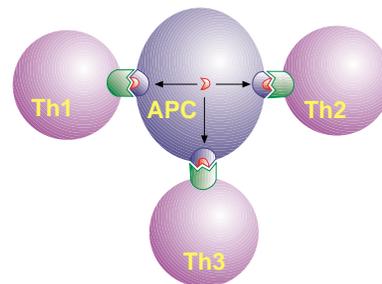


FEBBRI RICORRENTI CON ALTI INDICI DI FLOGOSI (e risposta a monodose di cortisone)

ALBERTO TOMMASINI¹, LOREDANA LEPORE²

¹Laboratorio Immunologico, ²Istituto di Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste



Descriveremo qui una serie di casi clinici, molto simili tra di loro, ma conseguenti ad altrettante, diverse, patologie, e tuttavia riconducibili, tentativamente, a una patogenesi simile: una iper-risposta citochinica a stimoli banali ovvero a un'autoaggressione. Sempre tentativamente potremmo definire questi casi in base a un unico denominatore e chiamarli febbri ricorrenti "immunologiche". La proposta contiene una sua ambiguità; e anche una sua forzatura. Infatti tutte le febbri, infettive o autoimmuni, derivano da una mediazione citochinica. Tuttavia le caratteristiche che accomunano queste febbri, la brevità degli episodi, la loro franca ricorrenza, l'importanza dei segni di laboratorio della flogosi (VES, PCR, neutrofili, piastrine), la sproporzione tra questi ultimi segni e la causa scatenante, quasi sempre non identificabile e possibilmente endogena, la non risposta alla terapia antibiotica e la pronta risposta a una brevissima terapia steroidea, oltre a porre degli ovvi problemi di diagnostica differenziale, conferiscono a questi casi qualcosa di più che una semplice "aria di famiglia".

Tante tonsilliti ma senza streptococco
Ettore, 5 anni; da circa un anno presenta infezioni tonsillari ricorrenti, con iperpiressia, con altissima ricorrenza (circa quindicinale, con un totale di 22 episodi nell'anno), con ipertrofia-iperemia tonsillare, essudato, interessamento dei linfonodi satelliti, neutrofilia, importante aumento della VES e della PCR, ciascun episodio della durata di 5-7 gg, non risposta alla terapia antibiotica. Sottoposto a tonsillectomia, non si ammalerà più. Dalle tonsille viene isolato un adenovirus.

Neutrofilia, VES e PCR elevate
Giacomo viene alla nostra attenzione all'età di 3 anni per una storia di frequenti episodi altamente febbrili, invariabilmente accompagnati da tonsillite e linfadenite laterocervicale. Nonostante il mancato isolamento dello streptococco e i valori normali del TAS, il piccolo veniva trattato a ogni episodio con terapia antibiotica.

Al ricovero nel nostro istituto l'adenovirus viene coltivato a partire dal tampone faringeo. La sintomatologia del bambino risponde a monosomministrazioni di cortisone a basse dosi; nei successivi episodi non vengono più somministrati antibiotici e gli episodi vengono fatti abortire con una piccola dose di corticosteroidi.

Quelli descritti sono casi assolutamente tipici. Lo scorso anno sulle pagine elettroniche di M&B, Mendoza e Panizon descrivevano una sindrome assolutamente ripetitiva di tonsilliti ricorrenti significativamente correlate a infezione da adenovirus. Negli ultimi 5 anni, in Clinica Pediatrica, sono stati osservati 10 casi di bambini caratterizzati dallo stesso quadro clinico e dalla pronta risposta a una singola dose di prednisone (1 mg/kg). In tutti questi casi l'eziologia streptococcica era stata negata mediante tampone effettuato in fase acuta. In 6 casi su 7 in cui è stato ricercato era presente l'adenovirus. Nei casi studiati su materiale operatorio fuori malattia l'adenovirus era ancora presente, dimostrando una inedita capacità di colonizzazione cronica. È ragionevole pensare che le riaccensioni corrispondano ad altrettanti momenti di squilibrio nella risposta virus-anticorpo. La risposta al trattamento cortisonico breve (che nei casi di tonsillite da adenovirus abbiamo dimostrato essere la regola) suggerisce che questi episodi possano avere una componente disreattiva (in senso "iper"). La tonsillectomia ha chiuso, nei nostri casi, la serie delle recidive.

