

Reumatologia pediatrica

- Artrite idiopatica giovanile
- Vasculiti
- Malattie autoinfiammatorie
- Reumatismo articolare acuto

Caratterizzate da autoimmunità e infiammazione

Artrite Cronica Giovanile o Artrite Idiopatica Giovanile

Caratterizzata da infiammazione cronica delle articolazioni

- tumefazione
- limitazione funzionale dolorosa alla pressione o mobilizzazione

Prakken (2011) la definisce come diagnosi di esclusione tra tutte le artriti croniche pediatriche di origine sconosciuta



EPIDEMIOLOGIA

1. L'artrite giovanile idiopatica (AIG) non è una malattia rara. Essa è stata descritta come presente in tutte le razze e le aree geografiche.

1. Incidenza:

a. Michigan, 1973, 9.2 casi per 100,000

b. Mayo Clinic, 1966, 13.9 casi per 100,000.

2. Prevalenza

a. Mayo Clinic Survey, 113.4 casi per 100.000 bambini

b. Scuola elementare inglese, Bywaters, 65 casi per 100.000

PERCORSO STORICO

- 1864-** Cornil descrisse una donna di 29 anni con artrite infiammatoria cronica dall'età di 12 anni.
- 1890-** Diamantberger discusse di 38 casi di bambini con artrosi.
- 1897-** Still presentò la classica descrizione di artrite giovanile. Egli descrisse 12 pazienti con linfadenomegalia, splenomegalia, febbre e rigonfiamento delle articolazioni.
- 1910-** Ohm descrisse per la prima volta l'uveite cronica
- 1946-** Coss e Boots usarono il termine Artrite reumatoide giovanile

ETA' ALL'ESORDIO

- **L'esordio avviene generalmente dopo i 6 mesi entro i 16 anni**
- **L'incidenza più alta si riscontra da 1 a 3 anni**
- **Una gran parte di bambini sono affetti da artrite pauciarticolare**
- **Un ulteriore picco avviene verso i 8-12 anni di età**
- **Questa incidenza ha un'eguale distribuzione tra maschi e femmine e rappresenta un picco molto più ampio.**

CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELLA AIG

(American College of Rheumatology, ACR)

- 1. Età di insorgenza inferiore ai 16 anni.**
- 2. Artriti in una o più articolazioni definita da tumefazione e essudato, o presenza di due o più dei seguenti sintomi:**
 - limitazione del movimento**
 - dolenzia o dolore nei movimenti, calore**
 - febbre**
- 3. Durata della malattia \geq a 6 settimane**
- 4. Esclusione di altre forme di artrite giovanile.**

CLASSIFICAZIONE DI EDMONTON DELLE ARTRITI IDIOPATICHE GIOVANILI (AIG), nomenclatura ILAR (International League of Associations for Rheumatology)

- ARTRITE AD ESORDIO SISTEMICO (4- 17%)**
- OLIGOARTRITE (27- 56%)**
 - persistente**
 - estesa**
- POLIARTRITE**
 - fattore reumatoide negativo (11- 28%)**
 - fattore reumatoide positivo (2- 7%)**
- ARTRITE PSORIASICA (2- 11%)**
- ARTRITE ED ENTESITE (3- 11%)**
- ARTRITI INDIFFERENZIATE (11- 21%)**

ILAR, Edmonton, 2001:J *Rheumatol*, 2004; 31: 390- 92

CLASSIFICAZIONE DELLE TIPOLOGIE DI INSORGENZA DELLA AIG

- 1. Artrite poliarticolare (> 5 articolazioni) 30%**
 - a. fattore reumatoide negativo
 - b. fattore reumatoide positivo

- 2. Artrite pauciarticolare (1- 4 articolazioni) 50%**
 - a. Esordio in età infantile
 - iridociclite
 - spondilite anchilosante
 - ginocchio,caviglia
 - b. esordio tardivo

- 3. Malattia sistemica (artrite con febbre intermittente > 39°) 20%**

CARATTERISTICHE DELL'AIG (ILAR,EDMONTON, 2001)

	Poliartrite	Oligoartrite	Malattia sistemica
Frequenza	13- 35%	27- 56%	4- 17%
Articolaz.(n°) tipo	≥ 5 piccole e medie	≤ 4 medie e grandi	Variabile piccole e medie
Età di esordio	tutta l'infanzia	picco 1-2 anni	tutta l'infanzia
Rapporto F:M	3:1	5:1	1:1
Segni sistemici	modesti	non presenti	prevalenti
F.Reumatoide	2- 7%	raro	raro
ANA	40- 50%	75- 85%	10%
Uveite cronica	5%	20%	rara



