



Presidio Ospedaliero "A. Perrino"  
UO PEDIATRIA  
Centro di Riferimento Regionale di Reumatologia Pediatrica  
Direttore: Dott. Fulvio Moramarco

*Dalla Pelle al Cuore*

Patologie Immuno Reattive

*Francesco La Torre*

*Napule è...*  
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

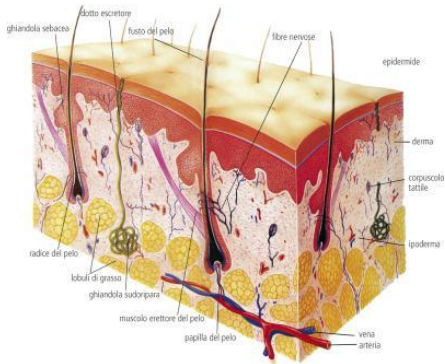
Allergologia

Gastroenterologia

Nutrizione

Dermatologia

30 APRILE - 3 MAGGIO 2015  
Hotel Royal Continental, Napoli

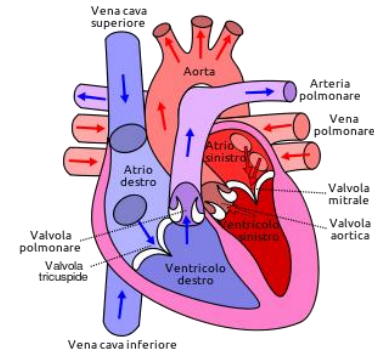


# *Dalla Pelle al Cuore*

➤ **VASCULITI**

➤ **CONNETTIVITI**

➤ **MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE**



# CASO CLINICO



# CASO CLINICO

R. C. , aa 2e 2/12, F

- Da 6 giorni, febbre continuo-remittente (T max 40°C)
- Lingua a fragola
- Amoxicillina a domicilio senza beneficio
- Comparsa di rash su tutto il corpo
- Condotta in PS e ricoverata

# ESAMI DI LABORATORIO

---

- ❑ PCR 12 mg/dl
- ❑ VES Ih 110 mm
  
- ❑ GB 15000, N 72%
- ❑ Hb 9 %, PTL 450



- ❑ Sodio 130 mEq/L
- ❑ Albumina 2,8 g/dl

# MALATTIA DI KAWASAKI

## TIPICA

### Diagnostic criteria for Kawasaki disease

The diagnosis of Kawasaki disease requires the presence of fever lasting at least five days without any other explanation combined with at least four of the five following criteria:

Bilateral bulbar conjunctival injection

Oral mucous membrane changes, including injected or fissured lips, injected pharynx, or strawberry tongue

Peripheral extremity changes, including erythema of palms or soles, edema of hands or feet (acute phase), and periungual desquamation (convalescent phase)

Polymorphous rash

Cervical lymphadenopathy (at least one lymph node >1.5 cm in diameter)

# TERAPIA

- ❑ Immunoglobuline (IVIg) 2gr/Kg in 12 ore
- ❑ Aspirina (ASA) 60 mg/Kg in 4 somministrazioni



- ❑ Sospensione di ASA a dosaggio anti-infiammatorio a 48 ore dalla scomparsa della febbre
- ❑ Prosegue con ASA a dosaggio anti-aggregante (50 mg/die) per 8 settimane

# **DECORSO**

- ❑ Sfebbramento e netto miglioramento delle condizioni generali dopo 24 ore
- ❑ Piastrinosi e desquamazione dopo la decima giornata
- ❑ Dopo 7 giorni ripetuto ecocardiogramma: assenza di versamento pericardico. Riduzione dell'ectasia coronarica.
- ❑ A 4 e 8 settimane ecocardiogramma nella norma
- ❑ sospensione ASA



- Tomisaku Kawasaki
- 1967

- Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children.

Arerugi 1967 Mar;16(3):178-222.

[Article in Japanese]

# MALATTIA DI KAWASAKI

---

- Vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo.
- Autolimitante.
- Eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale
- Colpisce prevalentemente lattanti e bambini nella prima infanzia: 90% tra 6 mesi e 5 anni.
- Sesso maschile

# EZIO-PATOGENESI

---

Immunità

Stimolo Infettivo

Risposta Immune  
Infiltrati cellulari,  
cascata citochinica

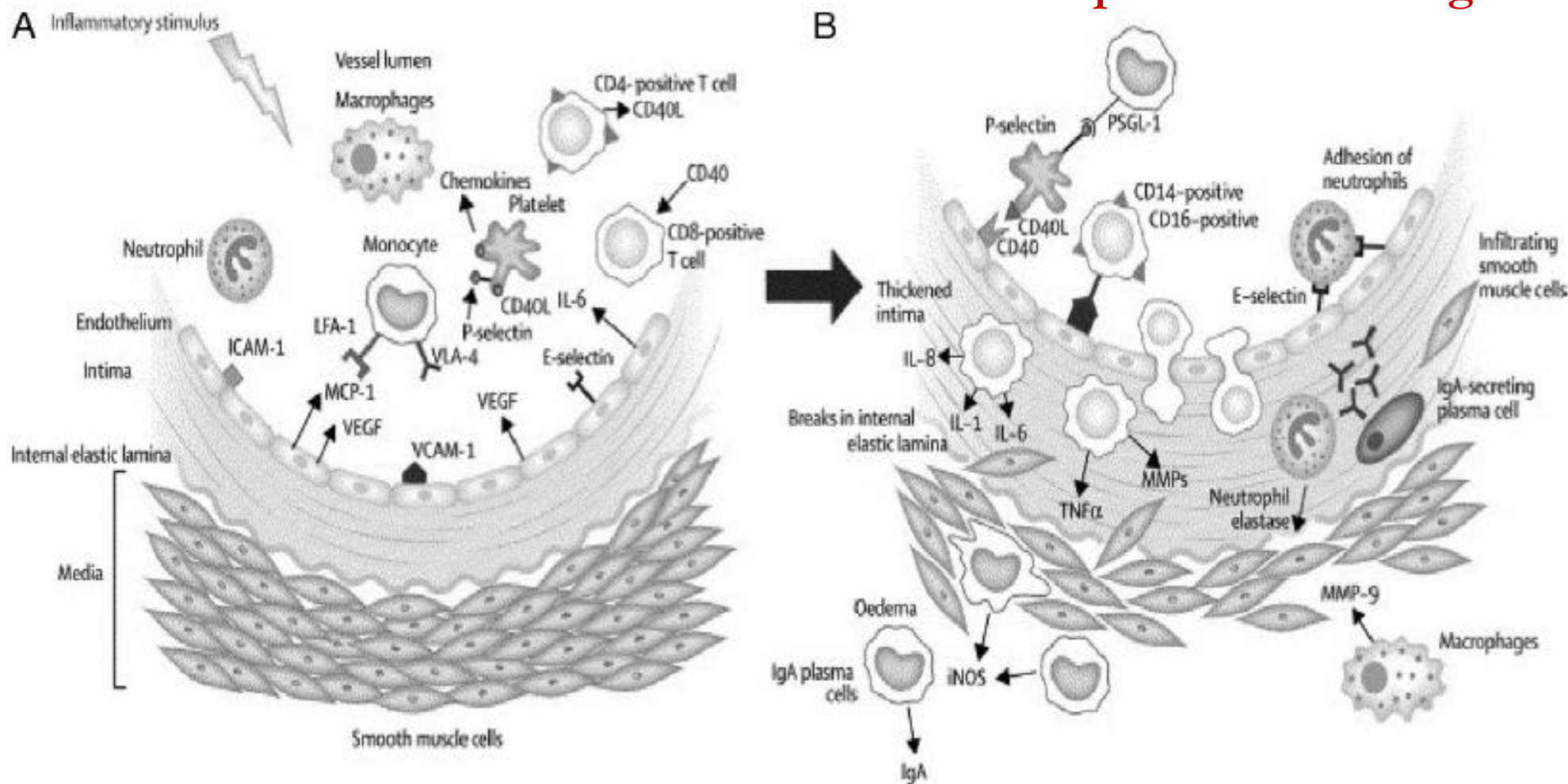
**TRIGGER**  
batteri, virus mycoplasma,  
altri...

