

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XX

Febbraio 2017

numero 2

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

UNA FEBBRE RICORRENTE IN CERCA DI DIAGNOSI

Sara Contorno

Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: saracontorno@hotmail.it

Marwa è una bambina di 6 anni che negli ultimi due anni appare sempre più stanca. Questa astenia sarebbe peggiorata proprio negli ultimi due mesi. La mamma ci racconta inoltre che, fin dall'età di due anni, la piccola soffre di episodi febbrili ricorrenti, per cui a due anni e mezzo è stata operata di tonsillectomia e adenoidectomia in Marocco, il suo Paese di origine. L'intervento però non ha sortito alcun miglioramento né della durata né della frequenza degli episodi febbrili. Tali episodi, della durata di circa 3 giorni, continuano a presentarsi con una cadenza mensile: la temperatura massima raggiunge i 39,5 °C e la febbre si accompagna a dolore addominale diffuso, eruzione maculare agli arti inferiori, iperemia congiuntivale, e talvolta anche comparsa di afte al cavo orale. Da due anni inoltre, in concomitanza degli episodi febbrili, Marwa lamenta anche artralgie ai polsi e alle ginocchia. Anche il fratello minore di Marwa soffre di episodi febbrili ricorrenti e anche lui è stato operato di tonsillectomia e adenoidectomia. I suoi episodi febbrili durano 3 giorni, raggiungono una temperatura massima di 41 °C e continuano a ripresentarsi periodicamente, talvolta associandosi a orchite monolaterale.

Il quadro clinico di Marwa, caratterizzato da brevi attacchi di sierosite associata a esantema e febbre, così come la provenienza geografica della bambina e la ricorrenza di attacchi febbrili simili nel fratello, sono elementi di forte sospetto per una diagnosi di **febbre mediterranea familiare** (FMF). Pertanto abbiamo iniziato il trattamento con colchicina e le indagini genetiche per la ricerca della mutazione del gene MEFV.

Dopo due mesi dall'avvio della terapia la bambina non ha presentato ancora alcun miglioramento della sintomatologia e i risultati delle analisi genetiche sono risultati negativi. Pertanto al momento non sono soddisfatti i criteri per la diagnosi di FMF che dunque non può essere ancora formalizzata nonostante il quadro clinico fortemente sospetto! Al momento la bambina sta continuando il trattamento con colchicina: valuteremo l'evoluzione del qua-

dro e al prossimo incontro eseguiremo uno studio genetico sui familiari di primo grado.

La FMF è la più frequente delle febbri ricorrenti autoinfiammatorie. È una malattia autoinfiammatoria con brevi episodi ricorrenti di febbre e sierosite che esitano in dolore addominale, toracico, articolare e muscolare. È tipica del Sud-Est del Mediterraneo. La varianza fenotipica è dovuta a 218 mutazioni di MEFV (cromosoma 16) che codifica per la proteina pirina/marennostina. Però non tutti i pazienti presentano una mutazione di MEFV, per cui è probabile che siano coinvolti altri fattori.

Al fine di facilitare la diagnosi di FMF e di unificare le coorti di pazienti colpiti, nel corso degli anni sono stati elaborati da diversi Autori dei criteri di supporto diagnostico.

I criteri diagnostici più recenti sono quelli di Tel-Hashomer. La diagnosi definitiva è data dalla presenza di 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 criteri minori. La diagnosi probabile è data da 1 criterio maggiore e 1 criterio minore.

Criteri maggiori: episodi di febbre e sierositi, amiloidosi di tipo AA in assenza di patologie predisponenti, risposta alla colchicina.

Criteri minori: episodi febbrili ricorrenti, eritema *erysipela-like*, FMF in un parente di 1° grado.

Le analisi genetiche sono utili per confermare la diagnosi: visto che parliamo di una malattia autosomica recessiva è necessaria l'identificazione di due alleli mutati di MEFV. Una genetica negativa tuttavia, non può escludere la malattia, specialmente in presenza di una clinica fortemente suggestiva di FMF.

I laboratori ricercano le 5 mutazioni che si riscontrano più di frequente (M694V, V726A, V680I, E148Q e V694I) e non ricercano le altre mutazioni più rare, per cui può risultare negativo anche un soggetto che in effetti sia colpito dalla malattia.

Inoltre, le mutazioni MEFV avvengono in ambedue gli

alleli nel 70% dei casi tipici; nel rimanente 30% può esserci la mutazione in un solo allele o più di rado in nessuno. Tuttavia nonostante queste limitazioni la prova molecolare può essere usata come una prova di conferma nei casi in cui ci sia un elevato grado di sospetto. Se il quadro è molto sospetto, anche se le prove molecolari sono negative, va ugualmente usato il trattamento con colchicina.

Bibliografia di riferimento

- Bartolozzi G (a cura di). Febbre periodica ereditaria (parte prima). Medico e Bambino pagine elettroniche 2002;5(1).
- Protocol national de diagnostic et de soins (PNDS). Quel est l'impact des décisions de la certification des établissements de santé? Haute Autorité de Santé, 2013.
- Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. Orphanet J Rare Dis 2015;10:34.
- Witsch-Baumgartner M, Touitou I. Clinical utility gene card for: prototypic hereditary recurrent fever syndromes (monogenic autoinflammatory syndromes). Eur J Hum Genet 2015;23(8).