Joint Damage in Early JA



ACR



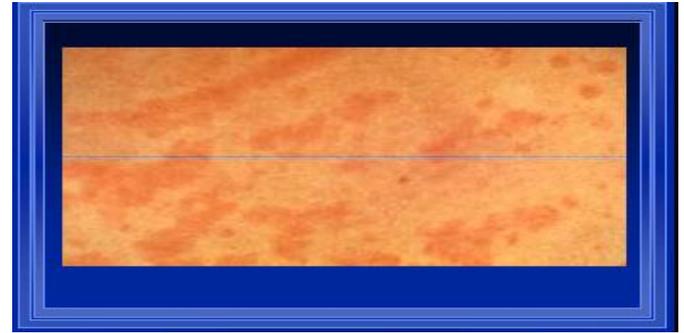
© ACR



Dermatografismo cutaneo

Sintomi extra-articolari di AIG

1. rigidità mattutina, zoppia
2. rash simil reumatoide
3. Febbre intermittente
4. Pericardite
5. Uveite cronica
6. Spondilite cervicale
7. Noduli reumatoidi
8. Tenosinovite
9. ANA
10. RA



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **Trauma**
- **Infezioni:** osteomielite, artrite settica (batterica, virale)
- **Artriti post infettive:** Reattiva, s.Reiter, Febbre reumatica, Mal. Lyme, Malattie infiammatorie croniche dell'intestino
- **Cause allergiche/immunologiche:** mal. Da siero, eritema nodoso, Porpora di Schonlein-Henoch
- **Patologie Emato-oncologiche:** drepanocitosi, emofilia, neoplasie, LLA
- **Miscellanea:** sinovite da corpo estraneo, artrosinovite transitoria anca + epifisiolisi testa del femore, dolori di crescita, ecc
- **Connettiviti:** LES, dermatomiosite, scleroderma, vasculiti

FATTORI PREDISPONENTI ALLO SVILUPPO DI UVEITE NELLE AIG

FEMMINE

- ✓ < 6 ANNI DI ETA'
- ✓ PAUCIARTICOLARE
- ✓ DURATA DELL'ARTRITE < 2 ANNI
- ✓ PRESENZA ANA
- ✓ Uveite 80%



Uveite



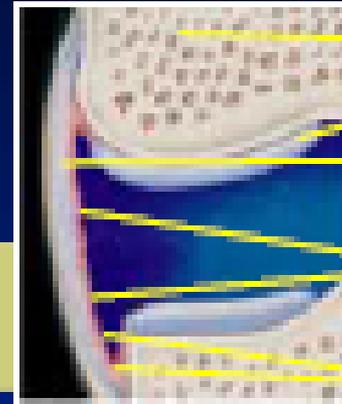
iridocyclite

Fisiopatologia della AIG

- Eziologia multifattoriale
 - La sinovia è infiltrata da:
 - Linfociti B
 - Macrofagi
 - Linfociti T
- con produzione di citochine e proliferazione dei sinoviociti

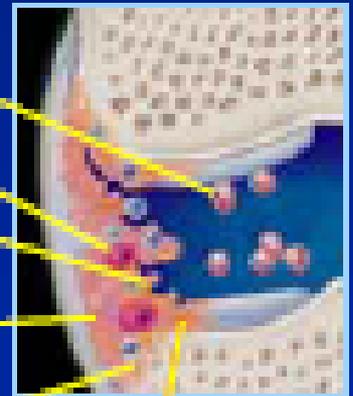
Disease Progression

Normal Joint



- Bone
- Cartilage
- Capsule
- Synovial Membrane
- Synovial Fluid
- Synovial Cells

