	99 (0.95, 1)	100 (0.96, 1)	98.6 (0.95, 1)	100 (0.95, 1)
Specificity	45 (0.29, 0.62)	50 (0.34, 0.66)	45 (0.3, 0.5)	50 (0.35, 0.65)
PPV	81.8 (0.74, 0.88)	83.3 (0.75, 0.90)	76 (0.67, 0.85)	78 (0.69, 0.86)
NPV	94.7 (0.74, 1)	100 (0.83, 1)	95 (0.94, 0.95)	100 (0.83, 1)

- Rheumatology key messages**
- Clinical reasoning is the basis of FMF diagnosis in children.
 - The new Turkish criteria have a very high sensitivity without better specificity compared with Tel Hashomer criteria.
 - The use of three Turkish criteria increases specificity to 95%.

Rheumatology 2010;49:2200–2203

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA LE PRINCIPALI FORME DI FEBBRI RICORRENTI							
CARATTERISTICHE	FMF	TRAPS	HIDS	FCAS	MWS	NOMID	PFAPA
EREDITARIETÀ	AR	AD	AR	AD	AD	AD	NESSUNA
ESORDIO (IN ANNI)	< 20	< 20	< 1	< 1	< 20	< 1	< 5
DURATA ATTACCHI (IN GG)	< 2	> 14	4-6	< 2	1-2	IGNOTA	1-8
CARATTERISTICHE MUSCOLOSCHEL.	MONOARTRITE MIALGIA	MIALGIA SEVERA, MONOARTRITE	ARTRALGIA OI GOARTRITE	ARTRALGIA MIALGIA	ARTRALGIA ARTRITE	FORMAZ. TESS. OSSEO EPIFISARIO	NON COMUNE
CARATT. ADDOMINALI	PERITONITE STERILE	DOLORE SEVERO	SPLENOMEGALIA, DOLORE SEVERO	/	/	EPATOSPLENOMEGALIA	NON COMUNE
CARATT. CUTANEE	ERITEMA ERISIPELALIKE	RUSH CIRCOLARE CHE INIZIA AL TRONCO E MIGRA ALL'ESTREMITÀ	RUSH MACULOPAPULARE	RUSH ORTICARIOIDE GENERALI, DOTTI DAL FREDDO	RUSH ORTICARIOIDE GENERALI	RUSH ORTICARIOIDE GENERALI	NON COMUNE
CARATT. OCULARI	NON COMUNI	CONGIUNTIVITE, EDEMA PERIORBITALE	NON COMUNI	CONGIUNTIVITE	CONGIUNTIV.	PAPILLOEDEMA UVEITE	NON COMUNE
CARATT. PECULIARI	ERITEMA ERISIPELALIKE	MIALGIA E RUSH MIGRANTI	LINFODENOPATIA CERVICALE	EPISODI DOTTI DAL FREDDO	IPOACUSIA NEUROSENSOR	MENINGITE ASETTICA CRONICA, IPOACUSIA NEUROSENSORIATRIPATIA	ATTACCHI MIEGALICI, URINAZIONE DA CANGIATE
GENE	MEFV	TNFRSF1A	MVK	NLRP3	NLRP3	NLRP3	/
PROTEINA	PIRINA	TNFRSF1A	MEVALONATO-CHINASI	CRIOPIRINA	CRIOPIRINA	CRIOPIRINA	/
INCIDENZA DI AMILOIDOSI	50 %	10-20 %	< 10 %	< 10 %	25 % CIRCA	IGNOTA	/
TERAPIA STANDARD	COLCHICINA	CORTICOSTEROIDI	/	ANAKINRA, RILONACEPT	ANAKINRA, RILONACEPT	ANAKINRA	NON COMUNE, PAPA

Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers

Pediatrics 2009;124:e721-e728

GATTORNO et al

**Periodic
Fever
Aphthous stomatitis
Pharyngitis
Adenopathy**

OBJECTIVES: To analyze whether there were clinical differences between genetically positive and negative patients fulfilling periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome criteria and to test the accuracy of the Gaslini diagnostic score for identifying patients with PFAPA syndrome with higher probabilities of carrying relevant mutations in genes associated with periodic fevers.

METHODS: Complete clinical and genetic information was available for 393 children with periodic fever; 82 had positive genetic test results, 75 had incomplete genetic test results, and 236 had negative results for *MVK*, *TNFRSF1A*, and *MEFV* mutations. Current diagnostic criteria for PFAPA syndrome were applied.