Polimorfismi Geni  
*ITPKC, ANGPT1,*  
*FGF23, ABCC4,*  
*FCGR2A*

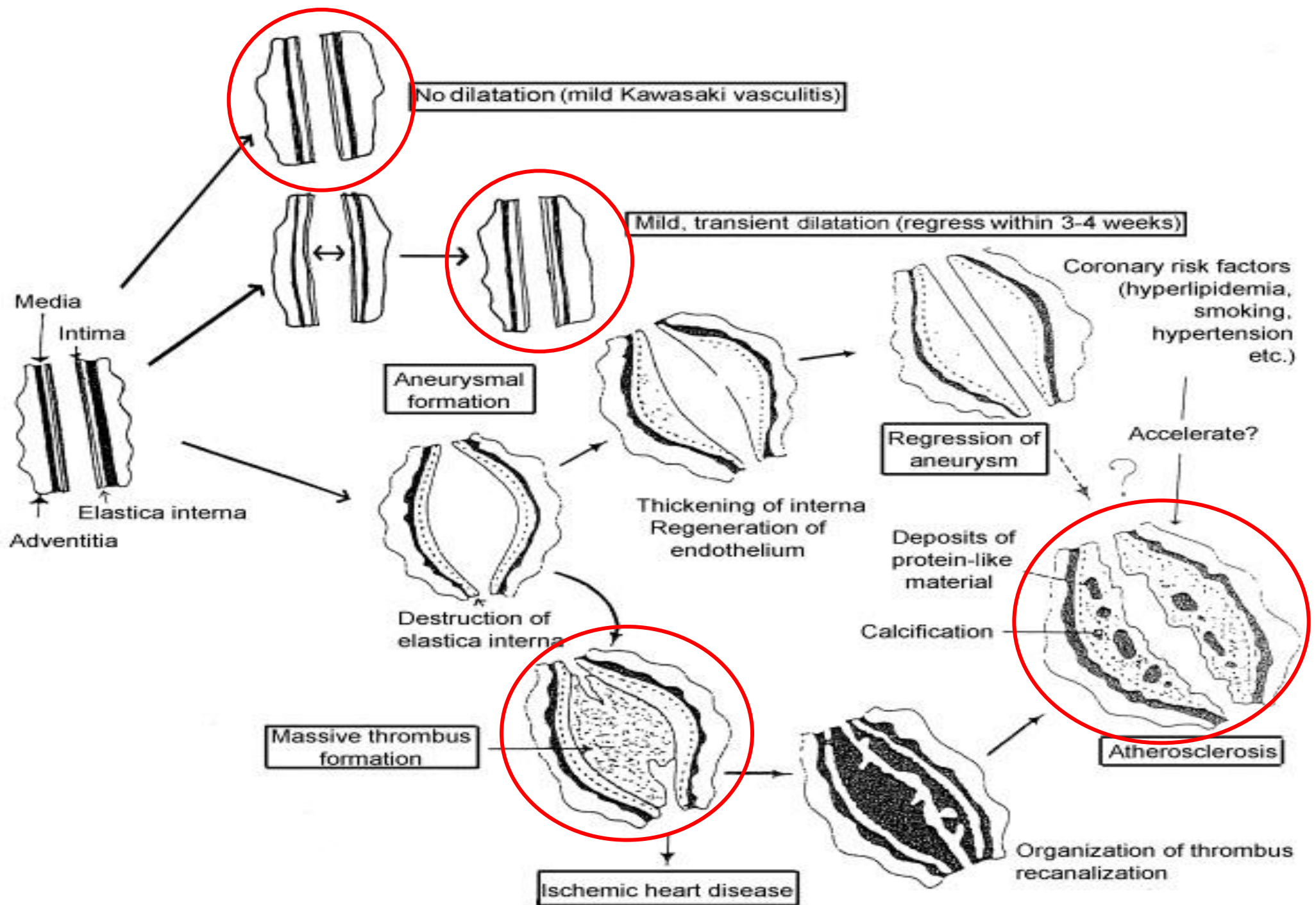
Fattori Genetici

**MULTIFATTORIALE**

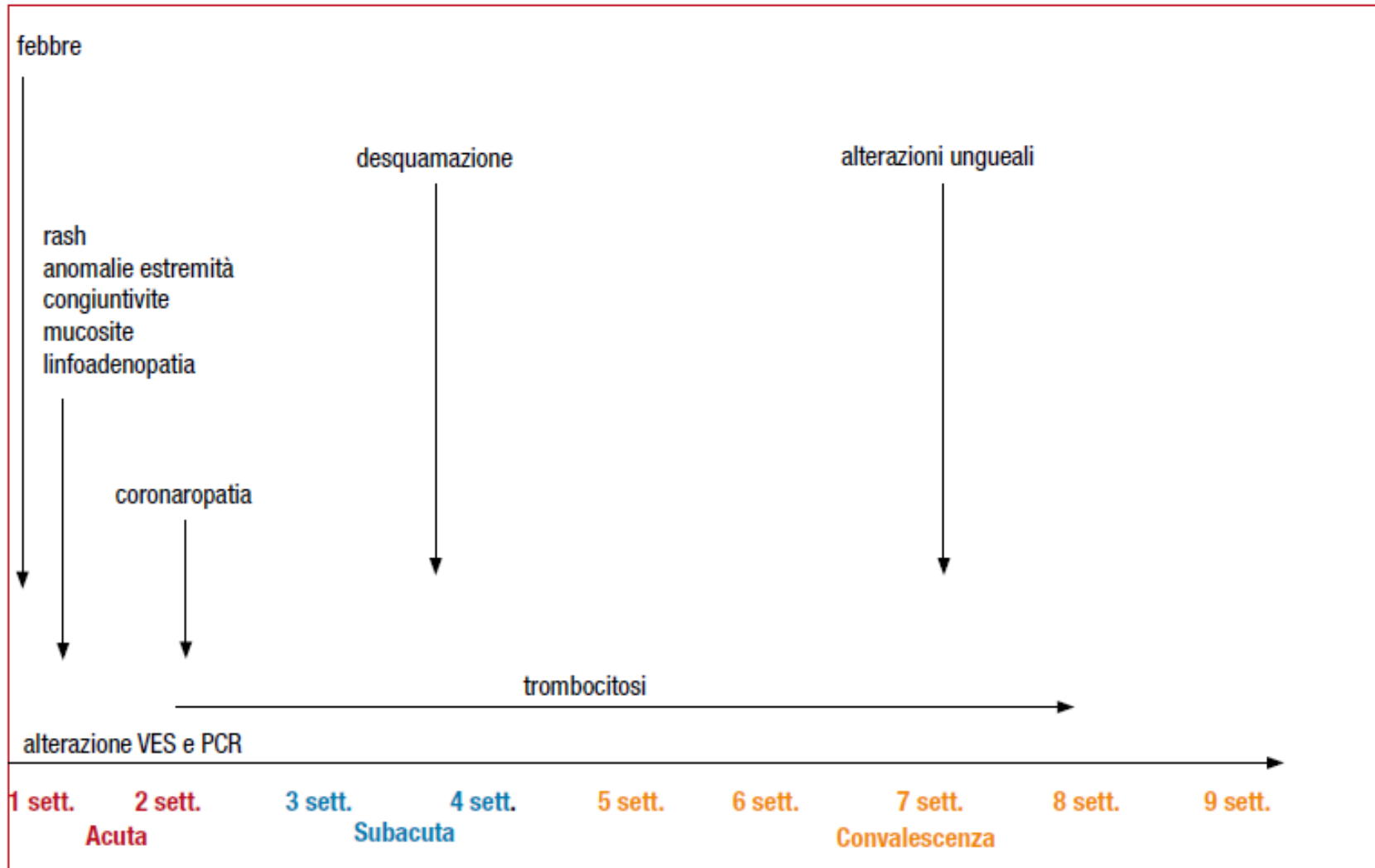
## Risposta Immunologica



**FIGURE 2.** Proposed events in the evolution of vasculitis in KD. An inflammatory stimulus propagates a cascade of events that in genetically predisposed individuals leads to inflammatory cell infiltration, myointimal proliferation, destruction and thinning of the media, and aneurysmal dilation of the vessel. ICAM-1 indicates intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; VEGF, vascular endothelial cell growth factor; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; MMPs, matrix metalloproteinases; iNOS, inducible form of nitric oxide synthase. Reprinted from *The Lancet*; Burns JC, Glodé MP. Kawasaki Syndrome. 2004;364:533–544, with permission from Elsevier.



# ANDAMENTO CLINICO DELLA MK



# PRESENTAZIONE CLINICA ALL'ESORDIO

## Diagnostic criteria for Kawasaki disease

The diagnosis of Kawasaki disease requires the presence of fever lasting at least five days without any other explanation combined with at least four of the five following criteria:

Bilateral bulbar conjunctival injection

Oral mucous membrane changes, including injected or fissured lips, injected pharynx, or strawberry tongue

Peripheral extremity changes, including erythema of palms or soles, edema of hands or feet (acute phase), and periungual desquamation (convalescent phase)

Polymorphous rash

Cervical lymphadenopathy (at least one lymph node >1.5 cm in diameter)



**TIPICA**

**INCOMPLETA**

**ATIPICA**

**Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome *versus* other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based survey**

F. Falcini<sup>1</sup>, S. Ozen<sup>2</sup>, S. Magni-Manzoni<sup>3</sup>, M. Candelli<sup>4</sup>, L. Ricci<sup>5</sup>,  
G. Martini<sup>6</sup>, R.J. Cuttica<sup>7</sup>, S. Oliveira<sup>8</sup>, G.B. Calabri<sup>9</sup>, F. Zulian<sup>6</sup>, A. Pistorio<sup>10</sup>,  
F. La Torre<sup>11</sup>, D. Rigante<sup>12</sup>

**Kawasaki syndrome and infantile febrile diseases with rash / F. Falcini et al.**

**PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY**

**Table I. Diagnostic definition of Kawasaki syndrome (KS).**

Kawasaki syndrome (KS)	"Incomplete" KS	"Atypical" KS
Fever persisting for at least 5 days Presence of at least 4 principal features:	Fever persisting for at least 5 days Presence of less than 4 principal features:	Fever persisting for at least 5 days Presence of at least 4 or less than 4 principal features:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in extremities and perineum</li> <li>• Polymorphous exanthem</li> <li>• Bilateral bulbar conjunctival nonpurulent injection</li> <li>• Changes in lips and oral cavity</li> <li>• Cervical lymphadenopathy (&gt;1.5 cm diameter), usually unilateral</li> </ul>	
Exclusion of other diseases with similar findings	Potential echocardiographic evidence of coronary artery abnormalities	Evidence of other organ involvement:  Gastrointestinal tract (abdominal pain, hepatic dysfunction, hydrops of gallbladder, etc.) Lungs and respiratory tract (pneumonia, etc.) Central nervous system (aseptic meningitis, peripheral facial palsy, sensorineural hearing loss, etc.) Kidneys and genitourinary system (haematuria, urethritis, etc.) Musculoskeletal system (arthritis, etc.)

# MK INCOMPLETA

---

- Presenza di febbre per più di 5 giorni
- Associata a 2-3 criteri classici di MK:

## Incompleta

## Tipica

>90 %	Bilateral bulbar conjunctival injection	>90 %
60 %	Oral mucous membrane changes, including injected or fissured lips, injected pharynx, or strawberry tongue	85 %
50 %	Peripheral extremity changes, including erythema of palms or soles, edema of hands or feet (acute phase), and periungual desquamation (convalescent phase)	90 %
10 %	Polymorphous rash	25-50 %
	Cervical lymphadenopathy (at least one lymph node >1.5 cm in diameter)	

# MK ATIPICA

---

- **Presenza di febbre per più di 5 giorni**
- **Associata a meno di 4 criteri classici di MK:**

Cardiache: *coronarite, pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza aortica e tricuspidalica (in fase acuta), dilatazione bulbo aortico (in fase più tardiva), insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie, alterazioni coronariche (in fase subacuta)*