Established Rheumatoid Arthritis



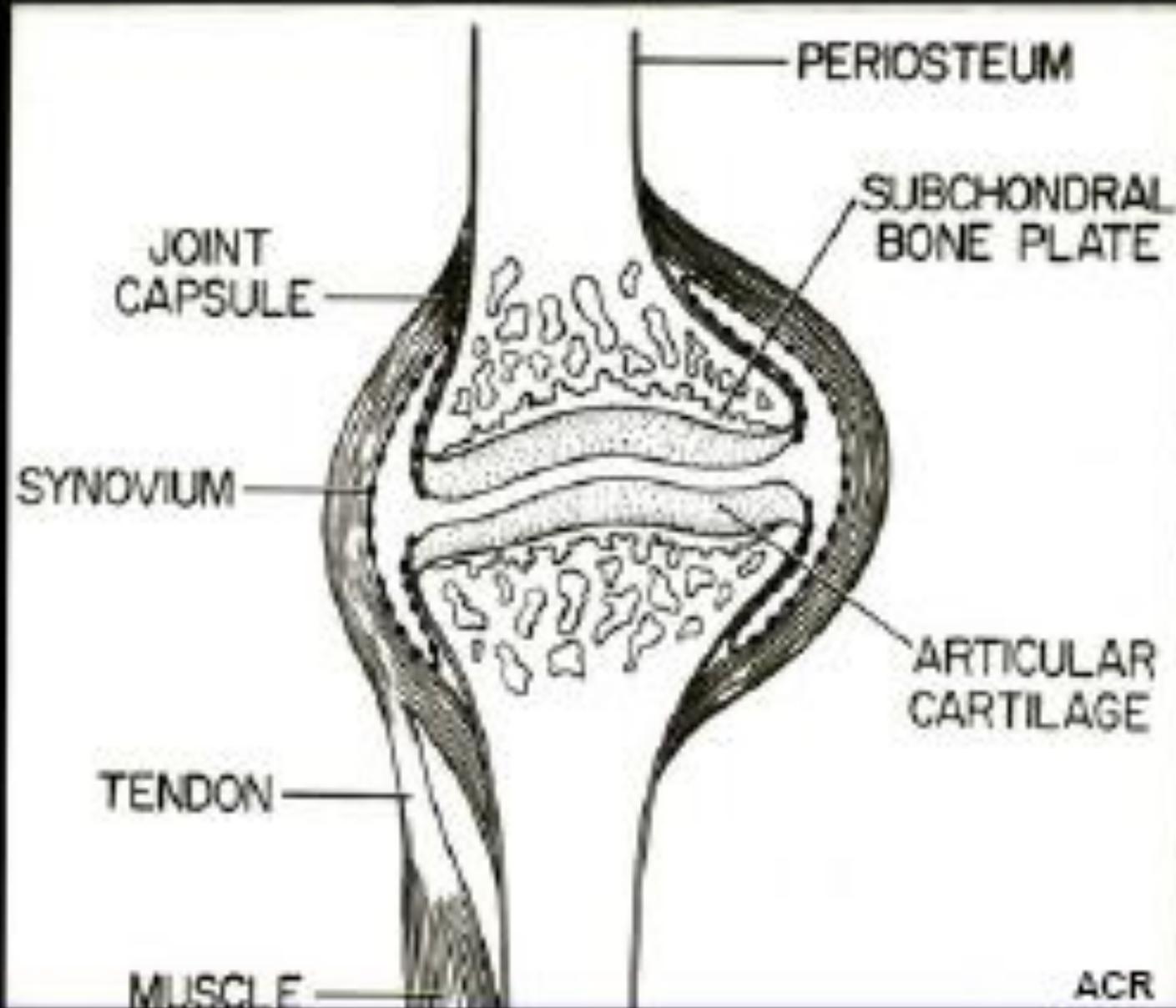
- Neutrophils
- Plasma Cell
- Synovial Villi
- Extensive Angiogenesis
- Eroded Bone
- Pannus