RESULTS: Of 393 children, 210 satisfied PFAPA syndrome criteria; 43 carried diagnostic mutations (mevalonate kinase deficiency: $n = 33$; tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: $n = 3$; familial Mediterranean fever: $n = 7$), 37 displayed low-penetrance mutations or incomplete genotypes, and 130 demonstrated negative genetic testing results. Genetically positive patients had higher frequencies of abdominal pain and diarrhea ($P < .001$), vomiting ($P = .006$), and cutaneous rash and arthralgia ($P = .01$). Genetically negative patients had a higher frequency of exudative pharyngitis ($P = .010$). Genetically undetermined patients showed the same pattern of symptom frequency as genetically negative patients. The Gaslini diagnostic score was able to identify 91% of genetically positive patients correctly, with a global accuracy of 66%.

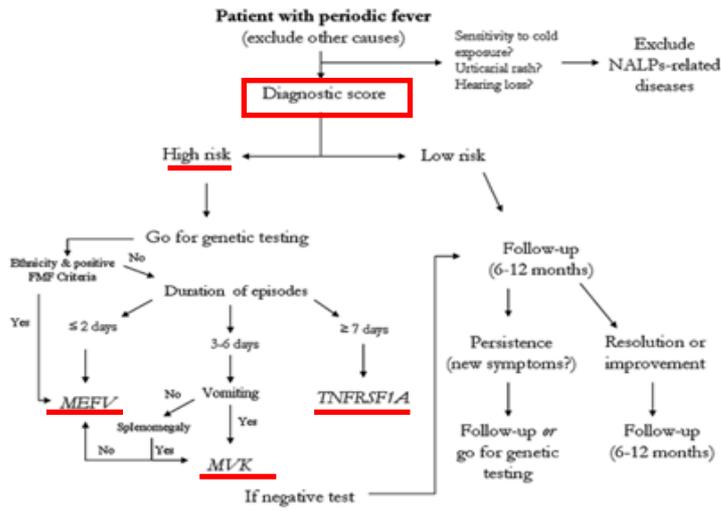
CONCLUSION: The Gaslini diagnostic score represents a useful tool to identify patients meeting PFAPA syndrome criteria and at low risk of carrying relevant mutations in genes associated with periodic fevers.

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		



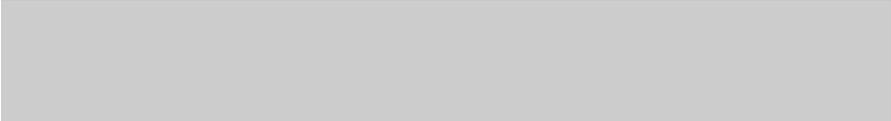


DIAGNOSI GENETICA RICERCA MUTAZIONI GENE MEFV

Diagnostic score

Age at onset (months):

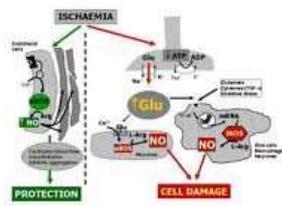
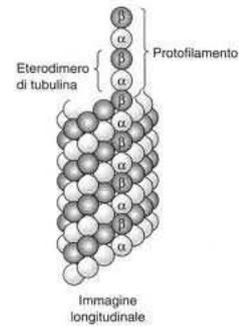
- Abdominal pain:** Never Sometimes Often Always
- Aphtosis:** Never Sometimes Often Always
- Thoracic pain:** Never Sometimes Often Always
- Diarrhea:** Never Sometimes Often Always
- Family history:** Yes No



Terapia

COLCHICINA

Modula la formazione dei microtubuli all'interno della cellula



Ruolo protettivo nei confronti dello stress ossidativo

CASI CLINICI

Domenico

2 mesi

Diagnosi di APLV per diarrea mucosanguinolenta e avvio di dieta priva di PLV senza eseguire challenge.

2 anni 6/12

DAR con alvo diarroico e dolore in regione sacro-iliaca dx, anche notturno, talvolta associato a zoppia e/o a limitazione funzionale

3 anni

Diagnosi radiologica di SACROILEITE SUBACUTA (Rx, RMN, TC, scintigrafia ossea) e avviata terapia con antinfiammatori, corticosteroidi, con scarso beneficio e MTX (sospeso per reaz. avversa).