Vascolari: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica

Articolari: artralgia, artrite

Sistema Nervoso: *irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria*

Gastrointestinali: *diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti*

Urinari: *piuria sterile, uretriti, tumefazione testicolare*

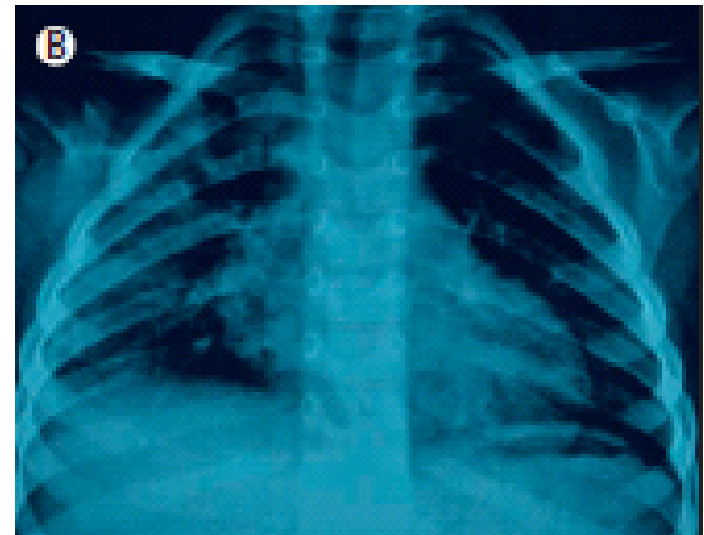
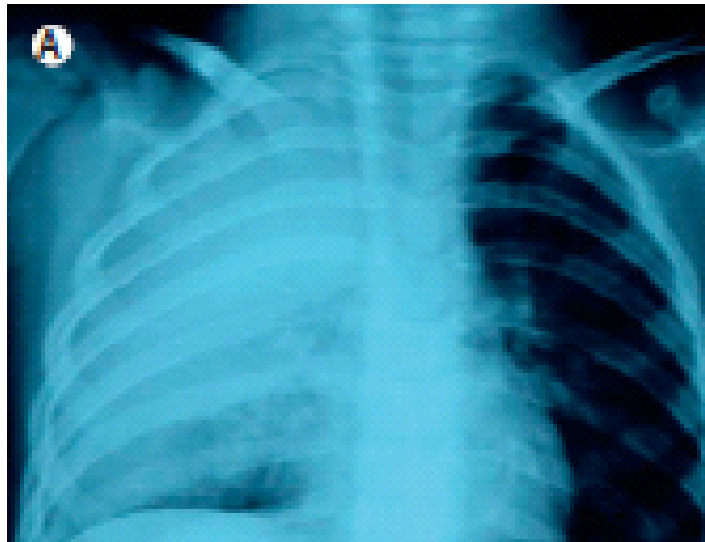
Cutanei: *eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG, linee di Beau*

Respiratori: tosse, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari

---

# Refractory pneumonia and high fever

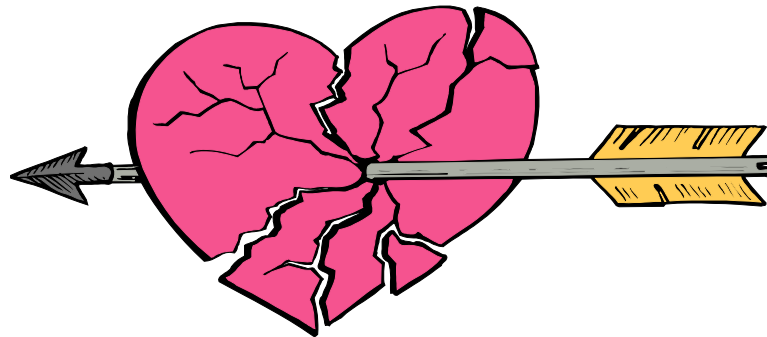
Fernanda Falcini, Agata Vitale, Francesco La Torre, Giovanni Conti, Carmelo Fedè, Giuseppina Calcagno



**Atypical Kawasaki disease**

Lancet. 2009, May

**Le MK Atipiche e Incomplete  
mostrano un'alta prevalenza di  
coinvolgimento coronarico**

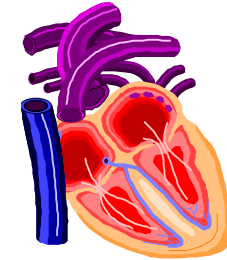


# Compromissione Cardica in fase Acuta

---

## ❖ MIOCARDITE

- Tachicardia
- Ritmo di galoppo
- Ridotta funzione ventricolare



## ❖ SCOMPENSO CARDIACO

## ❖ PERICARDITE

## ❖ ENDOCARDITE

- Insufficienza mitralica

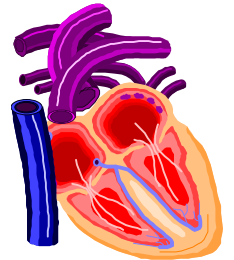
## ❖ INTERESSAMENTO DELLE ARTERIE CORONARIE

# Compromissione Cardica in fase Acuta

---

## INTERESSAMENTO DELLE ARTERIE CORONARIE

- ❖ Aneurismi (raramente prima della 10° giornata)
- ❖ Ectasie, spiccata luminosità delle pareti, assenza della fisiologica riduzione del calibro del vaso coronarico
- ❖ Nel 15-25% dei casi se non effettuata terapia con IVIG.
- ❖ In meno del 5% se effettuate IVIG entro 10° giornata



# Classi di Rischio Cardiovascolare

---

Classi di rischio cardiovascolare.	
Classe I	Nessuna alterazione coronarica nelle varie fasi di malattia
Classe II	Ectasie transitorie delle coronarie che scompaiono entro 6-8 settimane
Classe III	Aneurisma singolo di piccolo-medio calibro ( $> 3 \text{ mm} < 6 \text{ mm}$ o tra $+ 3$ e $+ 7 \text{ DS}$ ) in una o più arterie
Classe IV	Uno o più aneurismi $\geq 6 \text{ mm}$ , compresi aneurismi giganti multipli e complessi senza ostruzione
Classe V	Ostruzioni coronariche alla angiografia

# Terapia Malattia di Kawasaki



- Immunoglobuline e.v. (IVIG) 2 gr/Kg in 8-12 ore Grado 1A
  - Aspirina (80-100 mg/Kg) USA, (50-60 mg/Kg) EU: fino a 48 dalla scomparsa della febbre. Grado 2C
  - Utilizzo combinato di IVIG e ASA Grado 1B
- ↓
- **ASA anti-aggregante (3-5 mg/Kg/die)** dopo 48h dalla scomparsa della febbre , fino alle 8 settimane o alla regressione della dilatazione

# Terapia Malattia di Kawasaki



- Immunoglobuline e.v. (IVIG) 2 gr/Kg in 8-12 ore Grado 1A
- Aspirina (80-100 mg/Kg) USA, (50-60 mg/Kg) EU: fino a 48 dalla scomparsa della febbre. Grado 2C

## SE REFRATTARIA

- II Bolo di Immunoglobuline e.v. (IVIG) 2 gr/Kg in 8-12 ore Grado 2B
  - **MPDN** (boli da 30 mg/Kg al max 1gr/die) fino a 3 boli consecutivi Grado 2C
  - Bolo **INFLIXIMAB** (5mg/Kg)
  - **PDN** 2mg/Kg/die
- Diagrammatic flow: A double-headed vertical arrow connects the second IVIG bolus and MPDN. A diagonal arrow points from MPDN to INFLIXIMAB. Another diagonal arrow points from MPDN to PDN.

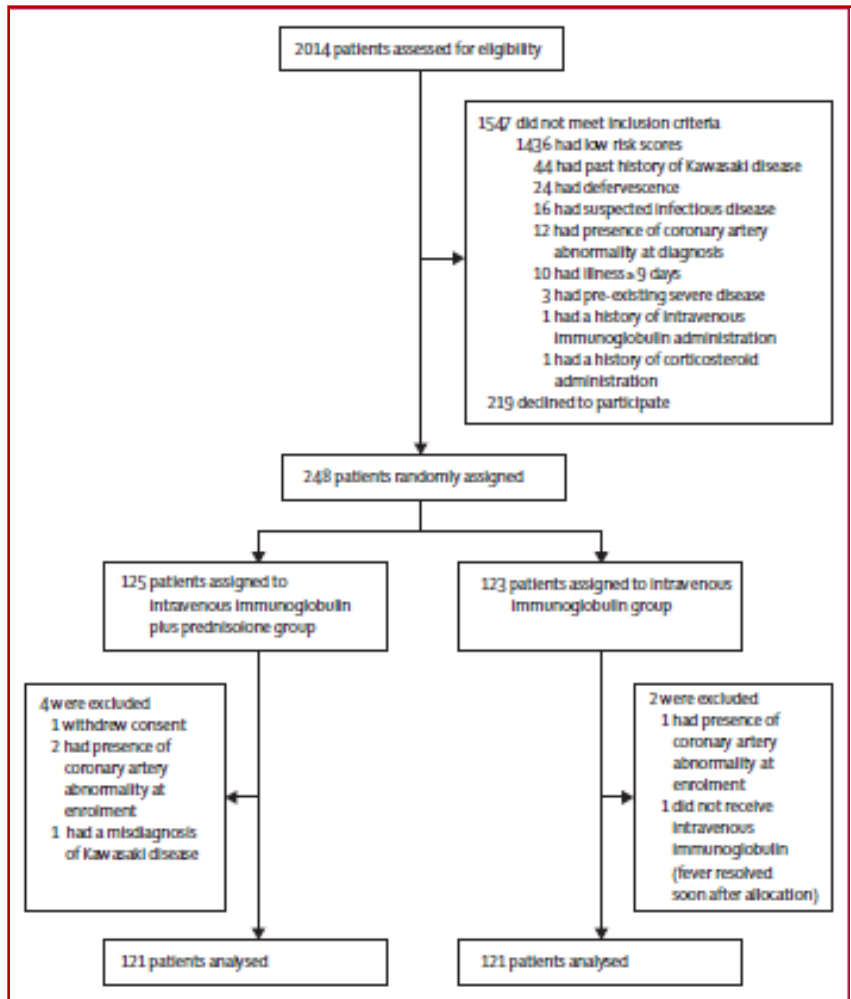
Mery Beth Son et Al;  
The Journal of Pediatrics Apr 2011