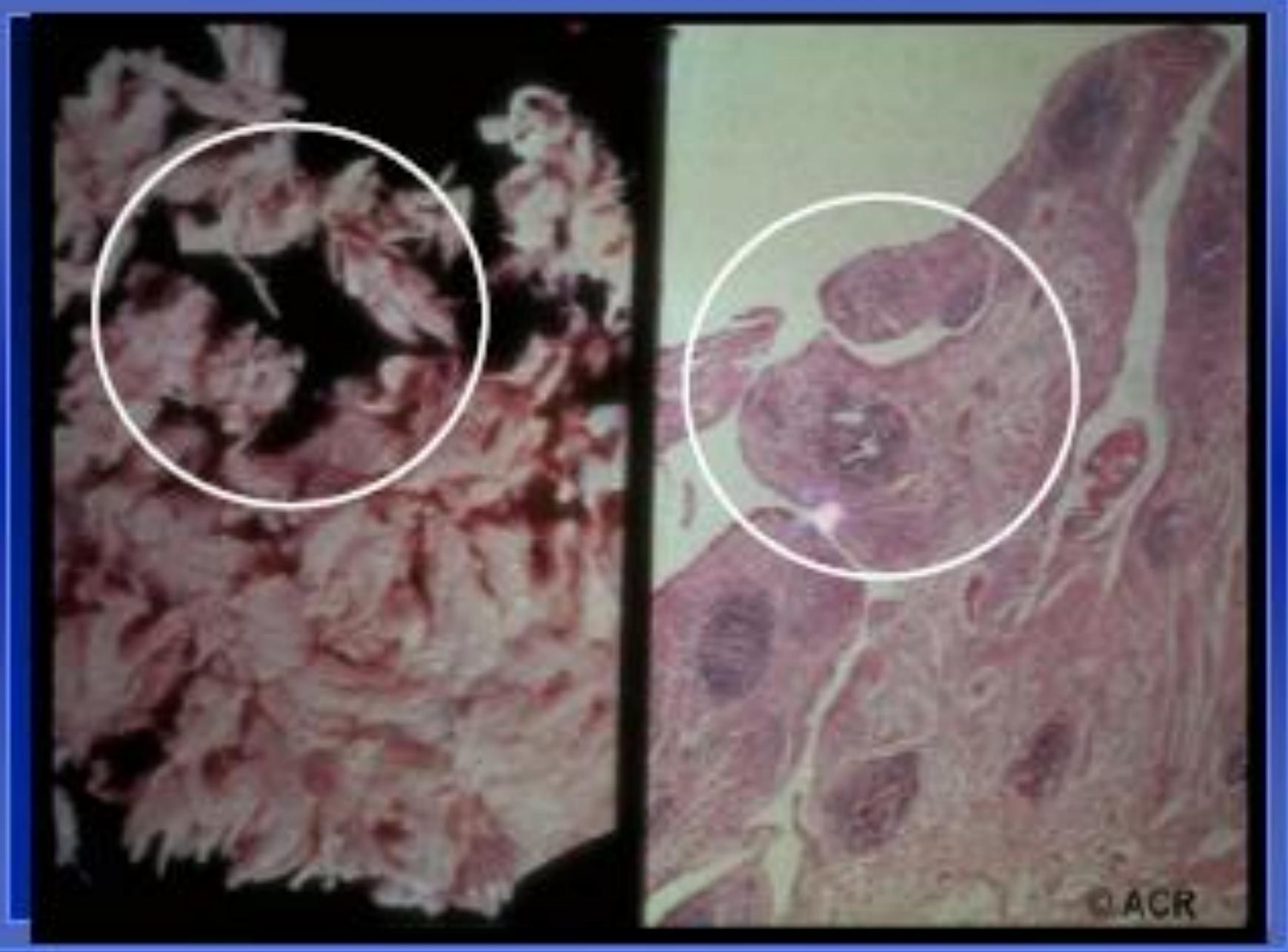
Early Rheumatoid Arthritis



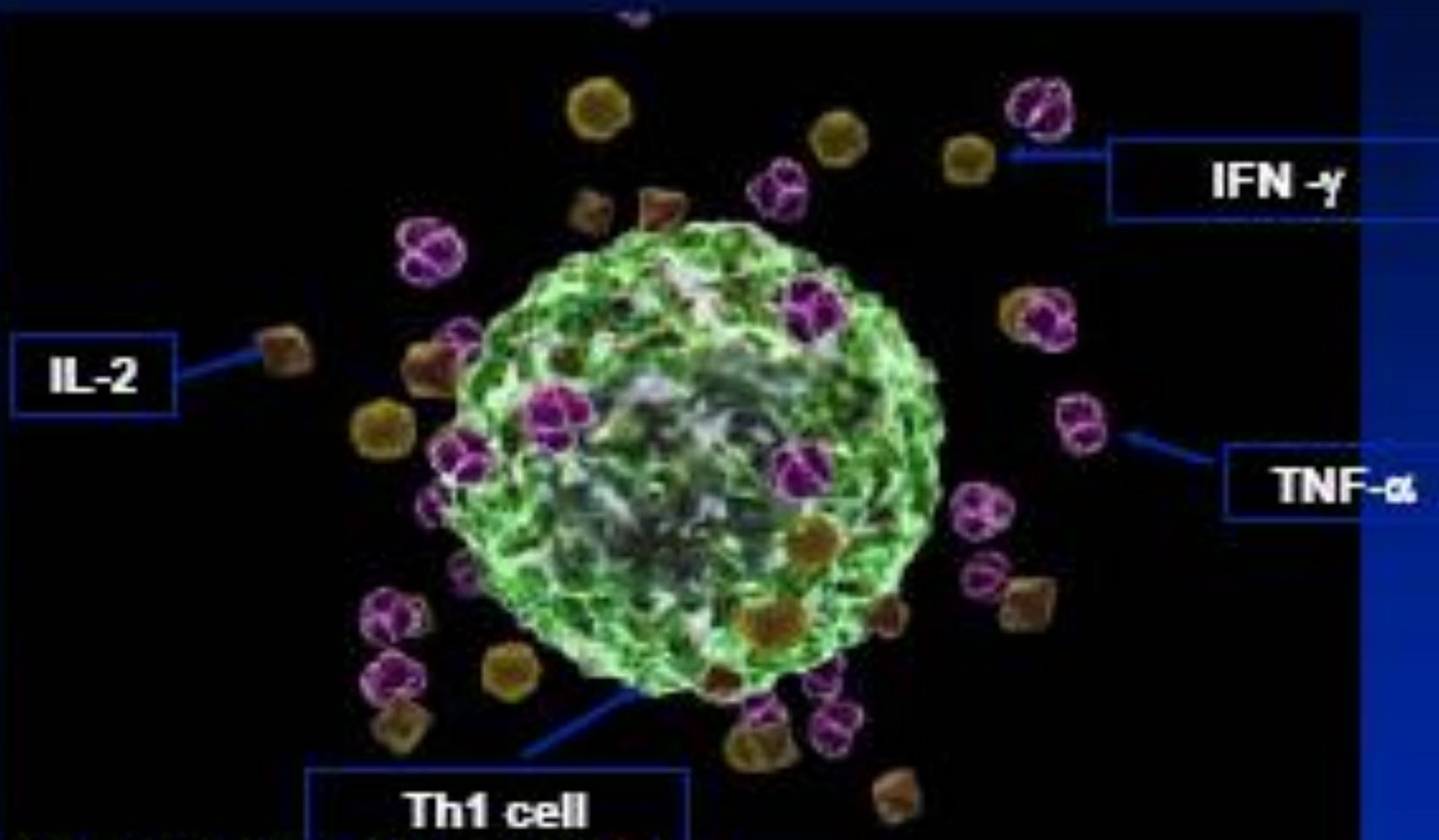
- Neutrophils
- Hyperplastic Synovial Membrane
- Capillary Formation
- Hypertrophic Synovial Cells
- T Cells
- B Cells

Adapted with permission from:
Choy EHS, Panayi GS. *N Engl J Med*. 2001;344:907-916.
© 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.





Activated Th1 Cell in JA



Smith JB, Haynes MT. *Ann Intern Med*. 2000;133:908-923

Feldman M, Brennan FM, Maini RN. *Ann Rev Immunol*. 1998;16:307-440.

ANALISI DEL LIQUIDO SINOVIALE NELLA AIG

- **TORBIDO**
- **PARZIALE DEGRADAZIONE DELL'ACIDO IALURONICO**
- **CONTA LEUCOCITARIA > 2000/mmc**
(2000-50000)
> 50% NEUTROFILI

HLA NEI BAMBINI CON JA

AIG Pauciarticolare e poliarticolare (fattore reumatoide negativo)

- a. DR 8 (DRB1*0801)
- b. DR 5 (DRB1*1101 e 1104)
- c. DR 6 (DRB1*1301)
- d. DP W2.1 (DPB1*0201)