4 anni

DSG per sintomi GI aspecifici nonostante biopsia e sierologia per celiachia negative

Domenico 5 aa

EPISODIO ACUTO (12h)

Febbre

Diarrea

Dolore arto inferiore dx



ESAMI DI I e II LIVELLO

- GB 11000 mmc, PCR 1,24 (vn <0.5), SAA 30.8 ug/ml (vn <10)
- Esclusi: autoimmunità, immunodeficit, celiachia, IBD

Domenico 5 aa

RX e RMN BACINO

“Aumento in ampiezza delle articolazioni sacro-iliache da ambo i lati, più marcato a destra, associato a **sclerosi ossea** sul versante iliaco e una certa ipotrofia ossea su quello sacrale.

Lo studio RM documenta iperintensità del segnale del midollo osseo sia sul versante sacrale che su quello iliaco, verosimilmente in relazione ad edema midollare.

Il reperto può essere compatibile col sospetto clinico di **sacro-ileite.**”



RITORNANDO ALL'ANAMNESI...

Genitori consanguinei (cugini di I grado)

Dall'età di 2aa ½

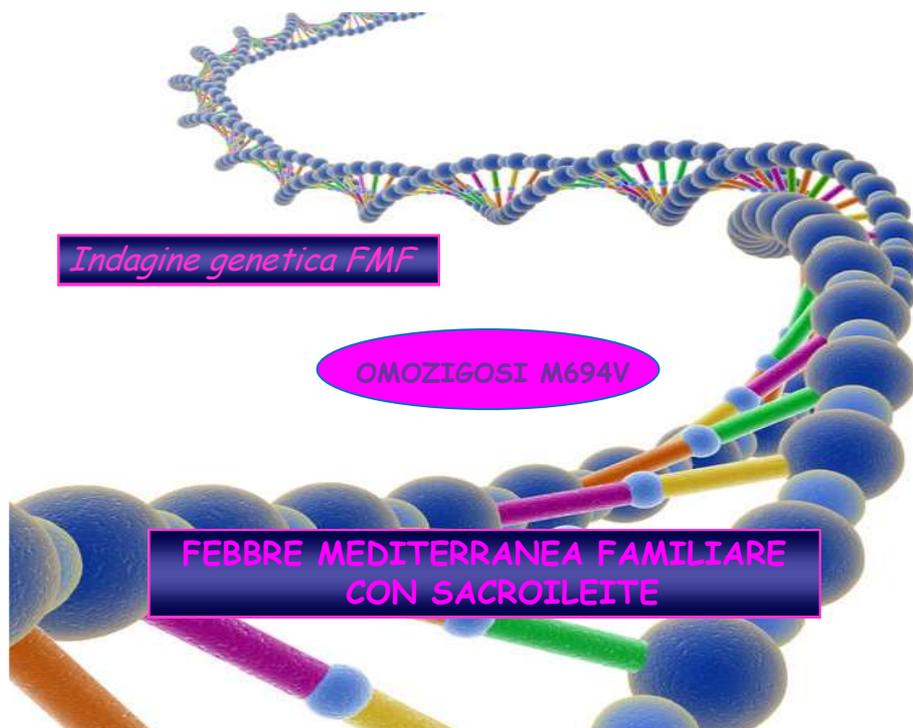
Episodi acuti ricorrenti (1-2 vv/mese circa) caratterizzati da febbre associata a dolori addominali e alvo diarroico con remissione spontanea dopo 48-72 ore

PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES

Score: 3,12

Probability to be positive (%): 95

Predicted GROUP: High risk



Avviata terapia con Colchicina con beneficio



Per la sacroileite avvia trattamento con Methotrexate (MTX) e Salazopirina senza beneficio

Avviato trattamento con anti-TNF α

Tab. III. Caratteristiche cliniche della febbre mediterranea familiare e loro frequenza

Caratteristica clinica	Frequenza
Episodi febbrili ricorrenti a carattere acuto di breve durata	100%
Dolore addominale di tipo peritonitico	95%
Dolore toracico di tipo pleurítico	45%
Interessamento articolare:	75%
artrite asimmetrica non distruttiva	
artrite cronica distruttiva	
poliartrite migrante	
Manifestazioni cutanee erisipela-like	7-40%
Mialgie	3%
Pericardite	0.5%
Orchite acuta	Rara
Afte orali	Rare
Splenomegalia	Rara
Meningite asettica di Mollaret	Rara
Retinopatia	Rara

FMF e SACROILEITE

**spondiloartriti sieronegative (HLA-B27 neg)
associate a mutazione M694V**

Da casi asintomatici con reperti alterati all'RX, a quadri sintomatici con dolorabilità e/o rigidità delle articolazioni sacro-iliache, di durata variabile



RX → perdita di definizione della rima articolare, sclerosi (focale) della corticale su entrambi i versanti dell'articolazione con o senza erosione o fusione.