Marchesi A et al;  
Linee guida SIP 2009

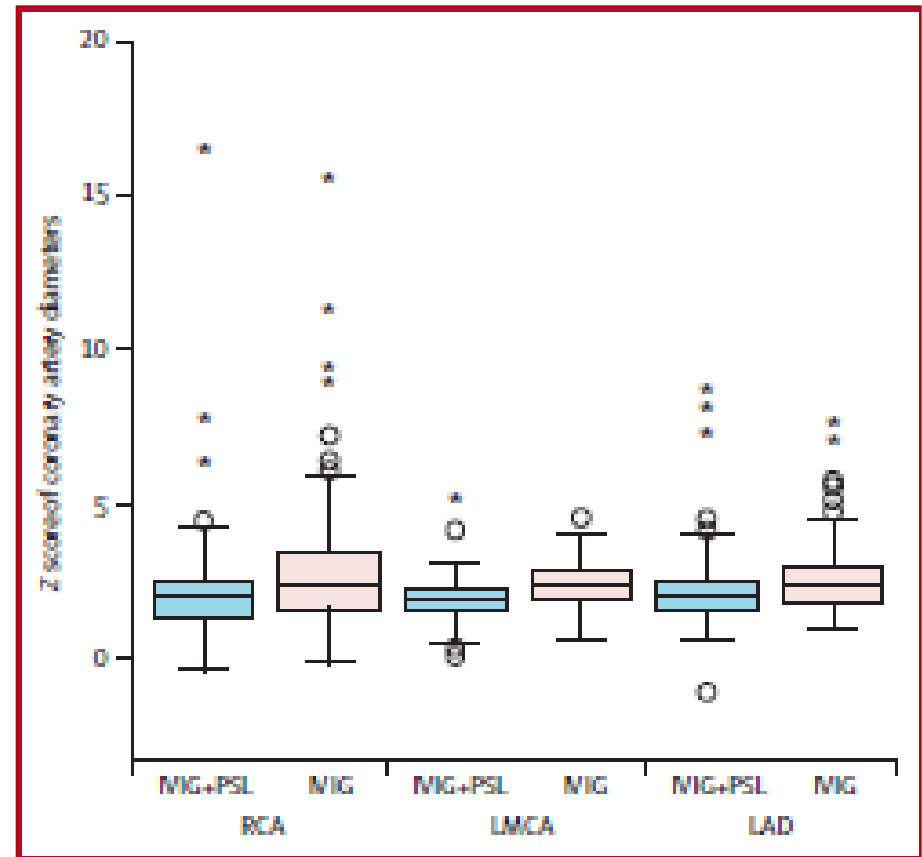
Cassidy, 2010  
Textbook of Pediatric Rheumatology (6° edition)

# Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial

Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani, Kazuo Takachi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kata, Toshiro Hara, Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Mitsuru Seki, Ryuji Fukazawa, Chitose Ogawa, Kenji Furuta, Hirohide Tokunaga, Shinichi Takatsuki, Shinya Hara, Akihiro Marikawa, on behalf of the RAISE study group investigators



	IVIG+PSL (N=121)	IVIG (N=121)	p value
<b>Coronary artery abnormality</b>			
During study period	4/121 (3%)	28/121 (23%)	<0.0001
At week 4	4/120 (3%)	15/120 (13%)	0.014



# TERAPIA antiaggregante e anticoagulante

Il trattamento in fase cronica prevede:

pazienti asintomatici con patologia lieve-moderata o stabile	ASA
pazienti con dilatazione coronarica più estesa e grave	ASA + dipiridamolo o clopidogrel
pazienti con aneurisma rapidamente evolutivo	ASA + eparina
pazienti con aneurismi giganti	ASA + warfarin o eparina a basso peso molecolare

(livello di prova IV; forza della raccomandazione B)

I dosaggi consigliati sono i seguenti:

- ASA per os: 3-5 mg/kg/die;
- dipiridamolo per os: 2-6 mg/kg/die in 3 dosi;
- clopidogrel per os: 1 mg/kg/die fino a dose massima 75 mg/die;
- warfarin per os: 0,1 mg/kg/die, compreso tra 0,05 e 0,34 mg/kg/die, per raggiungere INR desiderato, tra 2,0-2,5;
- eparina a basso peso molecolare s.c.: bambini < 12 mesi 3 mg/kg/die in 2 somministrazioni; bambini ed adolescenti 2 mg/kg/die in 2 somministrazioni<sup>35</sup>.

## Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane

Terapia a lungo termine, follow-up in base al livello di rischio ed attività fisica<sup>1</sup>.

Classe di rischio	Terapia	Visita cardiologica + ECG + ecocardiogramma	Altri esami strumentali	Attività fisica
I	ASA per le prime 6-8 settimane	6*-12 mesi dall'esordio, poi ogni 3-5 anni	Stress ECG all'età di 10-11 anni	Nessuna restrizione dopo 6-8 settimane
II	ASA per almeno 6-8 settimane	6*-12 mesi dall'esordio, successivamente ogni anno per i primi 3 anni, poi ogni 3-5 anni	Stress ECG + event. Stress-Echo all'età di 10-11 anni	Nessuna restrizione dopo 6-8 settimane
III	ASA almeno fino a documentata regressione dell'aneurisma	6*-12 mesi dall'esordio e poi annualmente per tutta la vita	Stress test con valutazione della perfusione miocardica ogni 2 anni al di sopra dei 10 anni Coronarografia se evidenziata ischemia miocardica	Nessuna restrizione (salvo attività agonistica) fino ai 10 anni, poi in base a stress test. In casi selezionati valutazione della perfusione miocardica. Sconsigliati sport o giochi di collisione e contatto se terapia antiaggregante
IV	Antiaggreganti piastrinici (ASA + event. associazione con clopidogrel). Negli aneurismi giganti terapia anticoagulante (warfarin o eparina a basso peso molecolare)	ogni 6 mesi	Stress test con valutazione della perfusione miocardica annuale. Coronarografia nei primi 6-12 mesi, prima e successivamente su indicazione clinica o dei test non invasivi	Attività fisica guidata dall'annuale stress-test, con valutazione della perfusione miocardica. Evitare sport o giochi di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia
V	Antiaggreganti piastrinici (ASA + eventuale associazione con clopidogrel) Negli aneurismi giganti terapia anticoagulante (warfarin o eparina a basso peso molecolare); eventuale uso di $\beta$ -bloccanti per ridurre consumo di ossigeno	ogni 6 mesi	Stress test con valutazione della perfusione miocardica annuale. Coronarografia per guidare le scelte terapeutiche	Attività fisica guidata dall'annuale stress-test, con valutazione della perfusione miocardica. Evitare sport o giochi di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia. Evitare vita sedentaria

\* In caso di primo esame eseguito da cardiologo non esperto.

**Malattia Rara**  
che deve essere  
certificata:

**RG0040**

# VACCINAZIONI

Non bisogna vaccinare **dopo infusione di IVIG:**

✓ per 11 mesi in caso di vaccini vivi (ridotta immunogenicità)

Grado 2C

✓ **comunque per almeno 6 mesi.**

✓ Si raccomanda vaccinazione anti-influenzale o varicella in caso di contemporaneo trattamento con ASA per possibile (Reye syndrome)

Grado 2C

# CASO CLINICO



## Anamnesi

Bambina 3 anni

- Gentilizio positivo per Hashimoto (madre); leucemia (nonna materna)
  - Exanthema subitum all'età di 6 mesi
- 

GIUGNO 2014

- Comparsa di febbre prima remittente, poi intermittente
- Rash maculo-papuloso che si evidenzia con i rialzi termici
  - Linfadenopatia Laterocervicale



- Consultato il Curante: Terapia antibiotica con amoxicillina

- Per la persistenza del quadro clinico veniva ricoverato in ambiente Pediatrico (in 7° giornata di febbre)



- Effettuato Rx Torace risultato nella norma



➤ Esami all'ingresso:

- Emocromo: GR 4540000 mmc, Hb 10 g/dl, GB 13000 mmc (N 75%), PTL 350000 mmc

- VES Ih 110, PCR 11 mg/dl

- nella norma AST, ALT, GGT, urea, creatinina, elettroliti



- Effettuata terapia con ceftriaxone... senza beneficio

**GIUGNO 2014**

- Effettuato Ecocardiogramma: ectasia del tronco comune (>2 DS)  
e lieve versamento pericardico



**Malattia di Kawasaki incompleta**

**GIUGNO 2014**

- Effettuato bolo di IVIG (2 gr/Kg), con lieve miglioramento clinico



Emocromo: GR 4390000 mmc, Hb 9 g/dl, GB 13000 mmc (N 75%),  
PTL 410000 mmc

-VES Ih 90, PCR 7 mg/dl

-LDH 650 UI, Ferritina 450



- Effettuato bolo 2° IVIG (2 gr/Kg), con ottima risposta



- ASA a dosaggio anti-infiammatorio (60 mg/Kg/die) per 48 ore  
e poi a dosaggio anti-aggregante (4 Kg/die) visto lo sfebbramento

**GIUGNO 2014**

Emocromo: GR 4390000 mmc, Hb 9,2 g/dl, GB 13000 mmc (N 75%), PTL  
**710000 mmc**

-VES Ih 80, PCR 3 mg/dl  
-LDH 650 UI, Ferritina 450



- In pre-dimissione ricontrolla **ecocardiogramma**: tronco comune nella norma  
persiste lieve falda di versamento pericardico

**Dopo una settimana**

- Ricomparsa di febbre intermittente con rash maculo-papuloso  
che si evidenzia con i rialzi termici



**Inviato alla nostra osservazione...**

# Esame Obiettivo

- Aspetto molto sofferente
- Macromesoadenia-laterocervicale e sottomandibolare
- Epatosplenomegalia (fegato a 3 cm dall'arco costale; polo antero-inferiore della milza a 3 cm dall'arco e di consistenza aumentata)

# Esame Obiettivo

- **Febbre intermittente**
- **Durante il rialzo termico:**
  - **presenza di importante rachialgia**
  - **presenza di rash evanescente**

# Esami di Laboratorio

- **Emocromo** (GR 4390000 mmc, Hb 9.0 g/dl, GB 20600 mmc (N 85%)  
PTL 586000 mmc).
- **Indici di Flogosi** (VES 110 mm, PCR 20 mg/dl)
- **Sideremia** 8 mcg/dl (v.n. 50-120), **Ferritina** 1200 ng/ml (7-140)
- **GOT** 100 UI/dl; **GPT** 90 UI/dl; LDH 820 UI,
- **Albumina sierica** 2,2 g/dl (v.n. 3,5 – 5)
- **Fibrinogeno e complemento**
- **Negativi o nella norma** (PT, PTT, FDP, Ig, funzionalità renale, trigliceridi  
elettroliti sierici, **Striscio Periferico** e esame urine )
- **Aspirato midollare:** **Negativo**

# DIAGNOSI

**ARTRITE IDIOPATICA  
GIOVANILE  
SISTEMICA**

(morbo di Still)