AIG Pauciarticolare e poliarticolare (fattore reumatoide negativo)

Malattia erosiva poliarticolare

- a. DQA1*0101
- b. DRB1*0101
- c. DPW3

Poliartriti RF+

- a. DR 4, DW4 (DRB1*0401)
- b. DR4, DW14 (DRB1*0404)

Antigeni responsabili?

- Sconosciuti ma possibili
- Proteine dello shock
- EBV (Gp110) che condivide 6 aa
con HLA-DR4 (DRB1 0401)
- Micoplasma e retrovirus (superAg),
LT attivati
- Autoantigeni cartilaginei endogeni

TRATTAMENTO (1940)

- La terapia è sintomatica
- Fisioterapia
- Climatoterapia
- Riposo
- Salicilati
- Alte dosi vitD

Fans

Farmaco	Posologia	Effetti collaterali
Acido acetilsalicilico	70- 100 mg/kg/die	epatotossicità, disturbi gastrointestinali, salicilismo
Naprossene	15 mg/kg/die in 2 dosi	disturbi gastrointestinali, pseudoporfiria
Ibuprofene	35 mg/kg/die in 4 dosi	disturbi gastrointestinali
Flurbiprofene	4- 5 mg/kg/die in 3-4 dosi	disturbi gastrointestinali