Pelvic RM → revealing marked sclerosis and erosion changes obscuring one-third of the sacroiliac joint (arrows), which is accepted as grade 2





FMF e SACROILEITE

Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation

Rami A. Jarjour · Reem Dodaki · Mol Biol Rep · September 2010

The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis

Timuçin Kaşifoğlu · Cüneyt Çalşır · Döndü Ü. Cansu · Cengiz Korkmaz · Clin Rheumatol (2009)

Incomplete attack and protracted sacroiliitis: an unusual manifestation of FMF in a child

Aarif O. Eifan · Cevdet Ozdemir · Metin Aydogan · Izlem Goemen · Nerin N. Bahecciler · Isil B. Barlan · Eur J Pediatr (2007)

Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthropathy: importance of differential diagnosis

Birol Balaban · Evren Yasar · Ahmet Ozgul · Kemal Dincer · Tunc Alp Kalyon · Rheumatol Int (2005)

RAMONA 17 aa

Episodi acuti febbrili della durata di 15-20 giorni intervallati a periodi di apiressia e benessere

Durante gli episodi febbrili:

- Condizioni generali scadute
- Quadro di addome acuto e alvo diarroico
- Cefalea
- Dolori articolari alle ginocchia e colonna vertebrale, con diagnosi radiologica di sacroileite dall'età di 15 anni

✚ **Esami di I livello:**

• **Indici di flogosi positivi (VES 74 vn 0-15; PCR 20.10 vn 0.00-0.50 SAA 120 vn 0-10)**

• **Autoanticorpi negativi (ASCA, ANCA, ENA, ANA, nDNA)**

• **Calprotectina fecale: 148 mg/kg feci**

✚ **TAC addome: negativa**

✚ **Ecografia addome con valutazione ultima ansa ileale: negativa**

✚ **Rx digerente: negativo**

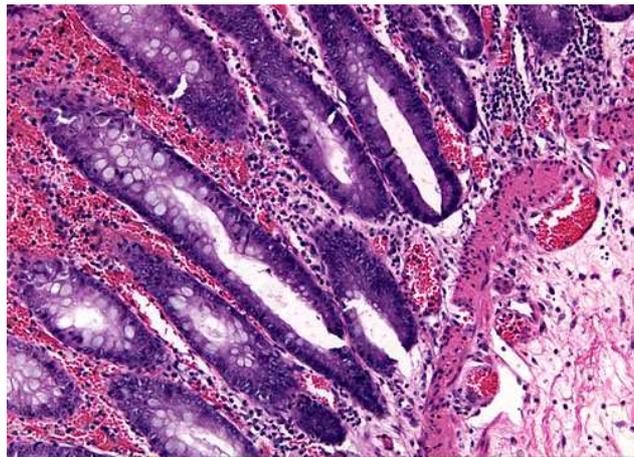
✚ **EGDS con biopsia duodenale: negativa**

✚ **Pancoloscopia con istologie multiple:
Mucosa macroscopicamente indenne.**

“Edema, infiltrato flogistico linfoplasmacitoide, di tipo diffuso, con associata componente di granulociti eosinofili; colite attiva focale”.

✚ **Videocapsula: negativa**

IBD?



RAMONA

Dall'età di 8 mesi:

- Episodi febbrili (39-40°C) della durata di 15-20 giorni ricorrenti ogni mese. Periodi intercritici di assoluto benessere.
- Rash cutaneo maculo-papulare, pomfoide, pruriginoso, diffuso a tutto il corpo (scomparso dopo i 10 anni).

A 3 aa *adenoidectomy*

Dall'età di 6 anni:

- Dolori addominali acuti e alvo diarroico.
- Afte al cavo orale.
- Linfadenopatia laterocervicale.

A 6 aa *appendicectomy*

A 8 aa *adenotonsillectomia*

Dall'età di 15 anni:

- Dolore articolare alle ginocchia e colonna vertebrale, con diagnosi di sacroileite, documentata alla RMN.
- Cefalea e decadimento condizioni generali.

All'età di 16 anni:

Nel sospetto di Febbre Mediterranea Familiare avviato trattamento con Colchicina senza beneficio.

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

www.printo.it

RAMONA

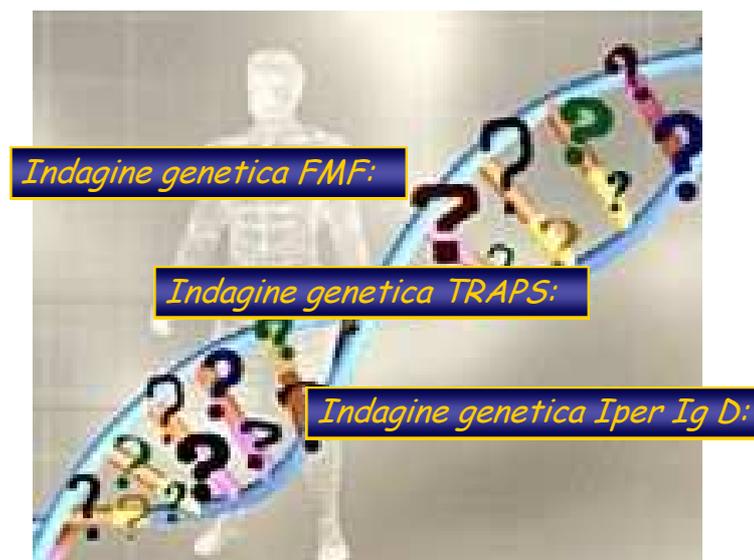
PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES

Score: 6,649

Probability to be positive (%): **97,4**

Predicted GROUP: **High risk**

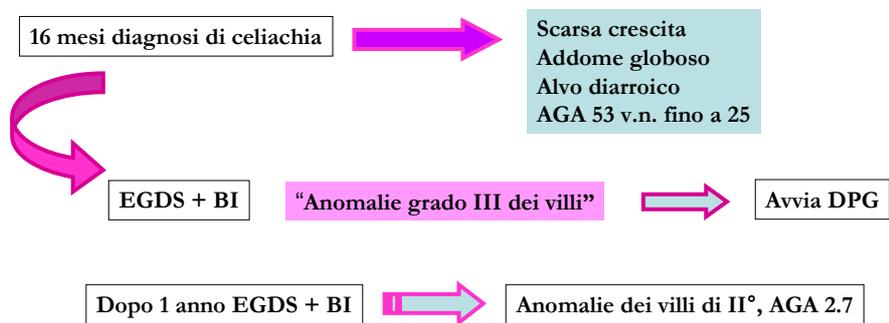
www.printo.it





Gianmarco 21 anni

Anamnesi Familiare: Nonna materna portatrice sana FMF, zia materna affetta da FMF



Ripresa crescita staturo-ponderale

Dall'età di 6 mesi
episodi febbrili

Febbre 39-40 °C
Cadenza settimanale a volte ogni 15 gg
Tonsillite, a volte essudativa
Dolore addominale di tipo colico
Antibioticoterapia a volte

Nessuna terapia

Dall'età di 3 anni non più febbre

18 anni

Dolore addominale tipo colico,
periombelicale
Durata 2-3 giorni
1 volta al mese
Vomito notturno
Non febbre (mai misurata)
A volte alvo diarroico

Ecoaddome neg.
Avvia PPI 20 mg die (0.28 mg/Kg)

No beneficio

19 anni (Febbraio 08)

Indagine genetica per FMF: "portatore in eterozigosi mutazione M694V gene MEFV"

AGA, EMA, TGA negativi

ANA 1:80, SAA 23.60 (vn <6.80)

Avvia terapia con colchicina 1 mg/die

Benessere Assoluto

Maggio 09 EGDS: "Villi normali, incremento linfociti intraepiteliali grado A sec Villanacci"

Dieta libera con glutine

Non sintomi degni di nota

ABDOMINAL ATTACKS IN FMF

95 % dei pz in corso attacco febbrile
 50 % "addome a cuto"
 Rapida evoluzione 1-2 h
 Localizzazione diffusa
 Stipsi/diarrea
 Regressione spontanea 12-24 h

Clinical feature	Frequency n= 1558 (%)
Fever	100
Peritonitis	94
Arthritis	54
Pleuritis	39
Rash	30

CT findings	No. of patients
Engorged mesenteric vessels and/or thickened mesenteric folds	12
Mesenteric and/or retroperitoneal lymphadenopathy	6
Ascites	6
Ascites with focal peritonitis	4
Splenomegaly	3
Dilated small bowel loops	2
Mural thickening of the ascending colon	1

Best Practice & Research Clinical Gastroenterology
 Vol. 19, No. 2, pp. 199-213, 2005

Clin Rheumatol (2008) 27:1135-1139

Is there an association between familial Mediterranean fever and celiac disease?