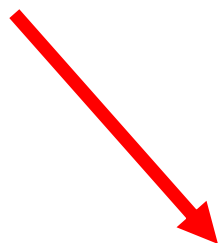
# Coronary Artery Dilation Among Patients Presenting With Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis

Bryce A. Binstadt, MD, PhD\*‡; Jami C. Levine, MD§; Peter A. Nigrovic, MD\*||; Kimberlee Gauvreau, DSci§;  
Fatma Dedeoglu, MD\*; Robert C. Fuhlbrigge, MD, PhD\*; Steven N. Weindling, MD¶;  
Jane W. Newburger, MD, MPH§; and Robert P. Sundel, MD\*

- **OBJECTIVE:** To evaluate coronary artery diameters among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA).
- **METHODS:** Fifty cases of SoJIA were reviewed. At the time of initial presentation with fever, 12 patients had echocardiograms that included a complete evaluation of the coronary arteries. A single reviewer measured the diameters of the left main, proximal left anterior descending, and proximal right coronary arteries. Body surface area-adjusted z scores were calculated with respect to a normative population.
- **RESULTS:** Coronary artery dilation (z score: >2) was observed for 5 of the 12 patients with SoJIA who had echocardiograms performed at the time of presentation with fever. No patient developed a coronary artery aneurysm, and all of the coronary artery z scores normalized within 4 months. Only 2 of the 5 patients with coronary artery z scores of >2 fulfilled the clinical criteria for Kawasaki disease, the most commonly recognized cause of coronary artery dilation among children.
- **CONCLUSIONS:** Children presenting with SoJIA may have coronary artery dilation similar to that observed for children with Kawasaki disease. These data suggest that the presence of coronary artery dilation on initial echocardiograms for patients with fever does not exclude the diagnosis of SoJIA.

# Trattamento

- 3 Boli di Metilprednisolone (30 mg/Kg)
- Prednisone 1 mg/Kg con successivo scalo



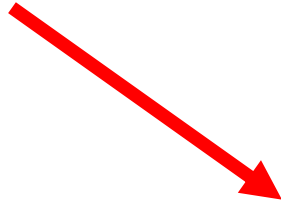
❖ Sospensione del corticosteroide



❖ Ripresa della febbre e del rash

# Trattamento

- Anakinra 1 mg/Kg/die sottocute
- Prednisone 0.5 mg/Kg con successivo scalo



❖ Sospensione del corticosteroide



❖ Remission on medication

# CLASSIFICAZIONE dell'AIG

- Sistemica

10-15%

# AIG SISTEMICA

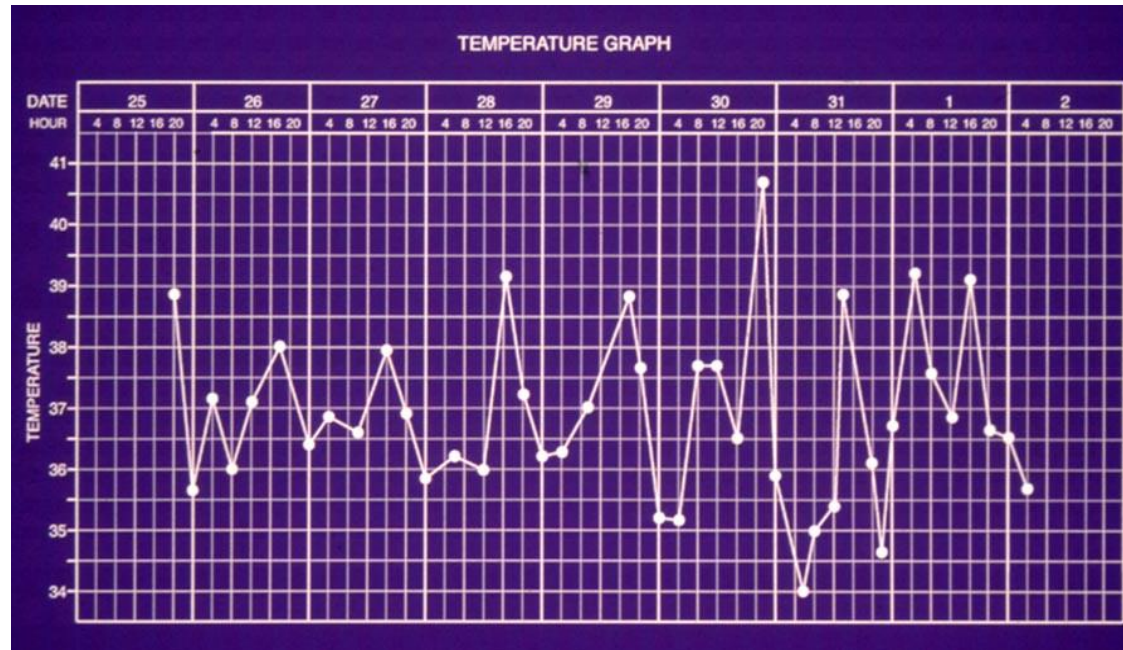
Artrite associata a febbre della durata di almeno 2 settimane rilevata quotidianamente per almeno 3 giorni accompagnata da 1 o più dei seguenti segni:

- rash evanescente
- linfadenopatia generalizzata
- epato-splenomegalia
- sierosite

ILAR criteria

# Systemic JIA: high “Spiking” fever

➤ **Febbre Intermittente**



# Systemic JIA: high “Spiking” fever

Rash maculo-papulare, color salmone

➤ Durante la febbre:

- irritabilità
- Dolori muscoloscheletrici
- Rash evanescente

# Systemic JIA: high “Spiking” fever

➤ **Epatosplenomegalia:**

➤ **Sierosite:** versamento pleurico e/o pericardico

➤ **Artrite :**  
poliarticolare

# AIG SISTEMICA

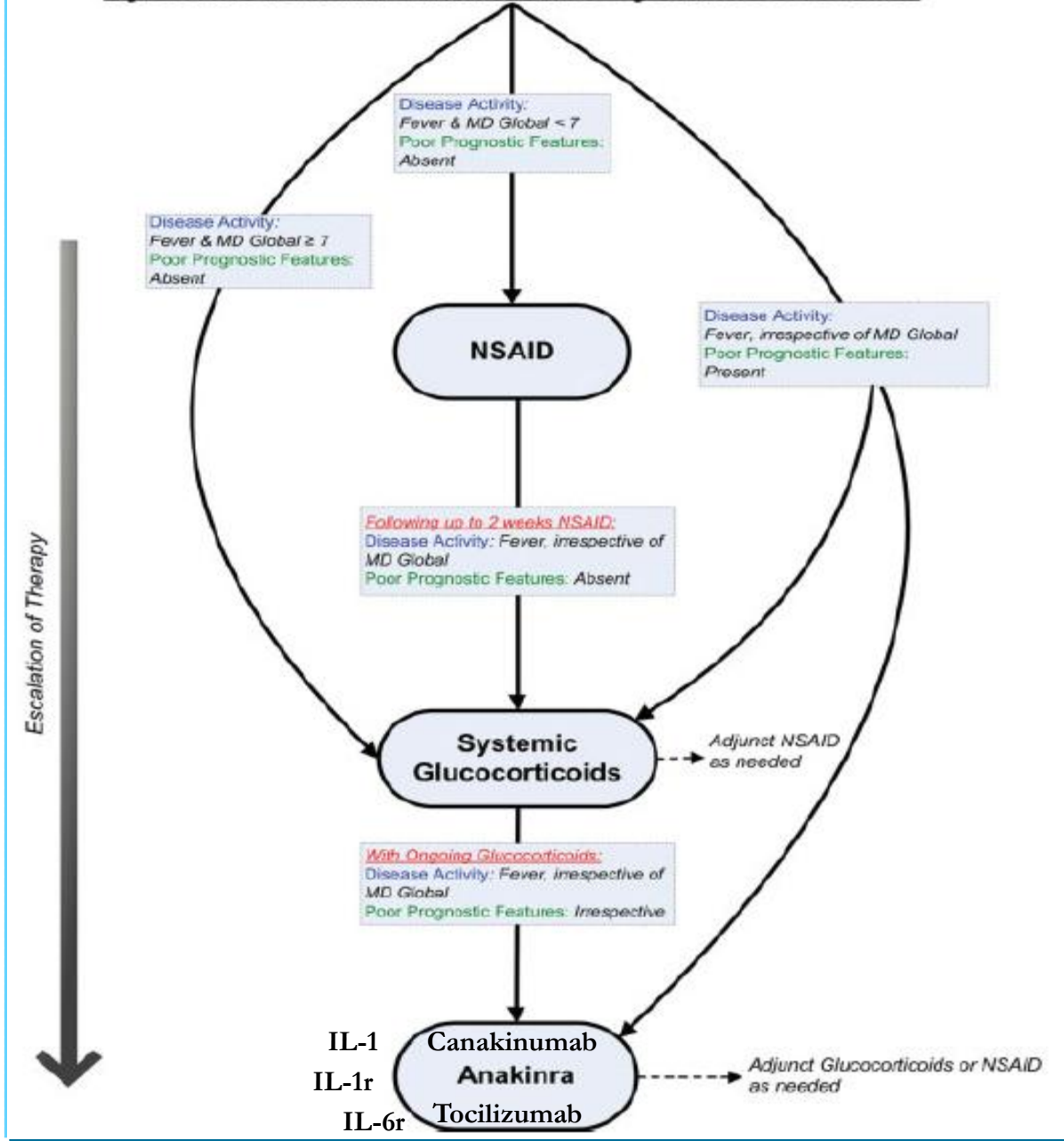
## Esami di laboratorio

- VES e PCR molto elevate
- Anemia, leucocitosi, trombocitosi
- Hb e albumina molto bassi
- ↑ Ferritina, fibrinogeno, complemento
- ANA raramente positivi

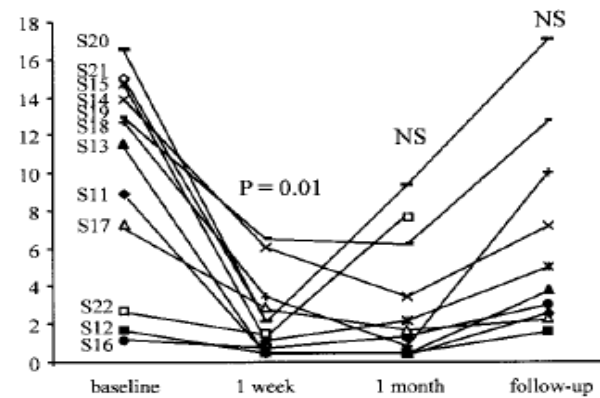
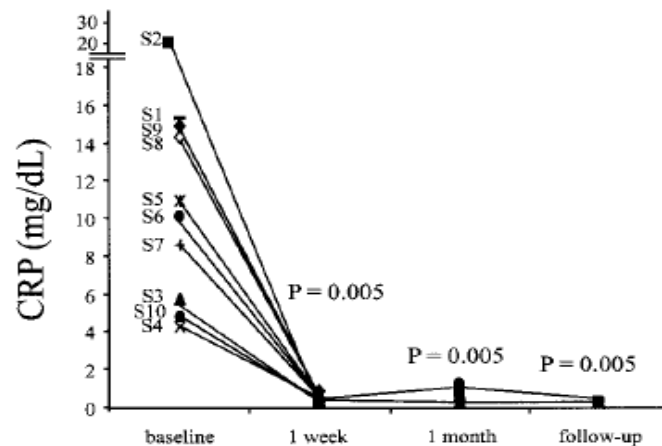
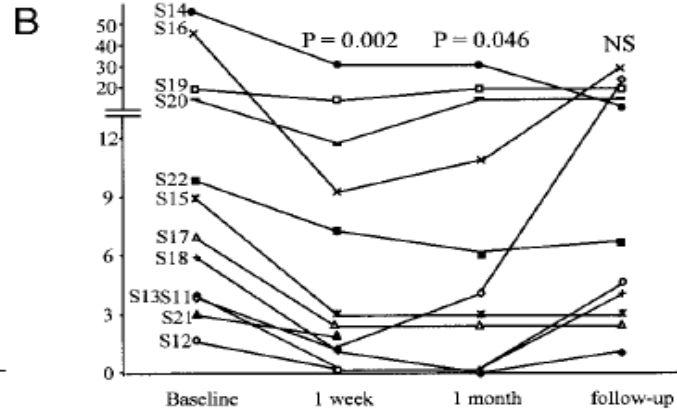
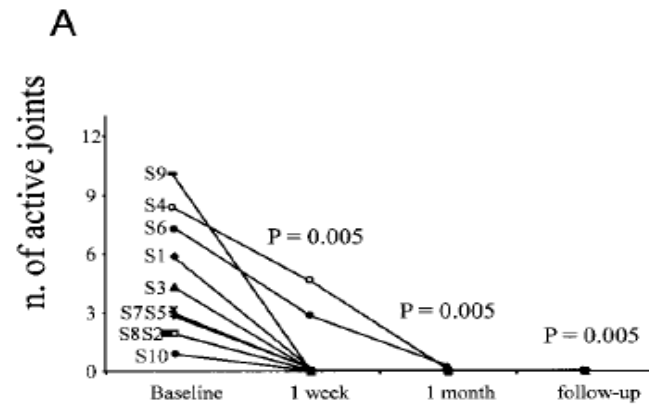
# COMPLICANZE AIG SISTEMICA

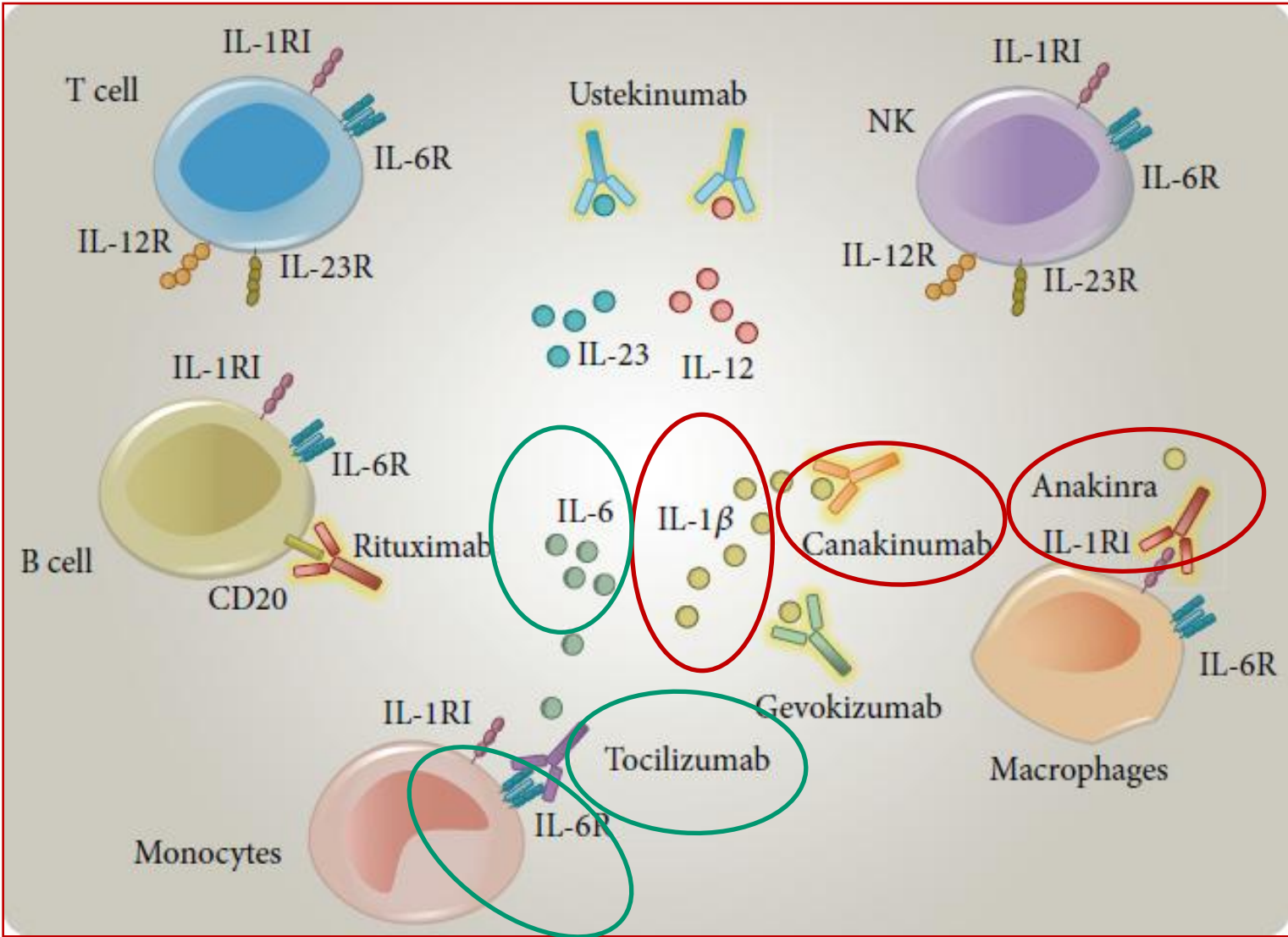
- **Sindrome da attivazione dei macrofagica**
- **Coagulazione disseminata intravasale**
- **Osteoporosi generalizzata**
- **Ritardo staturale**
- **Amiloidosi renale**
- **Cushing, cataratta, glaucoma**

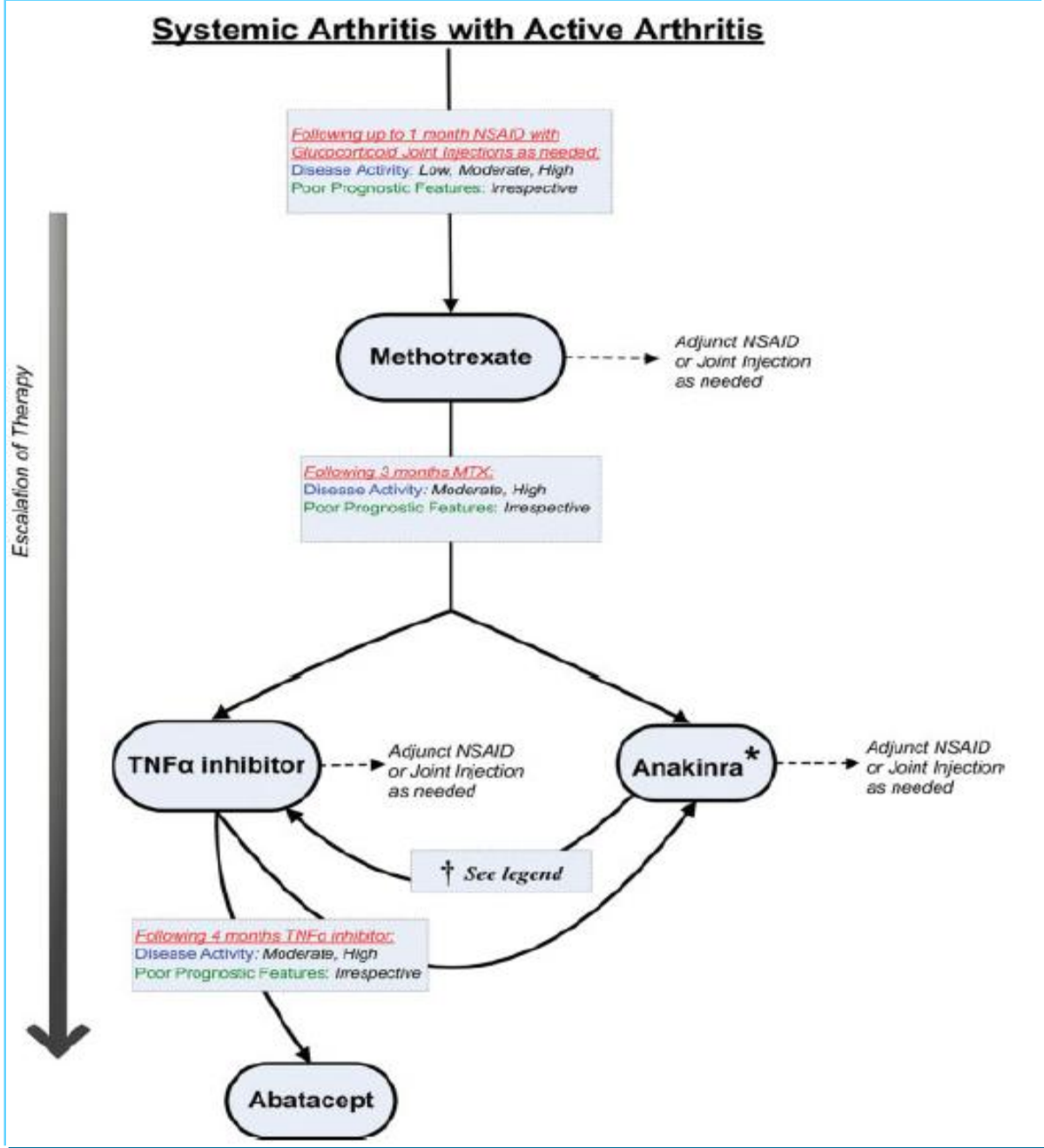
# Systemic Arthritis with Active Systemic Features



# The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis







# FARMACI BIOLOGICI

## PREVALENTE COINVOLGIMENTO SISTEMICO

- **Anakinra** antagonista del recettore dell'IL-1
- **Canakinumab** anticorpo monoclonale umano anti IL-1
- **Tocilizumab** anti IL-6

## SISTEMICA CON VARIANTE POLIARTICOLARE

- **Etanercept** proteina di fusione del recettore p75 del TNF-  $\alpha$
- **Adalimumab** anticorpo monoclonale umano del TNF-  $\alpha$

# INDAGINE GENETICA

Mutazione Cromosoma 12p13

Mutazione C117y del gene TNFRSF1A

## Sindrome TRAPS

TNF-receptor associated periodic syndrome

or Familial Hibernian fever (OMIM 142680)

## **Tabella 1 Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche**

---

### **Definite**

Febbre Mediterranea Familiare (FMF)

Mevalonate Kinase Deficiency (MKD) o Iper IgD con febbre periodica (HIDS)

Artrite Piogenica sterile, pioderma gangrenoso, acne (PAPA)

Muckle-Wells syndrome (MWS)

Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

Neonatal-onset multi system inflammatory disease (NOMID)

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

Sindrome di Blau

NLRP12-associated periodic syndrome (NAPS12)

---

## **Tabella 1 Malattie Autoinfiammatorie Sistemiche**

---

### **Definite**

Febbre Mediterranea Familiare (FMF)

Mevalonate Kinase Deficiency (MKD) o Iper IgD con febbre periodica (HIDS)

Artrite Piogenica sterile, pioderma gangrenoso, acne (PAPA)

Muckle-Wells syndrome (MWS)

Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

Neonatal-onset multi system inflammatory disease (NOMID)

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

Sindrome di Blau

NLRP12-associated periodic syndrome (NAPS12)

### **Possibili**

M. di Behçet

M. di Crohn

M. di Still

M. di Schnitzler

Gotta

---

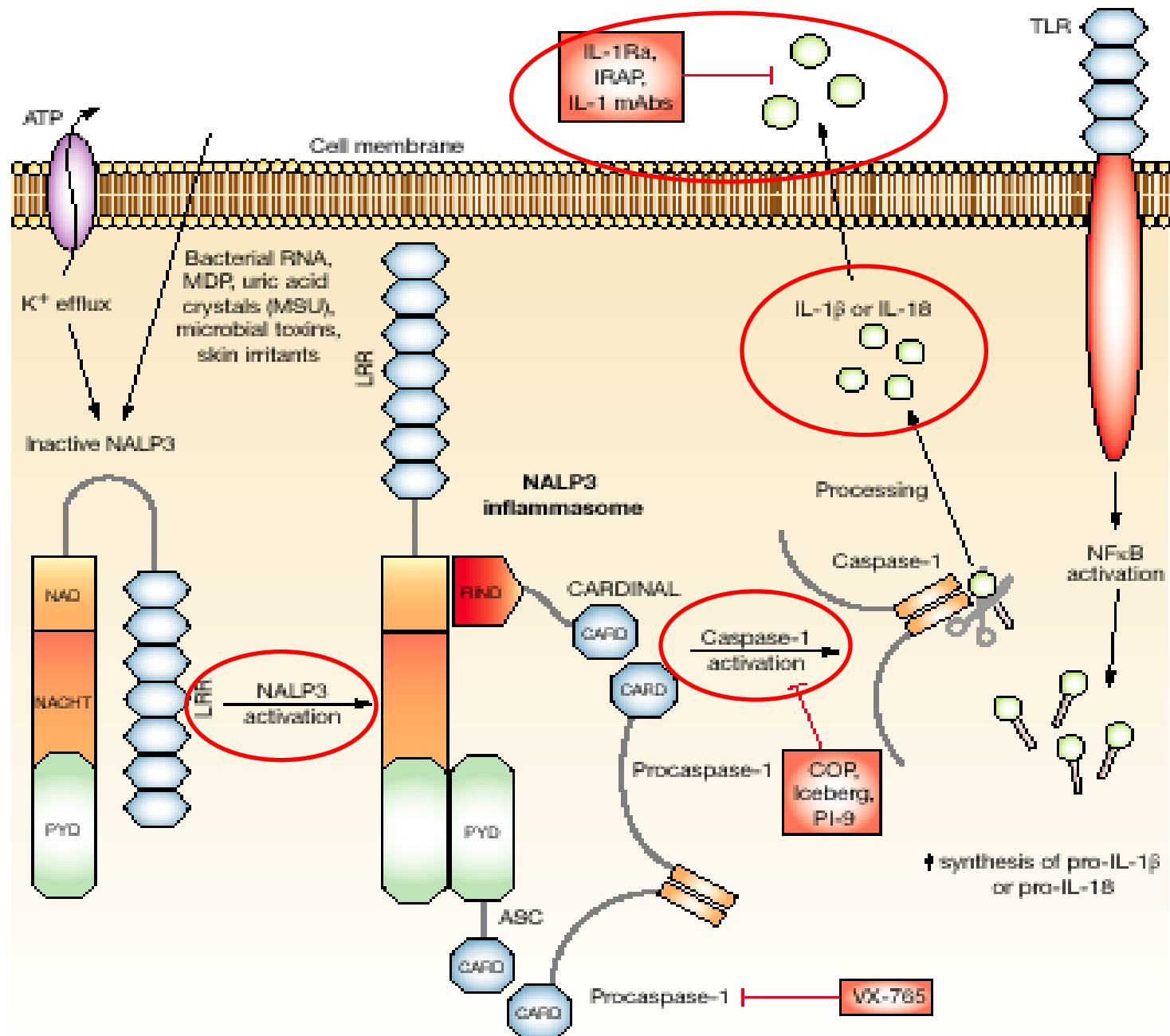
**CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)**