Farmaci di fondo

Farmaco	Posologia	Effetti collaterali
Methotrexate	10- 15 mg/m²/ settimana	epatotossicità, disturbi gastrointestinali
Ciclosporina	3-5 mg/kg/die in 2 dosi	ipertricosi, ipertensione arteriosa, alterazioni funzione renale, disturbi gastrointestinali
Salazopirina	30- 50 mg/kg/die 3-4 dosi	depressione midollare, rash cutanei, disturbi gastrointestinali

Steroidi

INDICAZIONI:

- **Gravi complicanze**
- **Gravi poliartriti**
- **Farmaco ponte**
- **Febbre persistente**
- **Uveite**

TERAPIE INNOVATIVE

- Terapia anti L-T
 - anticorpi monoclonali verso CTLA4Ig (abatacept)
- Terapia Anti L- B
 - Rituximab (anticorpi anti CD20)

FARMACI BIOLOGICI ATTUALMENTE UTILIZZATI NELL'AIG

Anti-TNF

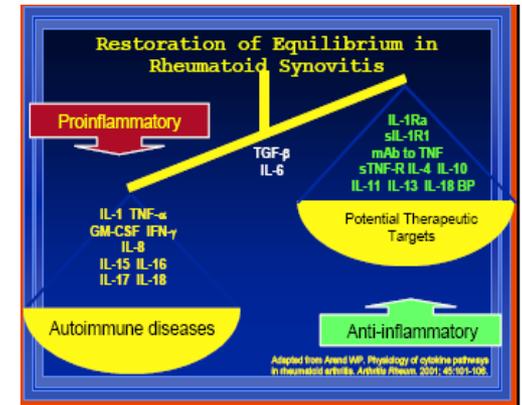
- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab

Anti-IL1:

- IL1-Rec antagonista: Anakinra
- Canakinumab (AIG sistemica)

Anti-IL6:Anti attivazione linfocitaria:

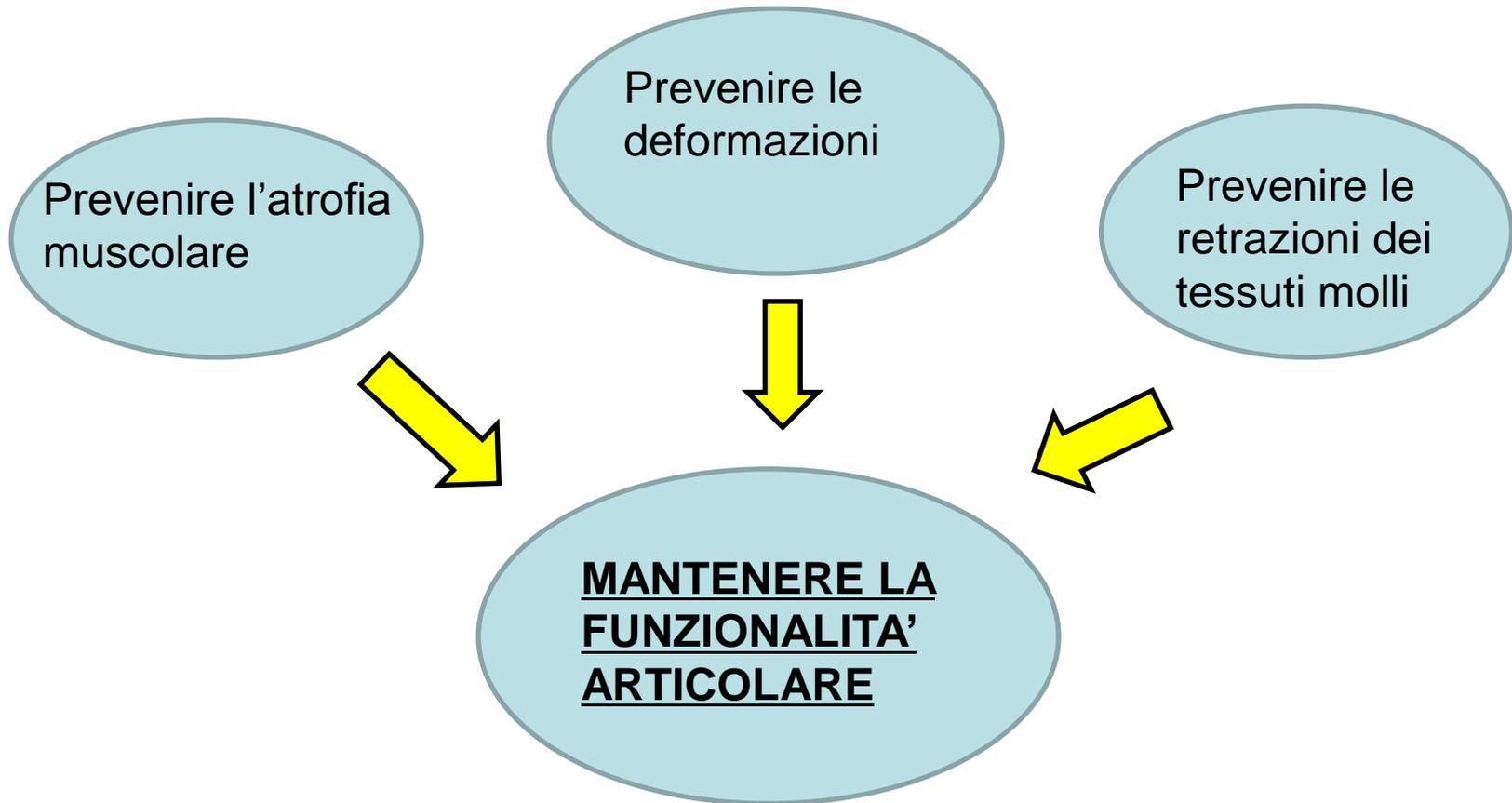
IL6-Rec antagonista: Tocilizumab
(AIG sistemica, poliarticolare)