PFAPA

È stata descritta di recente una sindrome molto simile, se non identica, a quella delle tonsilliti ricorrenti da (con?) adenovirus, nella quale tuttavia manca il riscontro (la ricerca) dell'adenovirus, e che si associa, di regola, alla presenza di afte orali e più raramente artralgia. Questa sindrome è stata denominata PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis)^{1,3}. Bisogna comunque rilevare che non sempre l'afte

è ricercata con accuratezza, e che un bambino piccolo può non essere in grado di riferire se il dolore in bocca sia solo da faringite o anche da aftosi¹. In ogni caso, come vedremo, la discriminazione tra la sindrome PFAPA completa e una febbre periodica accompagnata solo da tonsillofaringite e adenite non ha stretta utilità clinica.

In alcuni casi, che descriveremo tra poco, la tonsillectomia ha mostrato un risultato solo transitorio, in altri non si riesce a isolare né l'adenovirus né altri patogeni. Nell'ultimo caso non si rileva alcun elemento suggestivo di patologia infettiva. La ripetitività della sintomatologia e la periodicità degli episodi suggeriscono un meccanismo relativamente indipendente da infezioni esogene: riattivazione di virus nelle tonsille, come sembra probabile nel caso delle tonsilliti ricorrenti da (con?) adenovirus? Periodicità legata a tempi di maturazione di cellule immuni?

Dalle tonsille al faringe, transitorie artriti reattive

Martino viene seguito per un problema, presente dall'età di 2 anni e mezzo, di episodi altamente febbrili, spesso accompagnati da linfadenomegalia e manifestazioni articolari (artralgia e/o artrite).

Il problema, migliorato transitoriamente in seguito a tonsillectomia a 5 anni, si ripresenta alcuni anni dopo. Ogni episodio dura 3-6 giorni, con febbre elevata, faringite, importante linfadenomegalia laterocervicale e a volte dolori addominali e aftosi orale. Circa nella metà dei casi (quelli più severi), dopo 2-3 giorni di febbre, insorgono dolori articolari ai polsi e al piede destro, con tumefazione e limitazione funzionale. Vinta un'iniziale resistenza dei genitori nei confronti del cortisone, il bambino viene efficacemente trattato con metilprednisone a basse dosi all'inizio di ogni episodio febbrile. La buona risposta consente di inquadrare la malattia di Martino nell'ambito delle disregolazioni immuni "innocenti" (in questo caso PFAPA).

A ogni luna, tonsille e nefrite

Angie è una bambina di 2 anni che da circa un anno ha sviluppato con cadenza mensile episodi di febbre elevata, della durata di 2-4 giorni, a risoluzione spontanea, accompagnati da vomito, inappetenza, eruzione maculosa al volto e all'addome e, almeno negli ultimi episodi, da mal di gola. Al di fuori degli episodi febbrili la piccola sta bene. Viene alla nostra attenzione per un arresto della crescita ponderale (statura al 75°-90° percentile e peso al 3° percentile). La madre pone il quesito se la periodicità delle febbri possa derivare da un ciclo ormonale (ogni 28 giorni!). Vengono escluse le comuni cause di magrezza mentre l'osservazione della curva ponderale permette di attribuire l'arresto della crescita a periodi di inappetenza totale durante ciascun episodio febbrile. In corso di febbre, si registra uno spiccato incremento degli indici di flogosi (VES 36, PCR 8.77), leucocitosi neutrofila (11.000 globuli bianchi/mmc), leucocituria (60 globuli bianchi/mmc), microematuria (10 globuli rossi/mmc), proteinuria+, chetonuria+++, urinocoltura negativa, IgA 28 mg/dl, IgG 616 mg/dl.

Il problema sembra rientrare nell'ambito di una non meglio definibile risposta immune iperergica, per cui si propone l'uso di basse dosi di cortisone (2 somministrazioni di 0.5 mg/kg). La febbre, l'appetito e le anomalie di laboratorio rispondono prontamente. Viene effettuata su base empirica una tonsillectomia, cui consegue l'interruzione della ricorrenza febbrile.

In tutti questi casi è difficile stabilire un limite netto tra l'infezione e la disregolazione immune, ma il tentativo terapeutico con cortisone a basse dosi in 1-2 somministrazioni ha dimostrato la natura benigna del problema e negli ultimi due casi ha consentito di ottenere un risultato clinico importante.