**Systemic Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis**

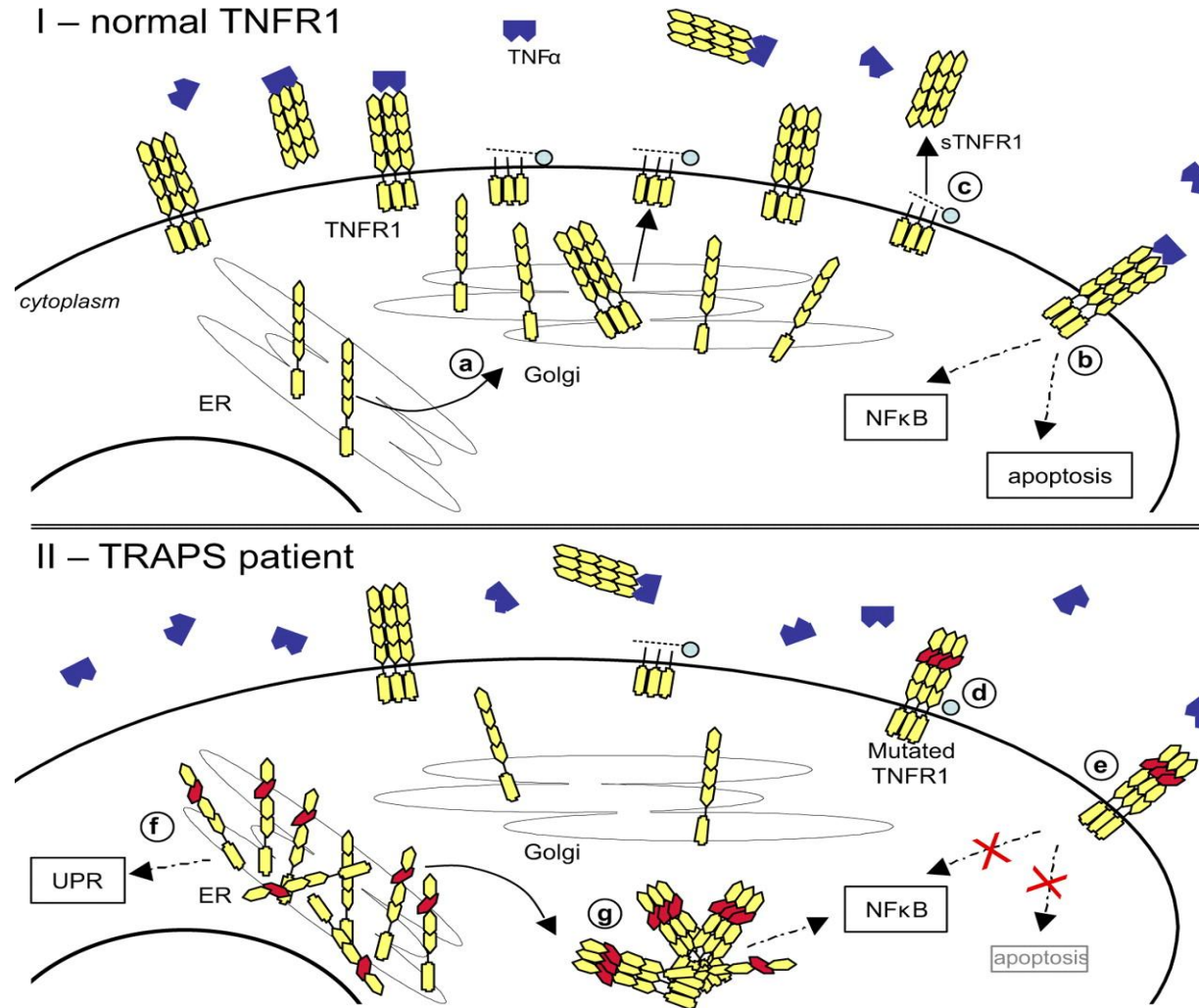
**Recurrent Pericarditis**

**PFAPA**

# Inflamosoma

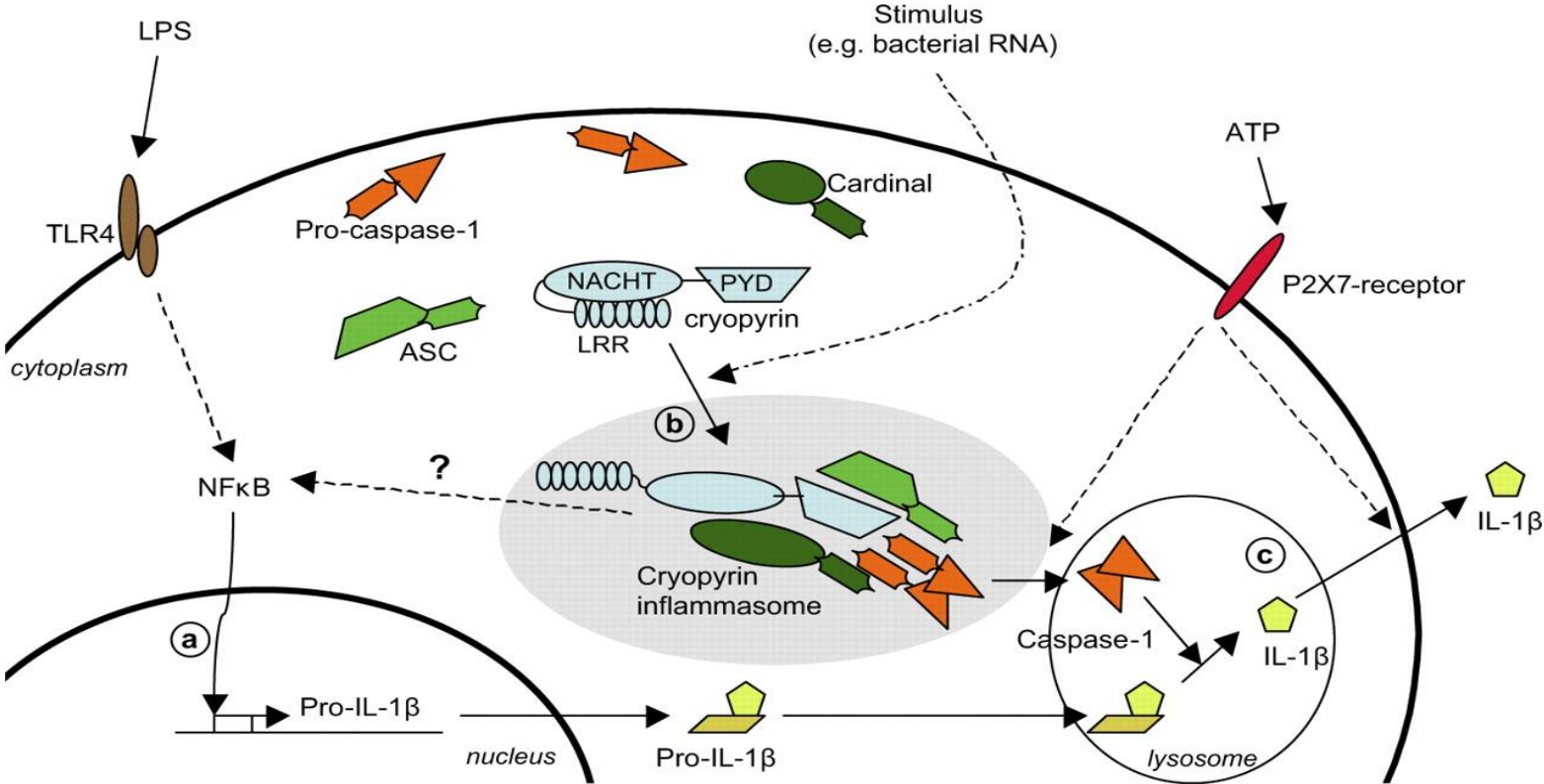


**Fig. 3. Tumor necrosis factor receptor type 1 (TNFR1) and TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)**



Simon, A. et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292: R86-R98 2007;  
doi:10.1152/ajpregu.00504.2006

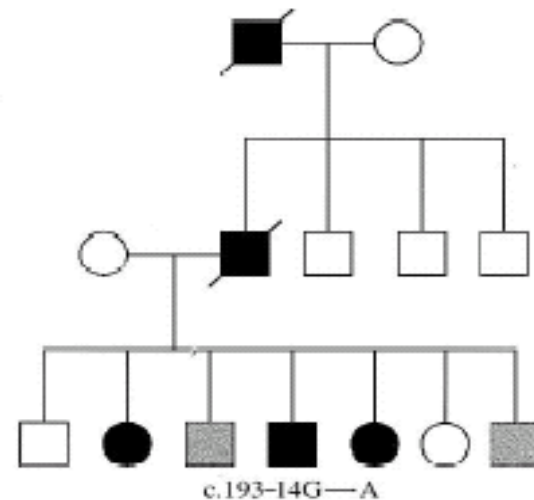
**Fig. 1. Synthesis and secretion of IL-1beta and formation of the cryopyrin inflammasome**



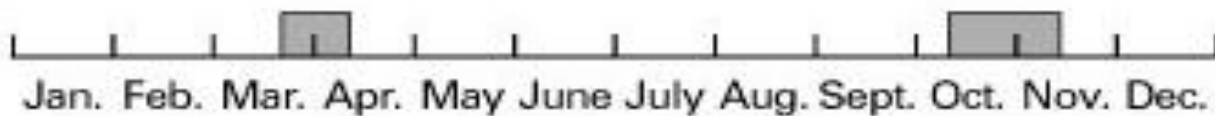
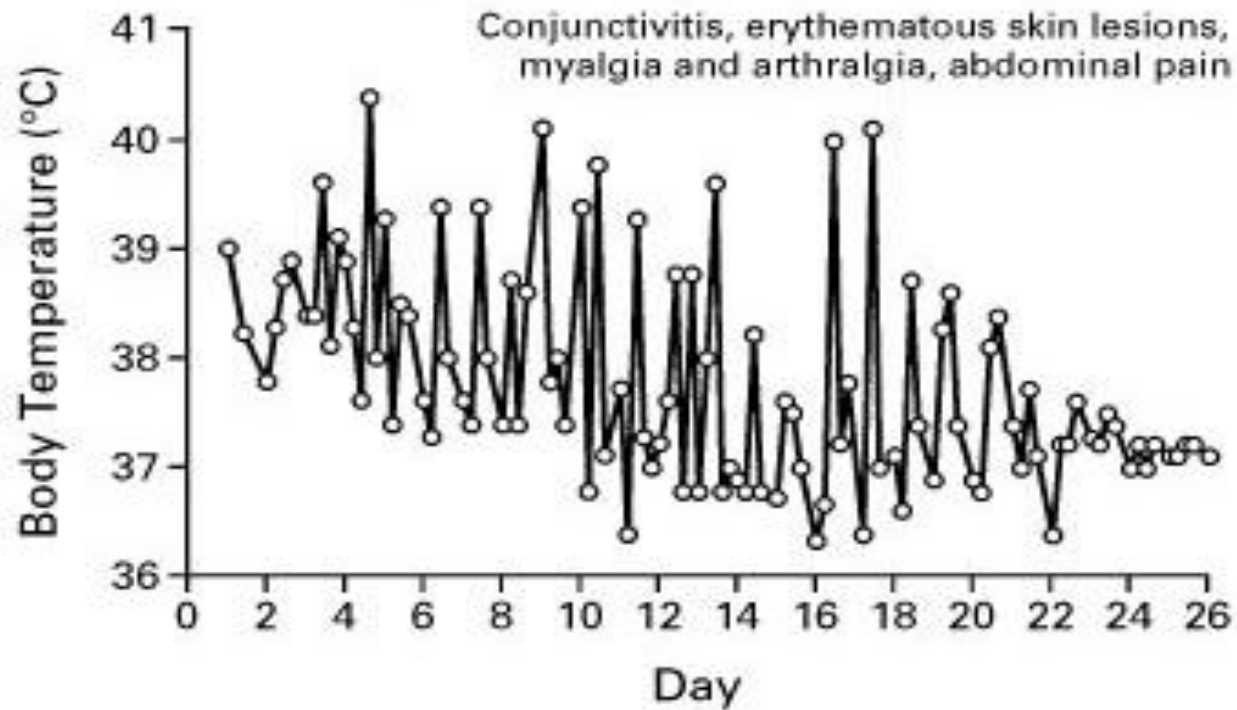
Simon, A. et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292: R86-R98 2007;  
doi:10.1152/ajpregu.00504.2006

# TRAPS

- ❑ Malattia genetica, autosomica dominante
- ❑ Incidenza sconosciuta; i primi casi furono riportati nella popolazione scozzese ed irlandese (1971); adesso è ubiquitaria



# Accesso Febbrile



# TRAPS: Sintomi associati

- Dolore addominale
- Algie toraciche
- Artralgia/artrite
- Dolore scrotale
- Fascite monocitica
- Mialgie

- Rash eritematoso
- Edema ed eritema periorbitario
- Congiuntivite, uveite
- Linfadenopatia
- Pleuriti/pericarditi
- Amiloidosi (14-25%)

# TRAPS: Diagnosi

**Laboratorio:** neutrofilia, piastrinosi;  
aumento VES PCR;  
possibile aumento IgD e IgA;  
diminuzione recettore solubile TNF;

**Complicanze:** amiloidosi (25 % non trattati).

**Diagnosi:**

- analisi genetica: mutazione del gene *TNFRSF1A*

# TRAPS: Terapia

- Efficacia dello steroide in corso di febbre: 1 mg/kg per 5-7 giorni, quindi lento tapering
- Terapia di fondo, nei non responder o corticodipendenti?
- Terapia biologica:
  - ❖ *anti IL-1 (anakinra e canakinumab)*
  - ❖ *anti TNF (etanercept) competitore recettoriale, ma perdita di efficacia nel tempo e scarsa compliance*
  - ❖ *anti IL-6 (tocilizumab) nei casi non responder: un solo caso pubblicato senza definizione di efficacia dopo i 6 mesi (Vaitla PM et al. Arth & Rheum 2011)*
- Reazione paradossa con anticorpi monoclonali anti-TNF (Infliximab)
- Mancata efficacia di colchicina ed immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina, talidomide e ciclofosfamide)

Gattorno M et al. Arth & Rheum, May 2008

Balua C et al. Arth & Rheum, May 2012

Gattorno M et al. Ann. Rheum Dis 2012

Cantarini et al Autoimm. Rev, 2012