I Group
 50 children FMF
 IgA e IgG AGA- EMA
 Intestinal Biopsy

II Group
 17 children CD
 Mutation analysis x MEFV
 Six mutation studied
 - M694V
 - M680I
 - M694I
 - V726A
 - K695R

Results

I Group: 3 pts diarrhea, 6 abdominal pain, 1 IgA AGA pos, 6 IgG AGA pos, 1 EMA IgA. BI: 9 pts CD. II Group: 9 pts with CD had complaints consistent with FMF. 4 pts of 17 carry mutation of MEFV, 3 heterozygous E148Q, 1 heterozygous M680I

Conclusion:

MEFV mutation frequency in pts with CD was similar to the normal population

Vincenza 73 aa

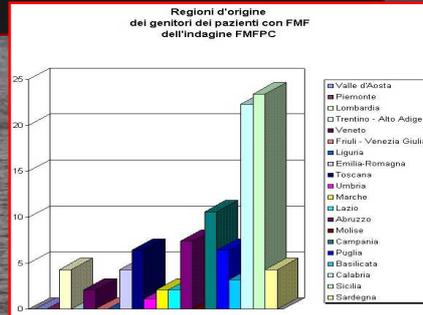
Anamnesi familiare:

Fratello deceduto per insufficienza renale

- ❑ Dall'età di 32 aa episodi di febbre e dolori addominali diffusi autolimitantisi in 48-72 h.
- ❑ A 40 aa appendicectomia
- ❑ Dall'età di 60 aa comparsa anche di dolore alla spalla e al torace
- ❑ Intervento chirurgico per sospetta occlusione intestinale
- ❑ Colecistectomia



Mutazione in omozigosi
M680I



Vincenzo 3 anni

1. Episodi febbrili a cadenza mensile

PFAPA

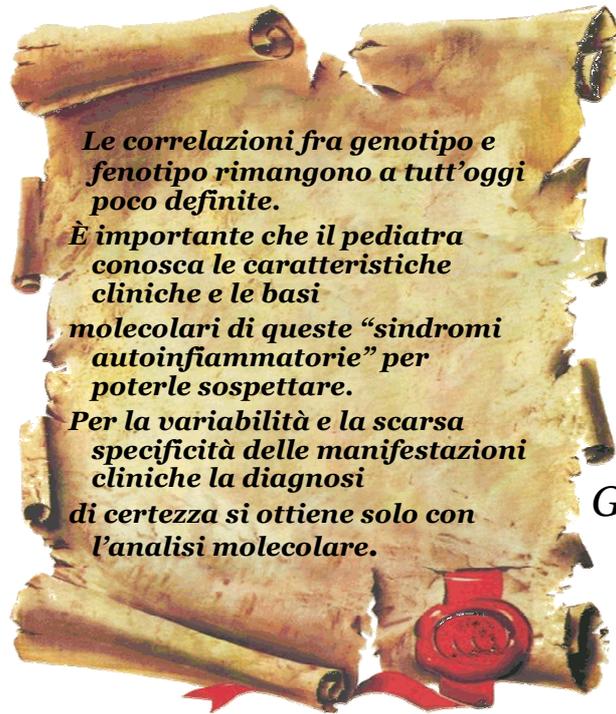
2. Faringotonsillite essudativa

3. Aftosi al cavo orale

4. Risoluzione sintomatologia dopo CS

Table 2 Genetic variants found in 57 children diagnosed with PFAPA

Genetic diagnosis	N (%)
Mutations in MEFV (total)	16 (28.1)
M694V	9 (56.25)
A726V	5 (31.25)
E149Q	2 (12.5)
Mutations in CARD15/NOD2	3 (5.3)
R702W	2 (66.7)
G908R	1 (33.3)
L.fmsC1007P	0
Mutations in TNFR1A	1 (1.8)
P46L	0
R92Q	1 (100)
NLRP3	0 (0)
L353P	0 (0)



Le correlazioni fra genotipo e fenotipo rimangono a tutt'oggi poco definite.

È importante che il pediatra conosca le caratteristiche cliniche e le basi molecolari di queste "sindromi autoinfiammatorie" per poterle sospettare.

Per la variabilità e la scarsa specificità delle manifestazioni cliniche la diagnosi di certezza si ottiene solo con l'analisi molecolare.

Grazie per la cortese attenzione!