Le febbri ricorrenti familiari

In altri casi, apparentemente simili a quelli descritti, si può giungere a una diagnosi più precisa, che può essere confermata dall'analisi del gene alterato. È da sottolineare quanto alla similitudine del problema clinico corrisponda l'interessamento di geni e percorsi patogenetici nettamente diversi.

Esistono tre sindromi, tutte e tre studiabili oggi dal punto di vista genetico, che entrano classicamente in diagnosi differenziale l'una con l'altra: la febbre familiare mediterranea (FMF, diffusa nel bacino del Mediterraneo con maggior pre-

valenza in Turchia e in Asia Minore), la sindrome con iper-IgD (HIGDS), la febbre familiare iberniana (FHF, descritta in Irlanda e in Scozia). Malgrado si tratti in tutti e tre i casi di malattia probabilmente monogenica, la ricorrenza familiare delle prime due è in realtà limitata alle fratrie, trattandosi di malattie a ereditarietà autosomica recessiva.

Anche in queste sindromi, che sono fenotipicamente quasi identiche fra loro, siamo abituati a pensare che il difetto debba risiedere in un eccesso di attivazione immunologica verso banali e aspecifici stimoli di natura infettiva (analogamente a quanto accade per le febbri in soggetti con difetto di apoptosi linfocitaria, incapaci di attivare un efficace feedback negativo sulle reazioni immuni)⁵.

La FHF è, di questa sindrome, quella per la quale è stato meglio compreso il meccanismo patogenetico. Si tratta, appunto, di una alterazione del gene che codifica per il recettore del TNF- α , una delle principali citochine pro-flogogene (responsabile diretta di vari aspetti della flogosi sistemica tra cui l'iperpiressia). Le conseguenze dell'alterazione del recettore del TNF sono la diminuzione della sua forma solubile (che inibisce l'azione della citochina) e l'aumento della sua forma di membrana (che media gli effetti della citochina).

In altre parole, viene ad essere meno efficace un sistema di feedback negativo sull'azione del TNF, che risulta quindi amplificata⁶ (Figura 1).

Meno chiara è invece la correlazione tra alterazioni genetiche e immunopatogenesi nella FMF e nella HIGDS.

La FMF è una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da brevi episodi febbrili accompagnati da dolori all'addome, al torace e alle articolazioni (tutte manifestazioni di sierosite) e spesso da rash cutaneo. È frequentemente complicata dallo sviluppo di amiloidosi. Gli indici di flogosi sono aumentati ma in genere non è presente leucocitosi. Il gene responsabile è stato recentemente identificato⁷, la proteina da esso codificata è stata denominata pirina o marenostrina, e si è documentata un'associazione tra specifiche mutazioni del gene e diversi fenotipi (rischio di amiloidosi). Nonostante ciò, la funzione della pirina non è stata chiarita e il meccanismo con cui l'alterazione di questa proteina causi gli attacchi febbrili non è ancora noto. Un'ipotesi è che questa proteina funzioni da inattivatore di fattori chemotattici (tra cui il C5a) nei liquidi sierosi. Alla mancanza di inibizione di questi fattori seguirebbe l'attivazione immune sierosa e la febbre⁸. Da sottolineare che nella FMF non si osserva l'ottima risposta alla monodose di cortisone descritta per le altre sindromi febbrili ricorrenti, mentre la risposta al trattamento con colchicina è così netta ed evidente da poter essere utilizzata come criterio diagnostico ex adjunctibus.

La HIGDS è una sindrome di recente descrizione, caratterizzata da febbri ricorrenti, generalmente associate a linfadenopatia laterocervicale, dolori addominali, talvolta rash e artralgie. La diagnosi, sospettata sulla base della storia clinica, trova conferma in un elevato livello di IgA e soprattutto IgD⁹.

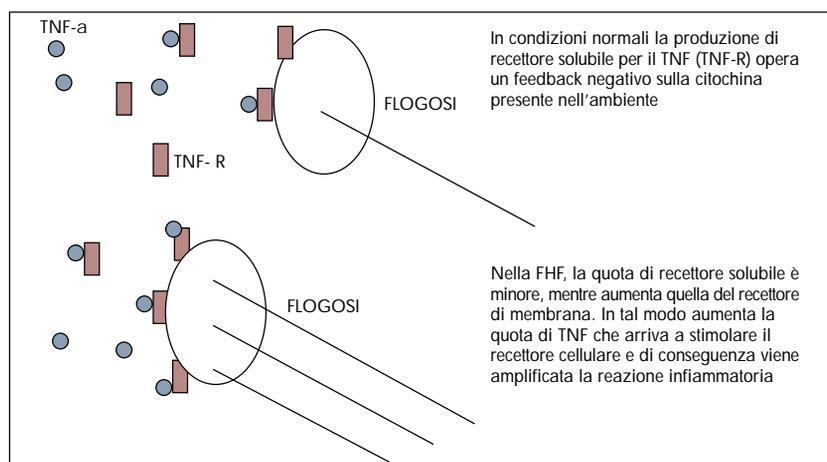


Figura 1. Il difetto di recettore solubile (rettagoli rossi liberi) e l'eccesso di recettore di membrana (rettagoli rossi adesi alla cellula) aumentano la quantità di TNF- α (cerchi azzurri) che arriva alla cellula attivando i meccanismi della flogosi.

La sintomatologia può persistere fino in età adulta, con variazioni nella ricorrenza e nell'espressione, ma conservando la tendenza dei singoli episodi ad autolimitarsi. Le IgD sono una particolare classe di anticorpi con funzione non del tutto chiarita, implicati nelle prime fasi della risposta immunitaria. Probabilmente esse sono solo la spia di una disreattività immunologica che si esprime con risposte iperergiche a banali agenti infettanti (sarebbe forse più corretto parlare di sindrome con iper-IgD!). Non dunque un difetto di funzione del sistema immune, non una incapacità di eliminare i patogeni, ma solo un eccesso di attivazione della risposta. La situazione sembra per alcuni versi analoga a quella della glomerulonefrite IgA: in questa è dimostrata, nelle tonsille, la presenza di un eccesso di cloni cellulari Th1 orientati alla stimolazione di B-linfociti produttori di IgA, che rispondono in maniera aspecifica a stimoli infettivi diversi, con la produzione di un eccesso di IgA, di immunocomplessi (IgA e IgG) e, a volte, di autoanticorpi contro la membrana basale del glomerulo. La sindrome da iper-IgD (come verosimilmente anche il caso di Angie, ma anche quello di Martino, pur differente, e forse anche quelli di Giacomo e di Ettore) potrebbe essere interpretata, in chiave analogica, in maniera abbastanza simile.

Era appendicite?

Maura viene alla nostra attenzione all'età di 5 anni, per un episodio febbrile perdurante da 10 giorni, e non responsivo a diversi tentativi di terapia antibiotica. Alla febbre si accompagnano dolori addominali, linfadenopatia laterocervicale, ipertrofia tonsillare senza aspetti di flogosi in atto, e due piccole macchie brunastre, lievemente desquamanti, sulle guance. La febbre si risolve spontaneamente all'ingresso in ospedale. L'anamnesi mette in evidenza frequenti episodi simili, il primo dei quali all'età di 3 mesi, accompagnato da importanti indici di alterazione immunitaria: ipergammaglobulinemia, positività ad alto titolo degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), inversione del rapporto tra linfociti T CD4 e CD8. In quell'occasione, la febbre, non responsiva né a vari antibiotici né alle gammaglobuline endovena, somministrate nel sospetto di sindrome di Kawasaki, si risolse prontamente in terapia steroidea.

Tre mesi prima dell'ultimo ricovero Maura viene sottoposta ad appendicectomia (intensa flogosi con essudato) per un quadro doloroso addominale, accompagnato da febbre e leucocitosi.

All'ultimo ricovero si rilevano elevati indici di flogosi (VES 100, PCR 9.09) e ipergammaglobulinemia (IgG 1873 e IgA 435), anemia (Hb 9.9) normocitica con positività del test di Coombs, positi-

vità degli anticorpi anti-muscolo liscio. La possibilità che le febbri siano espressione di una malattia infiammatoria cronica dell'intestino viene indagata attraverso una scintigrafia con anticorpi anti-leucociti, che suggerisce la presenza di un lieve infiltrato infiammatorio nell'ultima ansa del tenue, nel cieco, nel colon ascendente e nel trasverso. La diagnosi di malattia di Crohn non può però essere formalizzata poiché nei periodi intercritici la bambina sta del tutto bene e non ci sono altri indizi a sostegno di una malattia infiammatoria cronica dell'intestino (test di assorbimento del lattulosio/mannitolo ed ecografia dell'ultima ansa del tenue normali).

Il sospetto di una sindrome da iper-IgD, posto in base alla sintomatologia clinica e alla presenza di iper-IgA, viene confermato da un elevato valore di IgD (134 mg/l, v.n. < 80 mg/l).

La bambina viene trattata a ogni nuovo episodio con brevi cicli di cortisone a basse dosi (0.5 mg/kg per 2 giorni) finché, su base empirica, viene sottoposta a tonsillectomia. Da allora, passati due anni, ha avuto un solo episodio di febbre con le caratteristiche della sindrome influenzale, in corso di epidemia.

La tonsillite non è reperto caratteristico della HIGDS, e questo apparentemente suggerirebbe per Maura una diagnosi diversa. Di fatto però, l'ipertrofia tonsilla-

CARATTERISTICHE RIASSUNTIVE DELLA CASISTICA DESCRITTA

Nome/età	Febbre, ricorrenza	Tonsillite, adenite	Afte	Artrite	Dolori addominali	VES		Altro
						in crisi	fuori crisi	
Ettore 5 aa	++	++	-	-	-	+++	-/+	adenovirus
Giacomo 3 aa	++ 30-60 gg	++	--	-	-	+++	-	adenovirus
Martino 2.5-10 aa	++ 30 gg	+ metà	-	+	-/+	+++	-	Immunoscinti + recidiva dopo tonsillectomia
Angie 2 aa	++ 28 gg	+/-	-	-	-	+++	-	Rash, leucoproteinuria
Maura 5 aa	++ 60 gg	++	-	-	++	+++	-	ANCA IgA 435, IgD 135 vasculite immunoscinti +
Marco 5 aa	++ 30 gg	+/-	-	-	+++	+++	?	Cefalea, SMA +
Nicola 6 aa	+ 2 mesi	+	+	+/-	-	++	+/-	IgA 511 immunoscinti +/-

Tabella I

CARATTERISTICHE DELLE PRINCIPALI SINDROMI DI FEBBRE IMMUNOLOGICA

	Tonsilliti recidivanti "pure"	PFAPA	Iper-IgD	Crohn Behçet	Febbre mediterranea
Età	2-5 anni	2-5 anni	primi mesi di vita	tutte	tutte
Tonsillite/adenite	+++	+++	-- -/+	-	-
Dolori addominali	-	+/-	+++	+++	++ (sierosite)
Artrite	-	+/-	++	++	++ (sierosite)
Afte	-	+	?	anche perianali e/o genitali	-/+
Persistenza indici di flogosi	-	-	-	++	-- /+
Dimagrimento	possibile	possibile	- ?	++	-
IgA elevate	-	-	+++	+++	possibile
IgD elevate	-	possibile (+/-)	+++	-	possibile
Adenovirus	++	?	?	-	-
Immunoscinti intestino	-	possibile	possibile	+++	?
Diagnosi genetica	-	-	+	-	+
Effetto tonsillectomia	+	+	?	-	-
Effetto corticosteroidi	+	+	+	+ (terapia lunga)	-

Tabella II

re della bambina è un'ipertrofia "senza tonsillite". L'ipertrofia tonsillare, insieme ai dolori addominali e all'aumento di IgA, potrebbero essere la spia di un'attivazione del sistema immunitario mucosale che coinvolge non solo le tonsille ma l'intero l'intestino, inclusa l'appendice. La febbre, accompagnata da leucocitosi e dolori addominali a volte intensi, può falsamente orientare verso una diagnosi di appendicite acuta ("appendicite acuta senza infezione?").

Dolori addominali e cefalea prima della febbre

Marco viene alla nostra attenzione all'età di 5 anni per l'approfondimento di una sintomatologia ricorrente caratterizzata da febbre con dolori addominali e cefalea. Il problema si è presentato per la prima volta all'età di circa 2 anni e sei mesi con la sola sintomatologia di dolori addominali. Successivamente si sono presentati nuovi episodi, con frequenza sempre maggiore (fino a 1 al mese nel corso dell'ultimo anno), sempre accompagnati da feb-

bre e cefalea. Non è stata documentata una chiara risposta a diversi interventi di terapia antibiotica (sempre avviata in 5° giornata di febbre per assistere alla defervescenza in 7° giornata). Durante gli episodi, che sia i genitori che il curante hanno valutato come ricorrenza di uno stesso problema, il bambino presenta irritabilità e malessere globale, che sono i motivi per i quali Marco viene condotto all'attuale ricovero.

Gli esami di laboratorio eseguiti durante un'acuzie, mostrano una importante attivazione del sistema immunitario con leucocitosi e aumento degli indici di flogosi, elevate IgA, positività a basso titolo degli anticorpi anti-muscolo liscio, lieve ematuria. Le IgD, misurate fuori dalla crisi, sono 63.8 mg/l (ai limiti alti della norma). In nessuno degli episodi erano evidenti localizzazioni infettive e l'esame delle urine risultava negativo. La diagnosi che proponiamo, in attesa dello studio genetico, è di probabile sindrome con iper-IgD. L'assunzione precoce (la mamma è in grado di riconoscere con sufficiente sicurezza i pri-

mi sintomi) di una piccola monodose di cortisone è in grado di controllare brillantemente i successivi episodi, confermando la natura "innocente" di questi.

Recentemente il difetto in gioco nella HIGDS è stato identificato. In modo un po' sorprendente si è evidenziato che il gene interessato è lo stesso mutato in una rara malattia metabolica, denominata mevalonico-aciduria. A questa conclusione sono giunti contemporaneamente due gruppi di ricercatori, il primo dosando l'acido mevalonico nelle urine di soggetti con HIGDS durante gli episodi febbrili, il secondo analizzando il gene della mevalonato-kinasi in soggetti con HIGDS. Mentre la classica mevalonico-aciduria è caratterizzata da difetto di crescita, anemia, epatosplenomegalia, cataratta e dismorfismi, nella HIGDS il disturbo metabolico è meno grave e la sintomatologia si limita agli episodi infiammatori. Entrambe le malattie sono dovute a un'alterazione (che riconosce però due mutazioni diverse) del gene della

mevalonato-kinasi, enzima attivo nella sintesi del colesterolo e di isopreni non steroidei. La diminuzione di attività dell'enzima non è tale peraltro da condurre a diminuiti livelli di colesterolo. Non è chiaro come questo difetto condizioni il fenotipo della HIGDS, né per quali motivi questo differisca così profondamente dal quadro della mevalonico-aciduria^{10,11}. Uno studio sistematico dell'escrezione urinaria di acido mevalonico in tutti i casi di febbre ricorrente con iper-IgD potrà in parte chiarire il significato del disordine metabolico nella genesi della febbre^{12,13}.

Tra PFAPA, iper-IgD e malattia infiammatoria cronica dell'intestino (Crohn, Behçet)

Nicola è stato visto recentemente presso il nostro istituto, all'età di 6 anni, per una storia di aftosi e febbri recidivanti associate a linfoadenopatia laterocervicale, dolore addominale, iperemia faringea, leucocitosi e spiccato aumento degli indici di flogosi. In un caso viene riferita anche artrite fugace di caviglia. Alcuni dati della storia suggeriscono una malattia infiammatoria cronica dell'intestino (gli indici di flogosi non sempre si normalizzano completamente tra un episodio e l'altro; vengono riferite in alcuni episodi afte perianali; un cugino del bambino ha la malattia di Crohn) o di m. di Behçet viene tuttavia per ora ritenuta improbabile (buone condizioni di nutrizione, scintigrafia ed ecografia intestinale negative, visita oculistica e pathergy test nella norma). La diagnosi più probabile sembrerebbe quella di PFAPA, ma un dosaggio elevato di IgA (525 mg/dl) suggerisce anche la possibilità di una sindrome con iper-IgD (valutazione in corso).

Vi abbiamo riferito tre casi suggestivi di sindrome con HIGDS. I casi non sono ancora stati sottoposti a conferma genetica del difetto e quindi non si può escludere che alcuni di essi non rientrino nella diagnosi di HIGDS con "difetto di mevalonato-kinasi". Laddove la diagnosi non venisse confermata in tutti e tre i casi, dovremmo ritenere che l'aumento delle IgA e delle IgD siano fenomeni aspecifici, rivelatori di qualche disordine immunologico ancora imprecisato, che sappiamo essere presente nel difetto di mevalonato-kinasi, ma non solo in quello. Di fatto, un aumento delle IgD come quello descritto nei casi precedenti sembra essere un fenomeno comune oltre che nella HIGDS anche nella FMF¹⁴ e

nelle PFAPA. Gli indici laboratoristici della flogosi sono mossi in tutti i casi, sempre e consistentemente, ma solo durante gli episodi acuti. Quest'ultimo comportamento fornisce la guida più sicura a questo complesso di sindromi.

In tutti questi casi, eccetto che nella FMF, la precisa etichettatura della sindrome e la relativa diagnosi di certezza non sembrano indispensabili (anche se fanno certamente parte della buona pratica medica e se sono, oggi, possibili). Una possibile ricaduta pratica si può avere, naturalmente, in quei casi di HIGDS con alterazione metabolica rilevante, ma in quei casi anche i sintomi clinici evocano qualcosa di più che una semplice sindrome di febbri ricorrenti. Esplicitazione dei sintomi, risparmio di antibiotici ed esami, utilizzo assolutamente discreto del cortisone e, in caso di elevata ricorrenza, ragionevole ricorso alla tonsillectomia, sono le linee di condotta pratica che valgono sia nella tonsillite ricorrente da adenovirus sia nella PFAPA sia, almeno in parte, nella HIGDS.

Le caratteristiche riassuntive della casistica descritta nell'articolo sono elencate nella *Tabella I*.

Conclusioni

In sintesi, queste "febbri immunologiche ricorrenti" non devono essere considerate solo una diagnosi di esclusione (assenza di una chiara causa infettiva, nessuna risposta agli antibiotici); esse costituiscono invece un gruppo di sindromi, simili tra loro, accomunate dalla natura "innocente" (fatta eccezione per la FMF), autolimitata, che guarisce con l'età e la maturazione immune o con l'ablazione del sistema immunitario ipertrofico e iperreattivo (le tonsille di Giacomo, Martino, Angie; l'appendice e le tonsille di Maura), nonché dall'ottima risposta al trattamento cortisonico monodose. È possibile che una relazione con episodi infettivi sia presente come causa scatenante in tutte queste malattie. Ciò appare particolarmente verosimile nel caso delle tonsilliti ricorrenti con isolamento di adenovirus.

Elementi che devono far pensare a una febbre immunologica del tipo che abbiamo voluto illustrare sono (*Tabella II*):

- ricorrenza di episodi febbrili, spesso ad intervalli abbastanza regolari;
- stretta somiglianza degli episodi tra di loro;
- associazione con linfoadenopatia in assenza di evidenti localizzazioni infettive nella stessa sede;
- iperplasia del tessuto linfatico (tonsil-

le, appendice, linfonodi);

- franca risposta degli indici di laboratorio della flogosi, esclusivamente in malattia;
- presenza di dolori addominali diffusi, simili a quelli della porpora di Schoenlein-Henoch;
- presenza di afte orali;
- presenza di artralgie;
- benessere tra un episodio e l'altro.

Bibliografia

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR: Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 110, 43-6, 1987.
2. Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, et al: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 135, 98-101, 1999.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135, 15-21, 1999.
4. Long SS: Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) - What it isn't. What is it? *J Pediatr* 135, 1-5, 1999.
5. Not T, Buratti E, Berti I, et al: L'apoptosi nella fisiologia e nella patologia umana. *Medico e Bambino* 4, 251-4, 1998.
6. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 12, 97,133-44, 1999.
7. The French FMF Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* Sep 17(1), 25-31, 1997.
8. Babior B, Matzner Y: The familial Mediterranean fever gene-cloned at least. *N Engl J Med* 337, 1548-9, 1997.
9. Drenth JPH, Haagsma CJ, van der Meer JWM: The International Hyper-IgD Study Group: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 73, 133-44, 1994.
10. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, et al: Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 22, 178-81, 1999.
11. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, et al: Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 22, 175-7, 1999.
12. Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L, et al: Mevalonic aciduria - an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med* 19, 314, 1610-4, 1986.
13. Valle D: You give me fever. *Nat Genet* 22, 121-3, 1999.
14. Livneh A, Drenth JP, Klases IS, Langevitz P, George J, et al: Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome: two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J Rheumatol* 24, 1558-63, 1997.