ALTRI

- Sali d'oro 0.7-1 mg/Kg/sett
- Penicillamina 5-10 mg/Kg/die
- Sulfalazina 40 mg/Kg/die
- Ciclofosfamide
- Idrossiclorochina 6 mg/Kg/die per 6 mesi poi 3 mg/Kg/die

FISIOTERAPIA: ruolo nell'AIG



Vasculiti

- Primitive
- Secondarie
- Interessamento sistemico
- Ad eccezione di poliarterite microscopica (rene) e cutanea

Diagnosi

- Istologia
- Classificazione clinica 1976 Christian e Sergent
 - Con Vasculite necrotizzante
 - Arterite temporale
 - Malattia di Wegener
 - Arterite arco aortico
 - Porpora di Schonlein-Henoch
 - PAN (Panarterite Nodosa)

Classification of Childhood Vasculitis (EULAR/PReS endorsed consensus criteria)

I. PREDOMINANTLY LARGE VESSEL VASCULITIS

- Takayasu arteritis

II. PREDOMINANTLY MEDIUM VESSEL VASCULITIS

- Childhood polyarteritis nodosa
- Cutaneous polyarteritis nodosa
- **Kawasaki disease**

III. PREDOMINANTLY SMALL VESSEL VASCULITIS

A Granulomatous:

- Wegener granulomatosis*
- Churg-Strauss syndrome*

B Nongranulomatous:

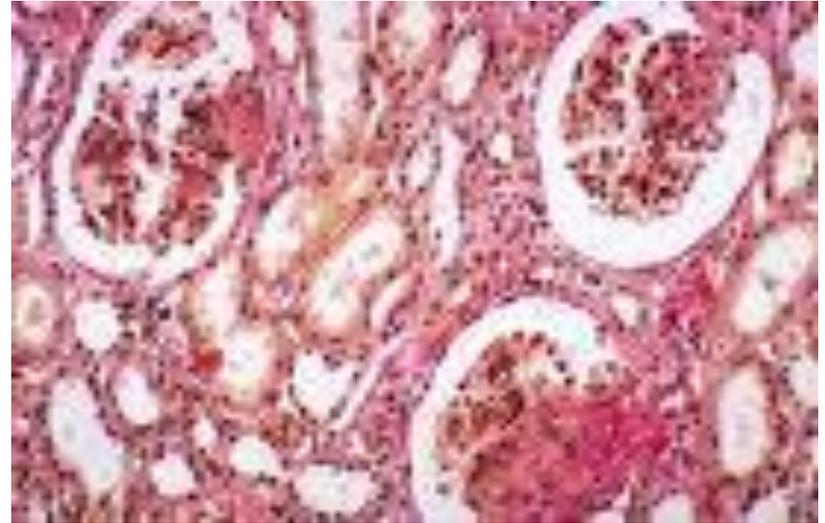
- Microscopic polyangiitis*
- **Henoch-Schönlein purpura**
- Isolated cutaneous leukocytoclastic vasculitis
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis

IV. OTHER VASCULITIDES

- Behçet disease
- Vasculitis secondary to infection (including hepatitis B–associated polyarteritis nodosa), malignancies, and drugs, including hypersensitivity vasculitis
- Vasculitis associated with connective tissue disease
- Isolated vasculitis of the central nervous system
- Cogan syndrome
- Unclassified

Porpora di Schonlein - Henoch

- Deposizione tissutale di Immunocomplessi IgA
- Epidemiologia: più frequente forma di vasculite, interessa piccoli vasi
- età media 6 anni, più sono giovani minore è la gravità dei sintomi
- Nell'adulto 13% insufficienza renale
- Colpisce generalmente i bambini
- Stagionalità: autunno-inverno
- Streptococchi, epatite B, herpes, parvovirus, adeno, helicobacter, coxackie virus
- **Tetrate classica**: Rash cutaneo, artralgie, dolore addominale, interessamento renale



Schönlein-Henoch

Rash: caviglie, glutei, gomiti
superficie flessoria Al
orticarioide, maculopapulare, purpurico

Porpora di Schonlein-Henoch

- Intereessamento **RENE 25% -50%**:
- ematuria
- Proteinuria
- IPT
- Sindrome nefrosica
- Interessamento **INTESTINO 50%**: dolore addominale colico per edema ed emorragia tenue, intussuscezione
- La **diagnosi** è clinica
- **Piastrine normali!!!!!!**

Principali Manifestazioni Cliniche: P SH

Manifestazioni Cliniche	% pazienti
Porpora	100%
Artrite/Artralgie	75%
Dolore addominale	65%
Sanguinamento addominale	35%
•Occulto	25%
•Importante	10%
Nefrite	40%
•Ematuria	40%
•Ematuria Importante	10%
•Proteinuria	25%
•S. Nefrosica	5%
Insuff. Renale terminale	1%
Recidiva dei Sintomi	33%

Complicazioni meno frequenti della Porpora di SH

Cutanee	Neurologiche
Lesioni Bollose	Ottundimento
MuscoloScheletriche	Convulsioni
Miosite	Afasia
Genito-Urinarie	Paresi
Orchite	Cecità Corticale
Cistite emorragica	Corea
Ostruzione ureterale	Atassia
Gastrointestinali	Neuropatia dei Nervi cranici
Intussuscezione	Neuropatia Periferica
Enteropatia proteino-disperdente	Polmonari
Pancreatite	Emorragia polmonare
Colecistite	Altre
Infarto o perforazione intestinale	Cardite
Colite pseudomembranosa	Uveite ant. episclerite



MASCHIO, 3 ANNI



A. FAM. FISIOLÓGICA E PAT. REM: NDP

AN. PAT PROS: Il 2/10 compare febbre con TC max 39.2°C; il 3/10 compare tumefazione linfonodale cervicale dx ingravescente, per cui il giorno successivo la pediatra consiglia terapia antibiotica con amoxicillina+ acido Clavulanico.

Il 5/10 compare iperemia cutanea ingravescente in corrispondenza del linfonodo e giunge all'osservazione al P.S.

E.O.

Abbattuto. Mucose secche, iperemiche. Petecchie sul palato molle. Tumefazione linfonodale angolo mandibolare dx 6 x 4 cm, di consistenza dura, molto dolente, con iperemia della cute sovrastante. Posizione obbligata del capo in flessione. Ricoverato e posto in terapia ab e.v. con amplital e sulbactam. Il giorno successivo comparsa di esantema e eritema palmo-plantare.



Cos'è?



Malattia di Kawasaki

Vasculite multisistemica dei vasi di medio calibro

25% sequele cardiovascolari, aneurismi coronarici

Eziologia non nota

diagnosi 5/6 o 4 clin. con con aneurismi delle coronarie

-febbre

-congiuntivite

-linfadenomegalia

-rash

-alterazioni delle labbra o della mucosa orale

-modificazioni delle estremità

Malattia di Kawasaki

Altre caratteristiche

artralgie e artrite

meningite asettica

alterazioni cardiovascolari, miocardite, aneurismi
arteriosi, pericardite, insufficienza ecc.

diarrea, vomito, dolore addominale

disfunzione epatica

idrope colecisti

gangrena periferica

perdita uditiva

Uretrite con piuria sterile

uveite



I 6 sintomi principali della M.di Kawasaki

- Febbre da più di 5 giorni.
- Arrossamento congiuntivale bilaterale.
- Modificazioni delle labbra e cavità orale. (Arrossamento delle labbra, lingua a fragola, diffuso arrossamento della mucosa orale e faringea).
- Linfoadenopatia cervicale acuta non purulenta.
- