

Malattie autoinfiammatorie: le febbri periodiche

Le febbri periodiche, conosciute anche come sindromi autoinfiammatorie, sono ancora poco note e per questo spesso non individuate o diagnosticate solo dopo anni dalla comparsa

Gli episodi febbrili ricorrenti sono un problema relativamente comune in età pediatrica e spesso sono riferibili a malattie infettive, virali e in misura variabile ad altre cause (difetti immunitari congeniti, malattie infiammatorie multifattoriali, patologie neoplastiche, forme idiopatiche, ecc). I quadri clinici caratterizzati da febbre ricorrente sono sottoposti a diagnosi differenziale innanzitutto con le cosiddette febbri di origine sconosciuta. Una condizione molto eterogenea, che richiede spesso un approfondito iter diagnostico per escludere cause infettive, ematologiche e oncologiche. Tuttavia, un'ulteriore piccola parte di casi non è riconducibile a tali processi e pone notevoli difficoltà diagnostiche.

Grazie ai progressi del Progetto Genoma Umano e le sue implicazioni nell'identificazione e caratterizzazione di mutazioni genetiche e alla comprensione dei meccanismi dell'autoimmunità, negli ultimi anni è stato identificato un gruppo raro di malattie ereditarie, caratterizzate da un profilo periodico di accessi febbrili e di cui è stata dimostrata la natura genetica, denominate "febbri periodiche" (FP), che rientrano nel gruppo delle sindromi autoinfiammatorie, ancora poco note e per questo poco diagnosticate o diagnosticate solo dopo molti anni dalla loro comparsa.

In questo gruppo di patologie rare, quella che ha una maggiore prevalenza, con alcune centinaia di persone nel nostro Paese, è la febbre mediterranea familiare; le altre che sono attualmente note sono riportate in *tabella 1*.

■ Caratteristiche cliniche

I soggetti affetti da febbri periodiche manifestano periodicamente crisi febbrili acute, spesso precedute da brividi e accompagnate da un vasto corredo di sintomi: gastrointestinali (dolori addo-

minali, vomito, alterazioni dell'alvo), e/o articolari (artrite, artralgia, mialgie) e/o muco-cutanei (afte, eritemi) e altri sintomi più rari; è sempre riscontrabile l'aumento degli indici di flogosi.

L'episodio acuto dura da pochi giorni a qualche settimana e gli attacchi sono spesso imprevedibili, anche se in certe FP viene riferita una correlazione con stati di stress. Alla crisi febbrile e infiammatoria segue un intervallo di benessere di durata variabile a seconda del tipo di FP.

La sovrapposizione di molti segni infiammatori non consente sul piano esclusivamente clinico l'inquadramento diagnostico di una specifica febbre periodica ereditaria e per la conferma ci si avvale di test genetici.

■ Le CAPS

La ricerca ha recentemente dimostrato che nelle CAPS (sindromi periodiche associate alla criopirina) vi è una alterazione nei meccanismi che regolano l'attivazione e la secrezione di interleuchina 1 β (IL-1 β) con conseguente iper-produzione di questa citochina. Le CAPS comprendono tre forme riconosciute:

- sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), nota anche come orticaria familiare da freddo o sindrome da orticaria familiare da freddo. È la forma più lieve, ma anche la più subdola da riconoscere;
- sindrome di Muckle-Wells (MWS), di gravità intermedia. I sintomi possono manifestarsi senza alcun motivo evidente;
- malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), nota anche come sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA). È il tipo di CAPS più grave. I sintomi si manifestano senza alcun motivo evidente e si presentano di continuo, aumentando, durante le ria-

cutizzazioni, febbre o infiammazione. Circa il 25% dei pazienti con CAPS tende poi a sviluppare amiloidosi sistemica, che provoca insufficienza renale con eventuali conseguenze fatali. L'identificazione del ruolo giocato IL-1 β nello stato di autoinfiammazione cronica ha portato alla definizione di una molecola che legandosi a questa proteina ne regola la produzione. Non esistendo una terapia specifica, i sintomi erano infatti trattati con antinfiammatori non steroidei o cortisone. L'anticorpo monoclonale canakinumab, approvato di recente in Italia per la cura delle CAPS, svolge la funzione di "regolatore": il meccanismo di produzione dell'interleuchina-1 β viene correttamente ripristinato e la sua quantità nell'organismo viene riportata entro i parametri di normalità. Il risultato è la remissione immediata e prolungata nel tempo dei sintomi dell'infiammazione.

Tabella 1

Febbri periodiche note

- **TRAPS** - Sindrome periodica associata al recettore del TNF (o febbre iberniana familiare)
- **HIDS** - Sindrome da iper-IgD (o febbre ricorrente con iper-IgD o sindrome da iperimmunoglobulinemia)
- **PFAPA** - Febbre periodica con faringite aftosa e adenopatia cervicale (non di origine genetica)
- **PAPA** - Artrite piogenica sterile, piodermite gangrenosa ed acne
- **MAPS** - Aciduria mevalonica (o deficit di mevalonato chinasi)
- **BLAU** - Sindrome di Blau (o artrite sarcoidale)
- **Febbre ricorrente associata a NALP-12**
- **DIRA** - Deficit dell'antagonista recettoriale dell'IL-1
- **CRMO** - Osteomielite cronica multifocale ricorrente
- **CAPS** - Sindromi periodiche associate alla criopirina