

FEBBRI PERIODICHE

“Periodic fever enter the era of molecular diagnosis” (BMJ 2000;320:1091): un bel titolo per un argomento affascinante, proposto peraltro già un paio d’anni fa da “Medico e Bambino” per cercare di individuare una fisionomia comune a tutte le sindromi con febbre ricorrente e normalità intercritica.

“Medico e Bambino” riprende ora questo tema, riacciandosi a quel primo lavoro, in questo “Focus”; questo si snoda attorno a una ricerca condotta dai PdF del Friuli-Venezia Giulia sull’ultima, e la più modesta, tra le febbri ricorrenti iperimmuni, che è diventata rapidamente familiare ai pediatri, forse per il suo nome un po’ buffo di PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis). Il “Focus” si propone prima di tutto di realizzare una messa a punto su un argomento che non può non interessare anche i PdF (tanto da averli spinti a una ricerca, che si è rivelata anche fruttuosa); in aggiunta, ma non secondariamente, ritiene di poter dimostrare che la sindrome PFAPA è una sindrome non infrequente, con una incidenza di 0,4 casi/1000 bambini/anno (cioè almeno un caso per pediatra ogni 2-3 anni). Inoltre propone l’idea, eterodossa (ma stando ai fatti quasi incontrovertibile), che la sindrome delle tonsilliti ricorrenti (una sindrome dal nome banale, ma non ignobile e assolutamente non quotidiana) sia in sostanza identica alla PFAPA, e sia dunque da considerare tra le sindromi periodiche iperimmuni; che la tonsillite ricorrente, clinicamente identica - episodio per episodio - alla tonsillite da Adenovirus, e spesso associata alla presenza dell’Adenovirus, riconosca nell’Adenovirus l’agente eziologico o co-eziologico principale. Infine, cerca di cogliere elementi

comuni alle sindromi iperimmuni, ivi compresa la vecchia “focalità”. Per chiudere il cerchio, il “Focus” tende a mettere in evidenza che sia la PFAPA che la sua sorella minore (la tonsillite ricorrente, meno blasonata, ma forse sostanzialmente eguale), o anche la vecchia tonsillite foca-

le, rappresentano delle incursioni della anormalità (della ordinaria anormalità) nella normalità; la loro conoscenza ci aiuta, appunto, a capire quanto le manifestazioni di iperimmunità (e anche di autoimmunità) facciano parte del normale o almeno del quotidiano.

Sindromi febbrili periodiche in Pediatria

ALBERTO TOMMASINI, ELENA NERI

Clinica Pediatrica dell’Università di Trieste, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste

RECURRENT FEBRILE SYNDROMES IN CHILDHOOD

(Medico e Bambino 20, 225-229, 2001)

Key words

Recurrent febrile syndromes, Iper-IgD, Mediterranean fever, Cyclic neutropenia, PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)

Summary

A literature review is presented covering the recent advances regarding molecular bases and clinical features of recurrent febrile syndromes in childhood. These include hypoinmune (cyclic neutropenia, benign neutropenia) and hyperimmune (mediterranean fever, iper-IgD syndrome, TNFR-associated fever, PFAPA) forms. Cases of cyclic neutropenia, benign neutropenia, mediterranean fever, iper-IgD syndrome and PFAPA are reported.

Il capitolo delle febbri ricorrenti ha acquistato negli ultimissimi anni dignità e chiarezza per una serie di motivi tra loro correlati: la definizione clinica; l’individuazione dell’errore molecolare¹; l’individuazione del meccanismo patogenetico. In verità solo per una di queste forme, la sindrome con iper-IgD, il legame patogenetico tra il difetto individuato e la sindrome clinica è stato compreso compiutamente. In ogni caso l’esemplarità di questa malattia ha permesso, per analogia, di confermare l’ipotesi di una patogenesi iper-reattiva all’origine di tutte queste sindromi, definite anche sindromi auto-infiammatorie². Pochi anni fa, uno di noi ne aveva dato, sulle pa-

gine di *Medico e Bambino*³, una descrizione complessiva, anche sulla base di osservazioni personali, che cercava di mettere in evidenza gli aspetti differenziali, ma soprattutto gli aspetti comuni a queste sindromi (comprendendovi anche la sindrome delle tonsilliti ricorrenti, che in questo “Focus” verrà trattata a parte). Riteniamo opportuno riprendere in considerazione l’argomento, che nel frattempo si è venuto come ripulendo e chiarendo (anche per i contributi della medicina molecolare), non senza mantenere alcuni aspetti problematici che, come tali, sono ancora in grado di suscitare interrogativi e di produrre ipotesi di lavoro.

LA NEUTROPENIA CICLICA, LA NEUTROPENIA BENIGNA E LE FEBBRI RICORRENTI IPOIMMUNI

Le febbri ricorrenti hanno due basi eziopatogenetiche distinte, quelle da difetto di risposta (ipoimmuni) e quelle da iper-risposta (iperimmuni). Dedicheremo alle prime, in questa sede, pochi cenni, sebbene siano di grande interesse e di importanza essenziale (anche se troppo ovvia e sostanzialmente facile) per la diagnosi differenziale.

È naturale che ogni difetto dell'immunità, da importante (ad esempio SCID, nelle sue complesse varietà, agammaglobulinemia, ipogammaglobulinemia comune variabile, sindrome con iper-IgM, sindrome con iper-IgE) a lieve (deficit di IgA, neutropenia ciclica, neutropenia benigna dell'infanzia), può dar luogo a febbri ricorrenti.

In realtà, la caratteristica principale di queste malattie è data, più che dalla ricorrenza, dalla gravità dei singoli episodi, che non sono, in genere, tanto frequenti, anche perché sono così potenzialmente gravi da non permettere la guarigione e con questo la ricaduta.

Riconoscerle non è difficile: sulla base della clinica e di esami molto semplici (l'emocromo, con la ricerca della neutropenia o della linfopenia, e il dosaggio delle Ig) un forte orientamento diagnostico è quasi sempre possibile.

Fa eccezione, in questo senso, la **neutropenia ciclica**. La neutropenia ciclica è conosciuta come un'entità su base genetica, autosomica dominante. Il fatto che le osservazioni siano spesso sporadiche, e non di rado riconosciute in età adulta, fa ritenere che ne possa esistere una varierà acquisita, forse autoimmune. La sintomatologia periodica è costituita da febbre, adenopatia latero-cervicale o sistemica, spesso afte di dimensioni maggiori (*apha major*), orali o genitali. In questo caso bisogna andare in cerca della neutropenia, ripetendo l'esame più volte per almeno un mese, o meglio, cogliendola al momento della crisi. Quest'ultima è periodica, proprio in funzione della ciclicità della neutropenia (che scade per lo più ogni tre settimane, e che è probabilmente regolata da un bioritmo personale, forse non diversamente dalle altre forme periodiche), ed è, per lo stesso motivo, autolimitata⁴.

Antonia. *Il caso risale a quindici anni fa. È un caso inusuale, una neutropenia*

ciclica che sembra non soltanto geneticamente sporadica ma anche transitoria. Si tratta di una bambina HBS e HBE-positiva, con una istologia di epatite persistente, che, a partire dagli 8 anni di vita, ha cominciato a presentare episodi febbrili puntualmente ricorrenti, con arrossamento tonsillo-faringeo, con ingrossamento dei linfonodi latero-cervicali, a volte con piccole afte nel cavo orale, in singole occasioni con otite.

All'esordio di uno di questi episodi viene riscontrata una neutropenia (320 neutrofilii/mmc) che si esaurisce nel giro di 3-4 giorni prima della remissione dei segni clinici.

Nessuno dei genitori dimostrava una significativa ciclicità della conta leucocitaria. Si è riusciti a controllare le manifestazioni cliniche, e in parte la flessione dei neutrofilii, con brevi trattamenti periodici, anticipando la crisi neutropenica. Nel giro di 4 anni, il quadro, dopo la sieroconversione per HBE, si è risolto spontaneamente.

La **neutropenia benigna** dell'infanzia⁵ è una condizione verosimilmente autoimmune, che si esaurisce entro i primi anni di vita; risponde alle gammaglobuline, ma anche al fattore di crescita granulocitaria G-CSF; dà luogo a manifestazioni in genere non gravi (otiti) e così frequenti (spesso mensili) da dare l'idea di una ciclicità, che peraltro non è confermata dalla conta leucocitaria.

Giovanni. *Il caso risale a sette anni fa. In quell'anno, come talvolta accade, abbiamo osservato una piccola serie di bambini con problemi più o meno identici a quello che presentiamo. Si tratta di un lattante di 11 mesi, che nel giro di tre mesi presenta quattro importanti elevazioni febbrili, sempre con otite, sempre risolte con energici trattamenti antibiotici. La quinta volta viene ricoverato, e presenta una neutropenia che nei giorni e nelle settimane seguenti oscillerà tra 400 e 800 neutrofilii/mmc. Piastrine ed emazie sono su valori normali; l'esame del midollo dimostra un eccesso di elementi mieloidi immaturi (promielociti-mielociti) e un difetto di metamielociti. Un trattamento corticosteroido (prednisone, 2 mg/kg/10 gg) porta il numero dei neutrofilii poco al di sopra dei 1000/mmc. La somministrazione di IgG intravena (1 g/kg) corregge immediatamente la neutropenia, per poco più di una settimana. La neutropenia verrà poi controllata stabilmente con piccole dosi di GM-CSF.*

LA FEBBRE FAMILIARE MEDITERRANEA

La febbre familiare mediterranea (FMF) è la più tipica e la meno rara, in Italia, tra le sindromi periodiche iperimmuni. Come le altre sindromi di febbre ricorrente è caratterizzata da una elevazione dei segni di laboratorio della flogosi (neutrofilii, piastrine, VES, PCR) nel corso degli episodi acuti, e dalla rapida normalizzazione fuori crisi. Il suo marchio di fabbrica è la risposta alla colchicina^{6,7}.

La malattia è legata a un difetto del gene MEFV, locato nel braccio corto del cromosoma 16 (16p13), che codifica per un trascritto, una proteina (la pirinmanostrina), che si esprime solo a livello dei leucociti neutrofilii.

Il bersaglio è costituito dalle membrane sierose, specialmente quella peritoneale: uno studio su 476 bambini ha dimostrato nell'81% dolore addominale (peritonite), nel 41% toracico (pleurite), nel 42% articolare (sinovite), nel 12% relativo a mialgie, nel 4% allo scroto acuto (vaginalite), nel 3% sola febbre, sporadicamente episodi di iperbilirubinemia. È probabile che a varie espressioni della malattia corrispondano differenti mutazioni genetiche. La complicazione più severa e tipica è l'amiloidosi, che è associata significativamente con una delle 15 mutazioni finora descritte, Met 694 Val nell'esone 10⁸. Un'altra mutazione misenso è associata a una diversa varietà della FMF, associata a vasculite⁹.

Maurizio. *Il caso non è di nostra osservazione. È stato descritto come "Caso indimenticabile" da Giuseppe e Policarpo Tripodi (Medico e Bambino 1999;3:191-2), e lo riportiamo qui per il suo valore didattico. Dall'età di 4 mesi il bambino è soggetto a episodi febbrili, ciascuno della durata di 2-4 giorni, scansiti da 2-3 settimane di apiressia, dapprima accompagnati da artralgia o da franca artrite di ginocchio e/o caviglia (Wycillina), poi da dolori addominali (appendicectomia), poi anche da toraco-algie. Periodi di benessere, della durata di alcuni mesi, interrompevano occasionalmente queste serie di episodi, sui quali i corticosteroidi sono risultati sempre inefficaci, mentre i FANS, anche a piccole dosi (Diclofenac, 1/2 fiala), danno risultati immediati. La diagnosi, dopo più di un ricovero e di una consulenza, viene posta ex adjuvantibus, per la sua pronta scomparsa (accompagnata da un rifiorire delle condizioni generali, alquanto compromesse) in terapia con colchicina (1,5 mg/die per 1*

anno), per la sua ripresa alla sospensione della terapia, e per la sua definitiva remissione alla ripresa della colchicina.

Nonostante siano passati ormai diversi anni dalla sua scoperta, la funzione della pirinmarenostrina non è ancora nota. La patogenesi della sierosite (e della febbre) sembrerebbe legata alla insufficiente produzione di un inibitore della frazione C5a del complemento, con conseguente aumento della chemiotassi dei neutrofilo. Questo spiegherebbe l'azione elettiva della colchicina, farmaco attivo sul citoscheletro, e in grado di diminuire la motilità leucocitaria; il legame tra la pirinmarenostrina e l'inibitore della chemiotassi non è però noto; potrebbe trattarsi di un fattore recettoriale.

LA FEBBRE CICLICA AUTOSOMICA DOMINANTE

Quadri simili a quelli della FMF, ma con carattere dominante anziché recessivo¹⁰, sono stati descritti in soggetti non mediterranei (tedeschi, finlandesi, svedesi, scozzesi). In un largo albero genealogico di australiani di origine scozzese¹¹, il gene responsabile è stato mappato, come quello della FMF, sul braccio corto del cromosoma 12. L'errore genetico, per ora non meglio definito, è correlato a una sindrome caratterizzata da febbre ciclica ad alta ricorrenza (1-2 settimane), dolori addominali, orticaria, artrite, amiloidosi. Non risponde alla colchicina.

Un'altra sindrome simile, a ereditarietà dominante, la sindrome di Muckle-Wells¹², descritta nel 1962, con dolore addominale, artrite, orticaria, amiloidosi diffusa, a volte sordità sensoriale progressiva, è stata recentemente associata a un gene mappato sul cromosoma 1 (1q44).

LA SINDROME CON IPER-IgD (HIDS)

È una febbre periodica, caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre con linfoadenopatia, artralgia, addominalgia, rash¹³. Il suo marchio di fabbrica originale è l'elevato valore delle IgD (> 80 mg/dl), ma probabilmente si tratta di un epifenomeno: in effetti sono descritti casi con la sindrome (e con le relative anomalie metaboliche) senza iper-IgD. Anche il livello di IgA può essere, meno specificamente, ma spesso vistosamente,

aumentato. Il vero marchio di fabbrica, che verosimilmente racchiude anche il meccanismo patogenetico della malattia, è dato dall'eccesso di acido mevalonico nelle urine dei pazienti *soltanto* durante gli episodi. Questo difetto, a sua volta, dipende da una ridotta e/o instabile attività della mevalonato-kinasi, codificata dal gene MVK¹⁴. La mevalonato-kinasi catalizza la fosforilazione del mevalonato in 5-fosfomevalonato, ed è un enzima chiave nella sintesi degli isoprenoidi, che a loro volta rappresentano prodotti intermedi nella sintesi di sostanze, come gli steroli, coinvolte nella trasmissione di segnali, nel trasporto di elettroni e, più in particolare, nel controllo della febbre e della flogosi, con meccanismi differenti. Il deficit di mevalonato-kinasi che si osserva nei pazienti con HIDS è quantitativamente minore (sebbene sia attorno a 1-3/100 della norma) rispetto a quanto si osserva nella mevalonato-aciduria, in cui l'ipermevalonuria è costante e non episodica.

Ne abbiamo osservato un caso: una bambina che è stata da noi in due occasioni, ma che ha avuto ricoveri in diverse cliniche e reparti molto qualificati, italiani e stranieri. Lo descriviamo in maniera molto più sintetica di quanto non meriti, solo per dimostrarne la complessità e la gravità clinica (che mostra da sé come le febbri periodiche non si somiglino affatto tra di loro; e che tuttavia, per altro verso, abbiano molti elementi in comune).

Monica. È una bambina di 11 anni. Nel primo anno di vita ha importanti reazioni, anche con convulsioni febbrili, alle vaccinazioni. A 6 mesi febbre, vomito e diarrea; episodi che da allora recidivano ogni 15-20 gg. fino a oggi. Nei giorni che precedono gli episodi, lingua a carta geografica, edema palpebrale e, a volte, ai padiglioni auricolari, astenia, linfoadenopatia laterocervicale e inguinale; poi insorge la febbre, a volte fino a quasi 42°, artralgie importanti con dolore e distensione addominale, chiusura dell'alvo o diarrea, eritema, in singoli episodi di vasculite tipo Schoenlein-Henoch. In un singolo episodio documentata paralisi intestinale con livelli, e con versamento addominale e pleurico. Risoluzione spontanea degli episodi, con paracetamolo o con piccole dosi di corticosteroidi. Durante gli episodi, movimento anche importante dei reattanti della fase acuta ma senza aumento delle piastrine, che anzi restano nella bassa norma. Artralgie importanti.

Vengono eseguiti tutti gli esami im-

munologici immaginabili, dagli immunocomplessi alle più sofisticate determinazioni delle sottopopolazioni linfocitarie al dosaggio delle Ig, che risultano nell'alta norma, specie per le IgA (500 mg/dl). Nel 1998, presso la Clinica Pediatrica "De Marchi" di Milano, viene fatto un dosaggio delle IgD che mostra un valore altissimo, e successivamente un dosaggio dell'acido mevalonico nelle urine, in crisi, che conferma la diagnosi.

Prima di allora subisce ripetute gastro-duodeno e/o colonscopie con risultati mai negativi, ma aspecifici, con negatività per la ricerca dell'amiloide (duodenite cronica attiva, colite aspecifica, oppure fibrosi della sottomucosa, oppure colite aspecifica, oppure colite idiopatica, oppure linfangectasie, con infiltrati linfocitari negli strati profondi, oppure singoli). L'indice lattulosio/mannitolo è in una occasione lievemente alterato (0,031). La scintigrafia con leucociti marcati rivela ipercaptazione digiunale, al retto e al sigma, di moderata intensità. La TAC addominale mostra splenomegalia, colata adenopatia periaortica (singoli elementi non superano il centimetro), ma con formazione di ammassi del diametro di 3,5 cm circa. Un singolo breath H₂ test è risultato positivo per contaminazione.

Nessuna terapia antibiotica e decontaminante, anche protratta, è mai stata utile. A 8 anni di età, in trattamento con metronidazolo, vancomicina, ciprofloxacina e naproxene, ha una remissione di 45 giorni; ripresa dopo interruzione e non più riottenuta, malgrado la ripresa della terapia. Un tentativo di terapia con colchicina fallisce. Una dieta senza glutine, iniziata per prova, senza evidenza sierologica o biotica di celiachia (se non una singola positività, non confermata per anticorpi anti-transglutaminasi umana), sembra aver ridotto la frequenza degli episodi. Il trattamento con steroidi in monodose, dato all'inizio degli episodi, li fa abortire, ma purtroppo riavvicina le crisi. Una tonsillectomia sembra allontanare queste ultime, senza però concludere il quadro. La crescita staturale è molto buona, quella ponderale meno.

LA FEBBRE IBERNIANA, O IRLANDESE, O FEBBRE PERIODICA TNFr-ASSOCIATA

È una condizione eccezionale, autosomica dominante, descritta prima in Irlanda e poi anche in Scozia, caratterizzata da eruzioni cutanee, mialgie e artrite; è ricorrente più che periodica¹⁵.

L'errore genetico riguarda un gene autosomico dominante locato sul cromosoma 12 (12p13), che codifica per il recettore del TNF. Sei mutazioni mis-senso ne sono state finora individuate¹⁵. Ne deriva una diminuzione della sua forma solubile, che blocca l'effetto della relativa citochina, impedendole di legarsi alla forma di membrana; quest'ultima, che è il recettore effettivo, è invece aumentata, e da questo sbilanciamento derivano le manifestazioni febbrili e flogistiche della malattia.

LA PFAPA, O SINDROME DI MARSHALL

Venti anni fa Marshall¹⁶ ha descritto per la prima volta, in 16 bambini, una febbre periodica accompagnata da tonsillite (9 casi) e/o stomatite aftosa (9 casi), adenopatia laterocervicale, senza alcun marker biologico particolare; successivamente è stato proposto per questa sindrome l'acronimo PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*). La segnalazione di Marshall e collaboratori non ha avuto grande eco nella letteratura internazionale, fino al 1999, anno in cui è diventata improvvisamente famosa a seguito di un lavoro collaborativo statunitense che raccoglieva 22 casi¹⁷, e della pubblicazione dell'insieme dei casi raccolti nel registro della malattia da Edwards¹⁸. I criteri di ammissione sono:

- debutto nell'infanzia (prima dei 5 anni di età);
- febbre ricorrente > 38°;
- associazione di tonsillite e/o stomatite aftosa e/o adenopatia laterocervicale;
- assenza di segni a carico dell'albero respiratorio;
- movimento significativo degli indici di flogosi nel corso dell'episodio acuto;
- normalità clinica e di laboratorio nei periodi intervallari;
- esclusione di una neutropenia ciclica o di altra malattia definita, infettiva o infiammatoria, responsabile di febbre ciclica.

Le afte sono di tipo micro (*aphtha minor*) e si differenziano sia da quelle della neutropenia ciclica sia da quelle della sindrome di Behçet. Possono facilmente finire per essere trascurate, o quanto meno considerate epifenomeniche, sicché spesso non vengono registrate. A parte le afte, comunque non obbligatorie, il quadro non è diverso da quello di una comune tonsillite ricorrente, se non forse per la risposta ai corticosteroidi. Tuttavia, nella nostra esperienza, anche

nella tonsillite da Adenovirus la singola dose di corticosteroidi interrompe l'episodio acuto¹⁹.

La periodicità degli episodi febbrili è variabile, ma è abbastanza costante in ogni singolo paziente. L'intervallo medio tra gli episodi è di 28 giorni, ma in realtà gli intervalli possono essere più brevi (15 giorni) o più lunghi (30-44 giorni), eccezionalmente superiori ai 2 mesi. La malattia ha alcune caratteristiche abbastanza peculiari: l'efficacia della tonsillectomia, che interrompe i cicli; l'efficacia di una singola dose di corticosteroidi sul singolo episodio (pronta interruzione della febbre); l'efficacia preventiva della cimetidina somministrata per molti mesi. L'effetto della tonsillectomia e quello della singola dose di corticosteroidi si evincono con molta evidenza dai lavori collaborativi israeliani; l'efficacia della cimetidina è stata dimostrata per la prima volta da Feder²⁰ nel 1992 su tre bambini con sindrome di Marshall, e riproposto recentemente da Pillet e collaboratori²¹.

La cimetidina è un immunomodulatore che inibisce i T-suppressori, bloccando i recettori istaminici H2; inoltre inibisce l'effetto positivo dell'istamina sulla produzione di IL-12 e quello negativo sulla produzione di IL-10. L'efficacia delle singole dosi di corticosteroidi si mantiene a ogni episodio, e può farlo abortire; alcune segnalazioni, peraltro, suggeriscono che il trattamento corticosteroidico dell'episodio singolo possa comportare un riavvicinamento del successivo episodio ciclico.

Per la PFAPA non si riconoscono né familiarità né errore molecolare, ed è possibile, malgrado si tratti di un quadro abbastanza costante e ripetitivo, che possa essere suddiviso in più varietà. Orientativamente va collocato tra le sindromi iperimmuni, o con iper-risposta (anche l'efficacia della terapia corticosteroidica, con cimetidina, e la stessa tonsillectomia lo suggeriscono).

In effetti, anche in alcuni dei nostri casi - che riteniamo di poter classificare come PFAPA, quanto meno nell'insufficiente definizione della sindrome - abbiamo potuto osservare alcune manifestazioni definibili come tali (microematuria con proteinuria ricorrente, artrite ricorrente, addominalgia con modesta ipercaptazione di leucociti marcati all'intestino, positività per ANCA o per SMA). Li presentiamo per sottolineare la complessità e la sfaccettatura immuno-clinica di questa forma complessa, e nello stesso tempo la loro benignità.

Angie. È una bambina di 2 anni. Ogni mese, da un anno, presenta febbre elevata, vomito, eruzione maculosa al volto e all'addome e, almeno negli ultimi episodi, tonsillite con adenopatia satellite, marcato incremento degli indici di flogosi con neutrofilia (11.000/mmc), proteinuria (300-1000 mg/dl), microematuria glomerulare (10/mmc), leucocituria (60/mmc), chetonuria. IgG 618 mg/100 ml, IgA 28 mg/dl. Da un anno, la crescita è ferma (la bambina è al 75° centile di statura e al 3° di peso). La tonsillectomia interrompe gli episodi, compresa la microematuria.

Maura. È una bambina di 5 anni. Dai 3 mesi di vita ha episodi febbrili, non strettamente periodici ma ad alta ricorrenza, più o meno mensile. Ha un alto livello di IgG (2200 mg/ml), positività per ANCA (++++), un rapporto CD4/CD8 < 1. Tre mesi prima del ricovero è stata sottoposta ad appendicectomia (intensa flogosi locale, essudato) per un quadro concomitante di dolore addominale.

Arriva alla nostra osservazione con febbre, tonsillite ipertrofica, adenopatia latero-cervicale, VES 100, PCR 9,09 mg/dl, IgA 435 mg/ml; IgG 1873 mg/ml, IgD 134 mg/ml (vn < 80 mg/l). Test di Coombs indiretto positivo; anticorpi anti-muscolo liscio, SMA positivi.

La bambina si sfebbrisce con monodose di corticosteroidi (prednisona 1 mg/kg). Gli episodi successivi sono trattati con lo stesso schema, che li fa regolarmente abortire.

Nicola. È un bambino di 6 anni. Da due anni e mezzo presenta episodi di febbre ogni 15 giorni, con febbre oltre i 40°, tonsillite, adenite satellite e, in alcune occasioni, afte endorali. In acuzie la VES è elevata (da 40 a 100). Da circa un anno presenta, in febbre, e negli ultimi due episodi, dolori addominali. Un mese fa, artritiche alla caviglia, senza febbre. Esame feci negativo, test di permeabilità intestinale a lattulosio/mannitolo, normale. Viene ricoverato, in febbre, con indici di flogosi aumentati (VES 48, PCR 3,5 mg/dl, N 5500/mmc; piastrine 228.000). Visita oculistica, negativa.

L'immunoscintigrafia rivela una modesta captazione ileo-colica, più lieve ma non diversamente da quanto si osserva nel m. di Crohn. Somministriamo corticosteroidi nella dose-equivalente di prednisona, pari a 2 mg/kg; efficace.

Anche negli episodi seguenti questo schema terapeutico "di contenimento" si mostrerà efficace.

Marco. Il bambino ha 5 anni; è malato da due anni e mezzo; ogni mese presenta un rialzo febbrile importante, con mal di gola, dolori addominali, cefalea, aumento degli indici di flogosi. Gli episodi durano 7 giorni; dal 4° giorno di febbre, viene di solito iniziata una terapia antibiotica, senza evidenza di risultati.

All'atto del ricovero, senza febbre, presenta ipertrofia tonsillare, con IgG 979, IgM 97, IgA 205, IgD 68 mg%ml. Indici di flogosi normali. Lieve aumento degli SMA. Il rapporto di assorbimento lattulosio/mannitolo è modestamente alterato (0,036). La scintigrafia intestinale con leucociti mostra una modesta captazione ileo-colica. Non ci sembra ci siano elementi per un sospetto di malattia infiammatoria cronica dell'intestino (MICI). Le molte analogie con la PFAPA ci inducono a suggerire un trattamento di 2-3 giorni con corticosteroidi dopo i primi giorni di febbre. Ci verrà riferito che il trattamento ha avuto successo.

Martino. Ha 5 anni; dai 2 anni di età presenta tonsilliti iperfebrili, circa trisettimanali, con adenopatia laterocervicale, che si erano poi complicati, ogni volta con episodi artritici, risolti con brevi trattamenti antiflogistici. Gli ultimi episodi erano stati fatti abortire con monodose di cortisone. Normalità degli esami di laboratorio, fuori crisi; franca positività, leucocitosi neutrofila e piastrinosi, in crisi. Ricerca di SBA sempre negativa. Il padre e il fratello hanno avuto, da piccoli, una storia simile, risoltasi con l'età.

Due anni fa è stato tonsillectomizzato. Nel tessuto tonsillare, coltura positiva per Adenovirus.

Malgrado la tonsillectomia, gli episodi, e la loro complicità artritica, si sono mantenuti un po' meno frequenti (4-5 settimane). La crescita è ottimale; gli indici di flogosi fuori malattia sono sempre normalissimi.

Si tratta di cinque casi, alcuni dei quali già descritti in un precedente lavoro³, che potrebbero essere definiti come semplici tonsilliti ricorrenti SBA-negative, ma che hanno anche tutte le caratteristiche necessarie e sufficienti per essere attribuiti alla sindrome della PFAPA.

Due si sono risolti con la tonsillectomia; tre sono stati trattati medicalmente con monodose di corticosteroidi; tre hanno presentato manifestazioni "focali" (rispettivamente microematuria ricorrente o artrite in coincidenza con gli episodi febbrili); due di questi hanno mostrato segni di laboratorio di autoimmunità (Coombs, ANCA, SMA); due altri hanno mostrato segni, sia pure non specifici, di interessamento addominale (DAR, scintigrafia addominale con leucociti marcati).

Tutto questo ci indica che effettivamente la sindrome PFAPA è da considerare una malattia con iper-risposta immune, non limitata al tessuto linfatico tonsillare (che peraltro è al centro del quadro, come dimostra l'efficacia della sua ablazione), ma anche che interessa altre sedi linfatiche (ghiandolari, intestinali), e che è altresì in grado di produrre effetti (immunomediati) a distanza (renale, articolare).

Tutto questo ci indica che effettivamente la sindrome PFAPA è da considerare una malattia con iper-risposta immune, non limitata al tessuto linfatico tonsillare (che peraltro è al centro del quadro, come dimostra l'efficacia della sua ablazione), ma anche che interessa altre sedi linfatiche (ghiandolari, intestinali), e che è altresì in grado di produrre effetti (immunomediati) a distanza (renale, articolare).

Bibliografia

1. Drenth JPH, van der Meer JWM. Periodic fever enter the era of molecular diagnosis. *BMJ* 2000;320:1091.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Gabon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 155 Da TNFR1 define a family of dominantly inherited in autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133.
3. Tommasini A, Lepore L. Febbri ricorrenti con alti indici di flogosi (e risposta a monodose di cortisone). *Medico e Bambino* 1999; 18:506.
4. Bachner RL, Miller DR. Cyclic neutropenia. In: *Blood Diseases of infancy and childhood*. VII edizione, Mosby ed, 1955: 563.
5. Bachner RL, Miller DR. Autoimmune neutropenia. In: *Blood Diseases of infancy and childhood*. VII edizione, Mosby ed, 1955:572.
6. Ben Chetrit E, Lary M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;357:661.
7. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Human Mol Genet* 1998;7: 1981.
8. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial mediterranean fever: evidence for an association between Met694 Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287.
9. Tekin M, Yalcinkala F, Tilmen N, et al. Clinical laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89:177.
10. Mache CJ, Gorlup U, Fische-Godhisian N, et al. Autosomal dominant familial mediterranean fever-like syndrome. *Europ J Pediatr* 1996;155:787.
11. Mulley J, Saar K, Hewitt G, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:884.
12. Cuissert L, Drenth JP, Berthelot JM, et al. Genotype linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Amer J Hum Genet* 1999;105:9.
13. Drenth PHJ, Haagsma GI, van der Meer JWM and the International IgD Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994;73:133.
14. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175.
15. McDermott EM, Ogunkolade BW, McDermott EM, et al. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13. *Amer J Hum Genet* 1998;62:1446.
16. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 110:43.
17. Padesh S, Breznjak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome. Clinical characteristic and outcome. *J Pediatr* 1999;35:98.
18. Thomas KT, Feder HM jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15.
19. Panizon F. Effetto della singola dose di corticosteroidi sulla febbre nella tonsillite da Adenovirus. *Medico e Bambino* 2001;20:259.
20. Feder HM jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:36.
21. Pillat P, Ansoberlo S, Carrère A, et al. (P)FAPA syndrome: intérêt de la cimétidine. *Arch Pediatr* 2000;7:54.

III CORSO DI FORMAZIONE PER OPERATORI CON RESPONSABILITÀ DIRIGENZIALI NEI SERVIZI DI SALUTE PER LA DONNA E IL BAMBINO

Obiettivo del corso è l'acquisizione di competenze nei seguenti ambiti:

Linee guida e raccomandazioni esistenti (I modulo, 5-8 novembre 2001)

Obiettivi e contenuti tecnici (II modulo, 26-29 novembre 2001)

Valutazione, promozione della qualità, formazione (III modulo, 17-20 dicembre 2001)

Il corso si propone inoltre di favorire le conoscenze e il confronto, anche informale, tra quanti operano nel campo dei servizi di salute per la donna e il bambino.

Il corso si terrà a Trieste; il numero massimo di partecipanti è 24. Il termine per le iscrizioni è il 30 settembre 2001.

Per informazioni rivolgersi a:

Centro per la Salute del Bambino/ONLUS, via dei Burlo 1, 34100 Trieste. Telefono: 0403220447; fax 040 3224842; e-mail: csb.trieste@iol.it

La tonsillite ricorrente e la tonsillite focale: una rivisitazione

PIERLANFRANCO D'AGARO, FRANCO PANIZON, ALESSANDRO VENTURA, ELISABETTA ZOCCONI
Istituto di Igiene, Clinica Pediatrica, UO di ORL Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

FOCAL AND RECURRENT PHARYNGITIS: A REVIEW
(*Medico e Bambino* 20, 231-234, 2001)

Key words

Recurrent pharyngitis, Adenovirus, FPAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)

Summary

20 cases of recurrent pharyngitis, among whom 9 have undergone tonsillectomy, are compared with 9 cases of tonsillar hypertrophy, all of whom had undergone surgery. Adenovirus etiology was confirmed in 8 out of 14 cases belonging to the first group in whom appropriate laboratory examinations could be performed, and in 1 out of 9 cases of the second group. Based on these findings and on a literature review an auto-inflammatory hypothesis of recurrent pharyngitis is proposed. Adenovirus, and EBV in older children could be the sensitising agent. The Authors suggest that recurrent pharyngitis, when criteria of cyclicity, abnormality of inflammatory markers and intercritical normality are satisfied, may not be differentiated from FPAPA syndrome.

La tonsillite ricorrente (TR) è usualmente considerata una delle tante manifestazioni della sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti (*Recurrent Respiratory Infection syndrome* o RRI): URI indifferenziata, sinusite o sinu-bronchite ricorrente, otite ricorrente, bronchite asmatica, crup ricorrente. In realtà, per ciascuna di queste condizioni, eccetto forse per la tonsillite, è possibile riconoscere o immaginare una specifica, particolare, condizione anatomica o di terreno predisponente: un difetto di pervietà o di utilizzo delle vie aeree superiori per la sinusite (allergia nasale, o ipertrofia adenoidea, o morso anomalo, o suzione infantile), le stesse condizioni, associate a incompetenza dell'ostio tubarico nelle otiti ricorrenti, a iper-reattività bronchiale nelle bronchiti asmatiche, a iper-reattività laringea (spesso associata a iper-reattività bronchiale) nel crup ricorrente.

Per la TR le cose sono forse un po' più complicate. È però quasi automatico pensare a qualche peculiarità (difetto di difesa? eccesso di risposta? entrambe le condizioni?) del tessuto linfatico che costituisce la tonsilla; e questo sia per il fatto banale che il tessuto linfatico è per definizione il mediatore della risposta immune, sia per la frequente concomi-

tante ipertrofia dell'organo. La stessa struttura della tonsilla, che ne fa un organo dell'immunità, spiega facilmente anche le complicanze immunomediate a distanza ("malattie focali").

In realtà, mentre le altre manifestazioni della RRI sono di osservazione molto comune e di interpretazione molto facile, le TR, se diamo al termine un significato restrittivo (iperemia, ipertrofia, eventuale essudato tonsillare con interessamento linfonodale satellite, assenza di significativo coinvolgimento della mucosa respiratoria extra-tonsillare), erano probabilmente comuni una volta, ma sono oggi alquanto più rare.

EZIOLOGIA DELLE TONSILLITI RICORRENTI

Per comune consenso, gli agenti infettivi responsabili della tonsillite propriamente detta sono tre: lo streptococco beta-emolitico, il virus di Epstein-Barr (EBV) e l'Adenovirus. I tre agenti infettivi danno luogo a quadri clinici e di laboratorio sufficientemente diversi per permetterne il riconoscimento anche al di là dell'isolamento o della risposta sierologica:

□ La tonsillite streptococcica è la più di-

screta; dà spesso iperemia, faringodinia, interessamento dolorabile linfonodale, ma difficilmente dà (oggi) le manifestazioni descritte tradizionalmente, dal color bistecca all'essudato, alle petecchie peritonsillari; risponde di regola prontamente ai beta-lattamici e determina un movimento discreto dei reattanti della fase acuta (neutrofili, VES, PCR).

□ La tonsillite da EBV, che nel bambino piccolo può decorrere in maniera quasi subclinica, dà luogo, nel bambino grandicello o nell'adolescente, a una tonsillite con essudato pseudomembranoso, con importante reazione linfonodale; non risponde ai beta-lattamici, dà una linfocitosi assoluta con presenza di anticorpi eterofili.

□ La tonsillite da Adenovirus, infine, che colpisce prevalentemente bambini sotto i 5 anni, dà luogo a una tonsillite ipertrofica-iperemica, spesso con essudato follicolare trasparente, con importante adenopatia satellite, e accentuato movimento dei reattanti della fase acuta; non risponde agli antibiotici.

Questi agenti responsabili della tonsillite acuta lo sono anche delle TR? E, complementariamente, altri agenti infettivi possono avere un ruolo causale o concausale?

Un vecchio lavoro di Sprinkles¹ dà una risposta "storicizzata" al quesito, sostenendo che l'eziologia, e forse la patogenesi, delle TR si è modificata nel tempo. Prima del 1923 la microflora della TR era quasi uniformemente costituita dallo streptococco piogene. Nel 1944, invece, non più del 50% dei casi era sostenuto da questo germe. E nel 1974 la curva di questi riscontri era ancora in discesa. Si era già fatto evidente allora il riscontro di Adenovirus "dormienti" nelle TR, ed erano state altresì presentate evidenze di un ruolo "sensibilizzante" dell'infezione da EBV.

In un caso, descritto di recente, una febbre periodica con adenopatia generalizzata è stata fondatamente attribuita al riaccendersi periodico di una infezione da EBV "non domata"².

In realtà bisogna dire che lo streptococco beta-emolitico³ si isola più spesso nelle tonsille dei soggetti con TR (46,8%) che nei soggetti con tonsillopatia ipertrofica semplice (TIS) (10%), ma questa differenza si rileva anche per altri patogeni, come vedremo più avanti (si tratta beninteso di isolamento nei periodi intercritici, o nelle tonsille tolte chirurgicamente).

Lo streptococco più frequentemente isolato nelle TR è quello di gruppo A,

(SBA, 23,4%), più raramente di gruppo C (12%), più raramente ancora di altri gruppi. La capacità dello streptococco A di trovarsi come "dormiente" nelle tonsille, al di fuori delle tonsilliti acute, sembra dimostratamente attribuibile alla capacità di un singolo ceppo, genomicamente individuato, di entrare nella cellula epiteliale, trasformandosi in germe intracellulare⁴. È possibile che lo SBA intracellulare giochi un suo ruolo nella patogenesi delle TR, se è vero che in una parte dei casi il trattamento protratto con fenossimetilpenicillina+metronidazolo protegge dalle ricadute⁵. Dobbiamo però dire che questo non corrisponde alla nostra esperienza: nella nostra Regione la TR non risulta quasi mai associata allo SBA, né risulta sensibile al trattamento penicillinico.

In ogni modo, così come per lo SBA, anche per tutti i comuni patogeni, come il pneumococco, l'emofilo, lo stafilococco aureo, si è osservata una colonizzazione significativa nella TR, fenomeno che recede dopo tonsillectomia^{1,3,6}. Questo è vero anche per un altro patogeno intracellulare, il *Mycoplasma hominis*⁷, che si ritrova 10 volte di più nelle TR che nelle TIS (34% versus 3,7%).

Sprinkles¹, sulla base delle sue osservazioni e di quelle di altri, suggerisce che le TR siano dovute a una interazione virus-batteri, nel senso che la presenza di virus "dormienti", come EBV e Adenovirus, possa modificare di per sé la capacità di risposta agli agenti infettivi della tonsilla e/o che batteri di prove-

nienza esogena possano riattivare i virus dormienti (o la risposta flogistica del tessuto tonsillare nei loro riguardi).

Dall'altra parte si è visto in bambini e adulti che effettivamente i linfociti tonsillari delle TR producono più spesso anticorpi anti-Adenovirus e anti-RSV che non i soggetti con TIS (rispettivamente 68% e 36,8% contro 27% e 18%); che hanno più frequentemente anticorpi anti-EBV-VCA a titolo > 1/160 (60% contro 30%), che hanno più frequentemente linfociti EBNA positivi (23,8% contro 14,3%).

Yamanaka⁸ ne ha derivato l'ipotesi, non dissimile da quella di Sprinkles, secondo la quale le TR sarebbero sostenute da una interazione virus-batteri, nel senso che la riattivazione di virus dormienti (specificamente Adenovirus secondo Sprinkles, ed EBV secondo Yamanaka) potrebbe deprimere la risposta immune tonsillare e produrre una tonsillite batterica (o comunque una pullulazione di batteri patogeni), cioè indurre direttamente una flogosi virus-indotta (Figura 1).

Alternativamente, come abbiamo visto, e come possiamo pensare, l'eccesso di patogeni potrebbe essere semplicemente considerato il marker di un difetto locale di difese che facilita la periodica riaccensione virale, cioè lo stimolo diretto per quest'ultima (Figura 2).

In ogni caso la TR dovrebbe essere considerata l'espressione di un gioco a tre fra la flora batterica patogena della tonsilla, un virus "dormiente" (verosi-

milmente l'Adenovirus nel bambino sotto i 5 anni; verosimilmente lo EBV nel bambino più grandicello e nell'adulto) e il complesso organo-immunitario che è la tonsilla.

A una conclusione simile erano arrivati anche Mendoza e Panizon⁹ dimostrando, in uno studio retrospettivo su TR non streptococciche, la presenza di Adenovirus nelle tonsille in 6 sui 7 casi in cui era stato ricercato.

In un confronto tra 14 bambini con TR (di cui 9 tonsillectomizzati) e 10 bambini con TIS (tutti tonsillectomizzati), abbiamo potuto individuare l'Adenovirus nei bambini con TR in 3/5 bambini studiati in corso di malattia (tampone) e in 5/9 bambini studiati dopo la tonsillectomia (coltura di espianto); in totale 8/14; nei bambini con TIS, tutti studiati dopo tonsillectomia, la presenza di Adenovirus è stata invece riscontrata in un solo caso, 1/9 (Figura 3).

In sostanza tutti i dati personali e della letteratura che abbiamo potuto raccogliere depongono in favore dell'ipotesi di Sprinkles (o di Yamanaka), che suggerisce un ruolo determinante per la TR nella presenza di un virus "dormiente" (Adenovirus o EBV).

CITO-IMMUNO-ISTOLOGIA DELLE TONSILLITI RICORRENTI E FOCALI

Alcuni studi, per lo più non recenti, hanno cercato di individuare le caratteristiche peculiari della TR. Maeda e col-

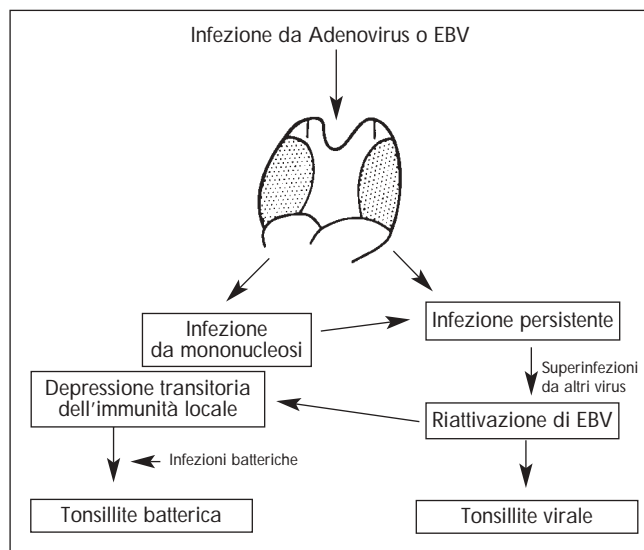


Figura 1. Ipotesi di Yamanaka sul ruolo della infezione da EBV e della sua interazione con virus e batteri nella patogenesi della tonsillite ricorrente.

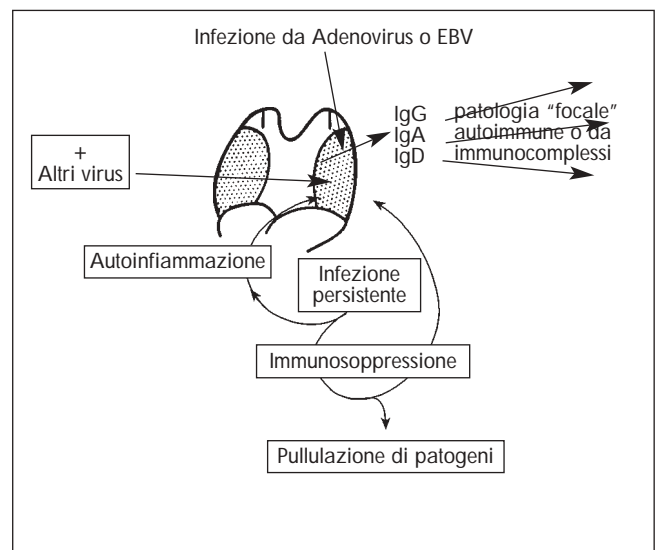


Figura 2. Ipotesi attuale sul ruolo della infezione tonsillare cronica da Adenovirus (o da EBV) e della sua interazione con virus e batteri nella patogenesi della PFAPA e della tonsillite "focale".

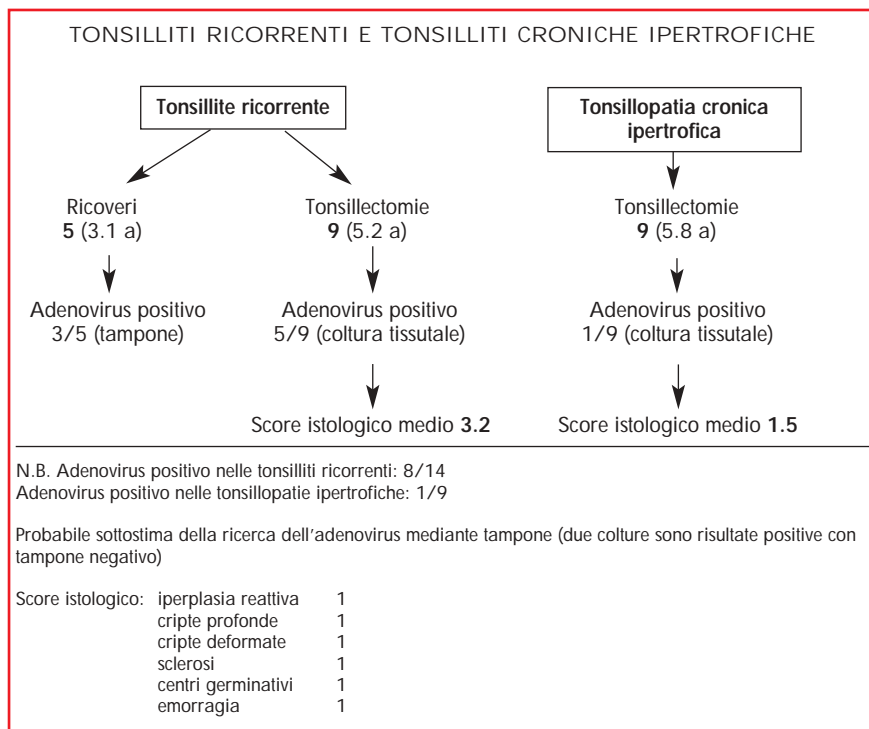


Figura 3. Casi di tonsillite (ricorrente o cronica ipertrofica) ricoverati negli anni 1995 - 1998 all'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste (Clinica Pediatrica e UO di ORL).

laboratori^{10,11} hanno trovato che le TR presentano un eccesso di centri germinativi sclerotici rispetto alle TIS (15% > 0%); un eccesso di cellule epiteliali specializzate (SEC, caratterizzate da microvescicole e pinocitosi) e di microcripte di tipo III, correlate alle SEC, e con il probabile compito di bloccare e di espellere gli antigeni esogeni (50% > 20%).

Yamanaka e collaboratori¹² hanno dimostrato un eccesso di T-linfociti gamma/delta, in generale nelle tonsille dei bambini rispetto agli adulti, e in particolare nelle TR (8%) rispetto alle TI (4%).

Kuki e collaboratori¹³, studiando una forma particolare di "tonsillite focale ricorrente" (TFR) associata a Pustolosi Palmo Plantare (PPPTFR), hanno potuto dimostrare che un antigene dell'epitelio tonsillare è in grado di stimolare una risposta dei linfociti B-IgD nel mantello dei follicoli delle PPPTFR (e non delle TR).

Infine Bussi e collaboratori^{14,15} hanno confrontato il profilo delle sottopopolazioni linfocitarie nel bambino con TR con la TI del bambino e con la TC dell'adulto: la TR è caratterizzata da un aumento dei linfociti CD3 e CD4 in confronto alla TI, e da un profilo immunologico da risposta "acuto" (eccesso di CD10 e CD27, scarsità di C16/1) in con-

fronto alle TC, caratterizzate da un profilo di risposta "cronico" (eccesso di C16/1, scarsità di CD10).

Anche noi, nei nostri casi di TR, abbiamo potuto dimostrare un assetto particolare, flogistico, iper-reattivo, diverso da quello della TI (score istologico medio 3,2 nella TR, versus 1,5 nella TI).

TONSILLITE RICORRENTE E PFAPA

Nel 1999 due larghe casistiche e un editoriale, pubblicati sul *Journal of Pediatrics*, hanno riproposto all'attenzione dei medici una sindrome individuata vent'anni prima, costituita da episodi periodici di febbre con stomatite aftosa, faringotonsillite, adenopatia satellite, indicata con l'acronimo di FPAPA. La sindrome è caratterizzata dalla normalità intercritica, dalla positività (solo durante gli episodi) dei reattanti della fase acuta (neutrofili, PCR, VES), dalla mancata risposta all'antibiotico^{16,18}.

I criteri di inclusione, per vero dire, non sono molto diversi da quelli della TR (e dei casi da noi osservati), se si fa eccezione per la stomatite aftosa. Quest'ultima sembrerebbe il marker principale; peraltro non è obbligatoria, è presente solo nei 2/3 di tutte le casistiche

TONSILLITI RICORRENTI

N. casi	20
Età media	4,9 anni
Adenomegalia associata	20 (100%)
Placche tonsillari	11 (55%)
Durata media febbre/episodio	6,8 gg
Sfebramento < 48 ore con antibiotico	nessuno
Tampone SBA positivo	1*
VES media/episodio	59
VES media intercritica	12

*Coincidenza di positività per SBA e Adenovirus; probabile portatore sano

Tabella I. Caratteristiche dei casi di tonsillite ricorrenti (almeno 6 casi negli ultimi 12 mesi) osservate in Clinica Pediatrica (degenza, day hospital o ambulatorio) negli anni 1995 - 1998.

sinora raccolte e può spesso sfuggire o venire sottovalutata come epifenomeno.

Nel corso di quattro anni (1995-98) abbiamo raccolto 20 casi di TR, di cui 6 di osservazione ambulatoriale e 14 studiati in regime di ricovero (Tabella I). Tutti questi casi corrispondevano, a parte le afte che non erano state prese in considerazione, ai requisiti di inclusione della FPAPA (ciclicità, normalità intercritica, mancata elevazione degli indici di flogosi in malattia, tonsillofaringite con adenopatia satellite), e rispondevano alla monodose di corticosteroidi, nei casi in cui questa terapia era stata effettuata.

CONCLUSIONI

La TR è un'entità ben definita sotto il profilo clinico e sotto il profilo cito-immuno-istologico. La causa eziologica della TR non è oggi, se non eccezionalmente, lo SBA. Altri patogeni "dormienti" nella TR sono lo EBV (in genere nel bambino più grande) e l'Adenovirus (in genere nei bambini più piccoli). Nei 2/3 delle TR (e 1/10 delle TI) si ritrova l'Adenovirus "dormiente" all'atto della tonsillectomia. È ragionevole considerare che il virus dormiente condizioni la risposta immune a livello tonsillare, producendo al tempo stesso una tolleranza nei riguardi del virus stesso e di altri patogeni, molto più rappresentati nella TR che nella TI, e una risposta flogistica ciclica o verso antigeni esterni, o verso lo stesso virus ("riaccensioni") per un pe-

riodico oscillare dell'equilibrio infezione/immunità. In singoli casi, si accumulano nella tonsilla cloni linfocitari tonsillari in grado di produrre autoanticorpi o anticorpi cross-reagenti. Da questo possono derivare malattie "focali", caratterizzate da patologia autoimmune ovvero da immunocomplessi con effetto a distanza (la pustolosi palmo-plantare ne è un esempio, ma lo sono anche la nefrite IgA e l'artrite ricorrente).

I dati raccolti presso l'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste indicano nell'Adenovirus il responsabile principale di TR, se non esclusivo, nel bambino di età < 5 anni. Non esistono criteri per differenziare la TR da Adenovirus dalla PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy syndrome*) descritta da Marshall¹⁷ e riproposta nel 1999^{16,18} all'attenzione dei pediatri come una nuova malattia febbrile ciclica iperimmune.

Bibliografia

1. Sprinkles PM, Veltri RW. Recurrent adenotonsillitis: a new concept. *Laryngoscope* 1975;88.
2. Lekston-Himes JA, Dale JK, Kingma DW, et al. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus infection. *Clin Infect Dis* 1996;81:141.
3. Ramirez A, Peidrola D, Lopez A, et al. Beta-hemolytic streptococci in tonsyl hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:315.
4. Oesterlund A, Popa R, Nikkilae T, et al. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 1997;107:640.
5. De Miguel Martinez I, Ramos Macias A, Munoz Bellido JL, del Canizo Alvarez A. Therapeutic possibilities in recurrent infantile tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Esp* 1994;45:433.
6. Gaffney RJ, Cafferkey MT. Bacteriology of normal and diseased tonsils assessed by fine-needle aspiration: *Haemophilus influenzae* and the pathogenesis of recurrent acute tonsillitis. *Clin Otorhinolaryngol* 1998;23:181.
7. Hummer D, Levy R, Pitlik S, Samra Z. *Mycoplasma* and *Chlamydia* in adenoids and tonsils of children undergoing adenoidectomy or tonsillectomy. *Arch Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:135.
8. Yamanaka N, Kataura A. Viral infections associated with recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 1984;416:30.
9. Mendoza A, Panizon F. La tonsillite ricorrente da Adenovirus. *Medico e Bambino* 1998;17:378.
10. Maeda S, Mogi G. Functional Morphology of tonsillar crypts in recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 1984;(suppl)416:7.
11. Mitani T, Tomoda K, Maeda S, et al. The tonsillar immune system: its response to exogenous antigens. *Acta Otolaryngol* 1990;475:1.
12. Yamanaka N, Yokoyama M, Kawaguchi T, et al. Role of gamma/delta cells in palatine tonsil. *Acta Otolaryngol* 1996;(suppl)523:90.
13. Kuki K, Tabata T. Immunohistological studies on tonsils with recurrent tonsillitis and focus-tonsil with pustulosis palmaris et plantaris. *Acta Otolaryngol* 1984;416:20.
14. Bussi M, Carlevato MT, Panizzut B, et al. Expression of antigens associated with the individual stages of the inflammatory response in child and adult as a possible distinctive method for recurrent and chronic tonsillitis. *Intern J Otorhinolaryngol* 1996;35:243.
15. Bussi M, Carlevato MT, Panizzut B, et al. Are recurrent and chronic tonsillitis different entities? An immunological study with specific markers of inflammatory stages. *Acta Otolaryngol* 1996;523:112.
16. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98.
17. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndromes of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;110:43.
18. Thomas KT, Feder HM jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15.

Incidenza e storia naturale della PFAPA in Friuli-Venezia Giulia: una ricerca collaborativa dei PdF

GIANCARLO BESOLI E GRUPPO DI STUDIO SULLA PFAPA DEL FRIULI-VENEZIA GIULIA

Egidio Barbi¹, Giancarlo Besoli, Laura Brusadin, Gabriella Cescato, Magda di Comun, Piero Iaschi, Lorena Loschi, Carmen Mazzolini, Giorgio Mussi, Marilena Pavoni, Mariagrazia Pizzul, Alda Predotto, Francesco Romanello, Daniele Rosenwirth, Raffaella Servello, Angelo Tarchino, Lidia Tion, Antonella Ulliana, Alessandro Ventura¹, Oscar Volpi

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

INCIDENCE AND NATURAL HISTORY OF FPAPA IN FRIULI-VENEZIA GIULIA: A COLLABORATIVE STUDY BY FAMILY PAEDIATRICIANS
(*Medico e Bambino* 20, 234-238, 2001)

Key words

Recurrent pharyngitis, FPAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*)

Summary

Through a review of all cases seen during the last 5 years, 20 practicing paediatricians were able to identify 40 cases who satisfy the diagnostic criteria for FPAPA. Recurrence range was between 3 and 6 weeks and overall duration from 1 to 6 years. 12 cases were successfully treated with a single dose of steroids, 12 underwent surgery and were all cured, 1 was treated with inhalatory steroids and recovered. The remaining 12 recovered spontaneously.

Nel 1987, Marshall e collaboratori¹ descrissero, su 12 bambini, una sindrome di febbre ricorrente con tonsillite, adenopatia, stomatite aftosa (ma solo 9 su 12 avevano le afte), faringite (ma solo 9 su 12 avevano la faringite), che, nel 1989, prese il nome di FAPA (*Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*), e in seguito quello di PFAPA, per sottolinearne la periodicità. Nel 1999^{2,3} l'argomento fu ripreso a seguito di un largo lavoro collaborativo, con 22 casi descritti, e di una revisione del registro dei casi sino ad allora raccolti (99 casi, da cui furono spuntati 4 casi con

neutropenia ciclica, e che si ridussero quindi a 95).

Successivamente una ricerca retrospettiva nazionale, svolta dal Gruppo francese di Patologia Infettiva Pediatrica, realizzata con la collaborazione di 354 primari di altrettanti Servizi Ospedalieri, permetteva di raccogliere 22 casi osservati nel corso di 10 anni⁴.

I criteri di ammissione, che corrispondono a quelli proposti da Edwards, co-autore della prima ricerca, erano i seguenti:

- esordio entro i primi 5 anni di vita;
- episodi ricorrenti di febbre alta

(>38°), associata ad afte sulla mucosa orale, e/o di faringite e/o adenopatia cervicale;

- in assenza di altri segni di infezione respiratoria;
- con una risposta di laboratorio dei reattanti della fase acuta (VES>20, PCR>2 mg/dl);
- con benessere tra gli episodi;
- esclusione di neutropenia ciclica;
- assenza di segni clinici e di laboratorio di flogosi cronica.

Sulla base della nostra esperienza, ci è sembrato che una casistica corrispondente a quella descritta (e non troppo diversa da quelle riportate in passato, su *Medico e Bambino*, da Mendoza e Panizon⁵ e su questo stesso numero da Dagarò e collaboratori⁶ sotto la definizione di "tonsillite ricorrente") non dovesse essere poi così rara, come appare dai risultati di quest'ultima ricerca; ci è parso inoltre che uno studio centrato esclusivamente sull'ospedale non fosse idoneo a dare una conoscenza adeguata del fenomeno. Abbiamo dunque deciso di svolgere una ricerca collaborativa tra Pediatri di Famiglia (PdF) sui dati dei singoli archivi personali.

SCOPO DELLA RICERCA

Scopi della ricerca sono stati:

- definire più realisticamente l'incidenza della PFAPA;
- fornire dei dati consistenti sulla sua storia naturale;
- rivalutare, per quanto è possibile, i

rapporti con la tonsillite ricorrente da Adenovirus.

MATERIALE E METODI

Si tratta di una ricerca retrospettiva, effettuata attraverso un riesame degli archivi conservati da ciascuno di noi. Hanno partecipato alla ricerca 21 pediatri di famiglia, che rappresentano il 20% circa dei pediatri della Regione Friuli-Venezia Giulia. La raccolta dei dati è avvenuta mediante un questionario riguardante, per ciascuno dei partecipanti alla ricerca, gli ultimi 5 anni di attività, dal 1995 al 2000.

I criteri di ammissione sono quelli di Edwards, gli stessi seguiti dal gruppo nazionale francese (vedi sopra).

Tali criteri comprendono anche dei dati di laboratorio che sono stati ottenuti solo in una parte dei casi.

Ma, dato il carattere retrospettivo e gli scopi della ricerca, primo tra i quali era una valutazione della prevalenza della sindrome, abbiamo ritenuto che il prendere in considerazione anche i casi incompletamente studiati, ma clinicamente convincenti, avrebbe consentito una maggiore approssimazione alla realtà, anche a scapito del rigore.

In verità, la conoscenza epicritica della loro storia naturale ci permette, a posteriori, di escludere sia la neutropenia ciclica sia una malattia infiammatoria cronica. In tutti i casi in cui gli esami sono stati effettuati (24 casi, pari al 60%), sia in corso di febbre (movimento importante dei reattanti della fase acuta) sia fuori dall'episodio febbrile (normalizzazione dei risultati), i dati sono risultati fortemente omogenei.

RISULTATI

I risultati della ricerca possono essere riassunti come segue:

Numerosità, sesso, età. Sono stati raccolti 40 casi, osservati in 5 anni. Le 40 segnalazioni hanno riguardato 25 femmine (63%) e 15 maschi (37%). L'età di esordio si distribuisce nel 65% dei casi nei primi 3 anni di vita: 13 casi (32%) fra 9 e 24 mesi di vita; 13 casi (32%) fra 24 e 36 mesi; 14 casi in età <36 mesi.

Periodicità. L'intervallo di ricorrenza degli episodi è compreso fra 3 e 6 settimane nel 95% dei casi.

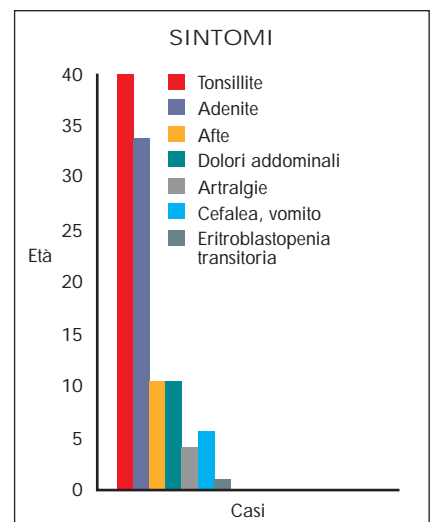


Figura 1. Caratteristiche cliniche dei 40 casi.

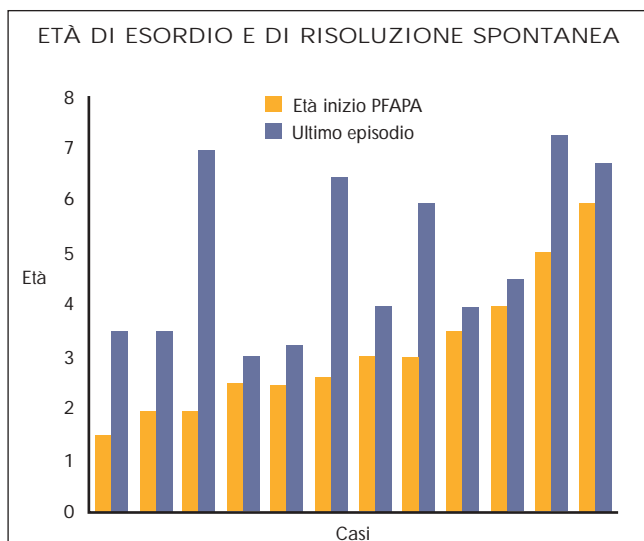


Figura 2. Età di esordio e di risoluzione di ciascuno dei 12 casi conclusi spontaneamente: durata massima 5 anni; durata minima 6 mesi.

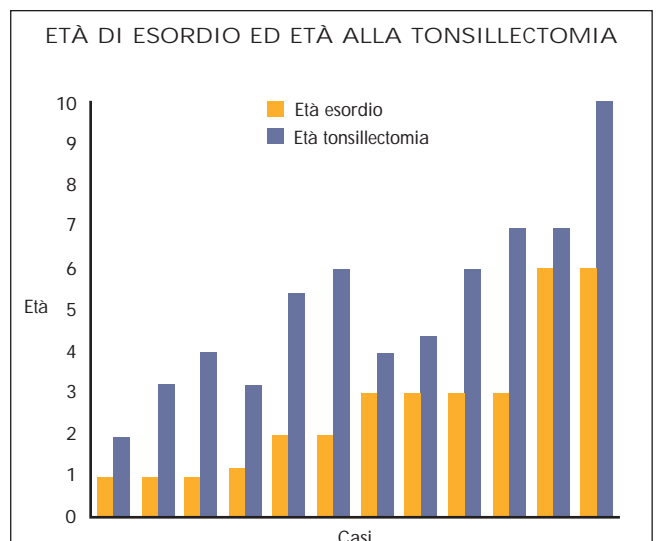


Figura 3. Età di esordio dei 12 casi sottoposti a tonsillectomia: durata minima 1 anno; durata massima 4 anni.

Sintomatologia. La sintomatologia (*Figura 1*) si esprime con i seguenti sintomi, variamente associati fra loro: tonsillite, 40 casi (100%); adenite laterocervicale, 32 casi (80%); afte, 11 casi (27%); dolore addomilane, 11 casi (27%); artralgie, 4 casi (10%); cefalea e vomito, 6 casi (15%).

Ricerche eziologiche. Un tampone faringeo, eseguito in 38 casi (95%), è risultato costantemente negativo in 30 casi (75%), in 8 si è evidenziato in singole occasioni lo streptococco beta-emolitico gruppo A (SBA), ma la terapia con betalattamici non ne ha interrotto il decorso, e si può ritenere che si sia trattato di una presenza innocente in portatore sano. Le indagini sierologiche hanno messo in evidenza un movimento anticorpale per il virus di Epstein-Barr in 4 casi, e per l'Adenovirus in 3 casi.

Storia naturale ed effetto della tonsillectomia. L'analisi dell'evoluzione nel tempo della sindrome ci permette di individuare tre categorie di soggetti:

- 1° gruppo: 12 soggetti (30%), che vanno incontro a risoluzione spontanea (*Figura 1*);
- 2° gruppo: 12 soggetti (30%), che guariscono dopo tonsillectomia (*Figura 2*);
- 3° gruppo: 16 soggetti non tonsillectomizzati (40%), in cui il problema è ancora in atto al momento di rilevazione dello studio (*Figura 3*).

In un caso la sindrome è stata complicata da un quadro di anemia eritroblastopenica transitoria (6,6 g di Hb) che ha richiesto terapia trasfusionale; il caso si è risolto spontaneamente nel giro di 3 mesi.

La *Figura 2* mostra l'intervallo tra l'età di esordio e l'età di risoluzione del gruppo 1°: 6 su 12 (50%) risolvono il problema in un lasso di tempo relativamente breve, 12 mesi; 2 (16%) guariscono in un tempo compreso fra i 12 e i 24 mesi dall'inizio degli episodi, e gli ultimi 4 (33%) in un periodo compreso fra i 2 e i 5 anni.

La *Figura 3* mostra l'età all'esordio e l'età alla tonsillectomia del gruppo di bambini guariti dopo l'intervento chirurgico. In questo gruppo il tempo intercorso fra l'inizio degli episodi e la tonsillectomia è stato di un anno in 3 casi (25%); tra 1 e 2 anni in 2 casi (17%); tra 2 e 3 anni in 3 casi (25%); tra 3 e 4 anni in 4 casi (33%). In tutti la tonsillectomia ha risolto il problema eccetto che in uno, che ha continuato a presentare episodi di PFA-PA più diradati nel tempo.

La *Figura 4* mostra l'età all'esordio e l'età attuale del terzo gruppo, quello dei bambini con il problema ancora in atto al momento dello studio. La durata della malattia è varia: tempo inferiore ai 12 mesi in 3 casi; tra 12 e 24 mesi in 4 casi; tra 2 e 3 anni in 4 casi; tra 3 e 4 anni in 3 casi; oltre i 5 anni in 4 casi.

D'altra parte a 7 bambini (40%) di questo gruppo, in cui gli episodi perdurano da un minimo di 2 anni a un massimo di 5 anni, è già stata proposta o programmata la tonsillectomia, per cui andranno a ingrandire nell'arco di pochi mesi il gruppo dei bambini guariti con tonsillectomia. Ne deriva che il numero dei bambini del nostro studio che ha ricevuto o riceverà la tonsillectomia è di 19, con una percentuale prossima al 50%.

Monodose di corticosteroidi. In 12 bambini si è deciso di interrompere e/o fare abortire i singoli episodi febbrili con una monodose di corticosteroidi (a dosi prednisone-equivalenti da 0,5 a 1,5 mg/kg). L'effetto è stato chiaro in tutti questi casi, senza l'evidenza di una abbreviazione dell'intervallo intercritico. In un bambino la serie degli episodi si è interrotta con una inalazione serale di fluticasone, senza risciacquo del cavo orale, per tre mesi.

Esami di laboratorio. Le immunoglobuline sono state studiate in 14 bambini. I valori sono nella norma, tendenzialmente elevati per le IgG (*Figura 5*). Nei 17 casi in cui sono stati indagati gli indici di flogosi nei periodi intermittenti, questi si sono rivelati perfettamente normali, mentre erano fortemente alterati durante gli episodi febbrili.

Impatto sul SSN. 14 bambini sono stati ricoverati una o più volte, in regime di degenza ordinario o di Day Hospital. In 29 casi c'è stata una consulenza specialistica (per lo più ORL) o polispecialistica.

CONSIDERAZIONI

1. L'indagine ha coinvolto 21 PdF che assistono una popolazione di circa 20.000 bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, e riguarda un periodo di osservazione relativo agli ultimi 5 anni di attività professionale. Considerando che 40 segnalazione danno una media di 8 casi/anno, si può stimare l'incidenza della sindrome attorno a 0,4 per mille; il che significa che mediamente ogni pediatra

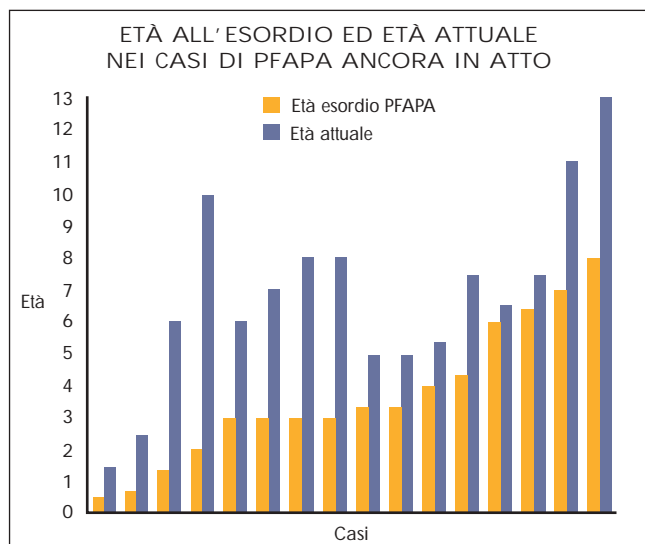


Figura 4

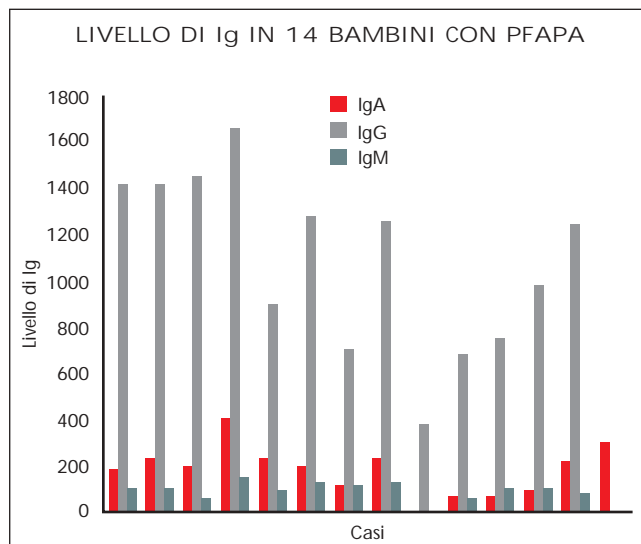


Figura 5

incontrerà un caso di FPAPA ogni 1,2 anni, evento che appare del tutto realistico.

2. La sindrome insorge tipicamente nei primi 3-4 anni di vita; la ricorrenza degli episodi è, nel 95% dei casi, compresa tra le 3 e le 6 settimane.

3. La tonsillectomia ha sempre interrotto gli episodi di FPAPA, con un'unica eccezione, in cui l'effetto è stato solo quello di diradarli.

4. Più del 30% dei bambini guarisce spontaneamente: di questi il 66% in un lasso di tempo inferiore ai 24 mesi di malattia, e il 25% entro 36 mesi di malattia. A questa percentuale bisogna aggiungere la quota di coloro che nel gruppo con patologia ancora in atto, potranno guarire spontaneamente; infatti 6 soggetti su 16 di questo gruppo sono sintomatici da meno di 18 mesi.

5. Il 50% dei piccoli affetti dalla sindrome è destinato a subire una tonsillectomia: 4 tonsillectomie sono state effettuate entro i 18 mesi dall'esordio; 4 tra il secondo e il terzo anno di malattia; 4 tra il terzo e il quarto anno di malattia. Nei casi in cui la tonsillectomia è solo programmata i sintomi datano da tre a quattro anni.

6. Gli episodi di FPAPA sono in grado di provocare un forte impatto emotivo nel vissuto familiare, e un morbilità non trascurabile, spesso con ripercussioni nel rapporto medico/paziente, rapporto che è messo a dura prova dalla richiesta di consulenze, di accertamenti, di ricovero.

7. Nessuna indicazione eziologica sulla natura della FPAPA emerge dalla lette-

ratura. Tuttavia, ci è sembrato molto difficile distinguere i nostri casi da quelli etichettati come tonsillite ricorrente. Quest'ultima entità clinica non ci sembra banalizzabile. Le è stata attribuita una eziopatologia complessa, in cui giocano un ruolo sia i batteri patogeni (tra cui anche lo SBA), che si ritrovano, nelle colture da tessuto tonsillare, molto più numerosi che nelle ipertrofie tonsillari semplici, sia due virus che colonizzano per tempi lunghi le tonsille (Adenovirus ed EBV), anche questi presenti nelle TR assai più spesso che nella ipertrofia semplice. Pensiamo che le due condizioni, PFAPA e TR, possano venire unificate o che, quanto meno, si debbano individuare criteri distintivi, che per ora mancano. Uno di questi potrebbe essere la presenza di afte, che tuttavia non è considerato, oggi, un criterio necessario, e che manca in 1/3 dei casi accettati dalla letteratura e in 2/3 dei nostri (probabilmente per una insufficiente registrazione del dato clinico, di per sé non qualificante e facilmente sottovalutabile, e in parte, forse, per una imperfetta selezione dei casi).

La PFAPA è in genere considerata una condizione iperimmune: lo suggeriscono la risposta alla terapia con steroidi, la risposta alla terapia con cimetidina, la concomitanza di possibile patologia autoimmune, come le afte, le artralgie o le artriti, e come, nella nostra casistica, l'eritroblastopenia transitoria.

Ma anche le TR^{6,9} presentano il carattere istologico e clinico della iper-risposta, possono associarsi a patologia autoimmune (sindrome pustolosa palmo-

plantare), rispondono alla monodose di corticosteroidi e alla tonsillectomia.

Bibliografia

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndromes of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;110:43.
2. Thomas KT, Feder HM jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15.
3. Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98.
4. Ovetchkine P, Bry ML, Reinert P, et al. Group de Pathologie infectieuse pédiatrique. *Arch Pédiatr* 2000;7(suppl 3):578.
5. Mendoza A, Panizon F. La tonsillite ricorrente da Adenovirus. *Medico e Bambino* 1998;17:378.
6. D'Agaro P, Panizon F, Ventura A, Zocconi E. La tonsillite ricorrente e la tonsillite focale: una rivisitazione. *Medico e Bambino* 2001; 20:231-4.
7. Mitani T, Tomoda K, Maeda N, et al. The tonsillar immune system: its response to exogenous antigens. *Acta Otolaryngol* 1990; 475:1.
8. Yamanaka N, Yokoyama M, Kawaguchi T, et al. Role of gamma/delta cells in palatine tonsil. *Acta Otolaryngol* 1996;(suppl)523:90.
9. Kuki K, Tabata T. Immunohistological studies on tonsils with recurrent tonsillitis and focus-tonsil with pustulosis palmaris et plantaris. *Acta Otolaryngol* 1984;416:20.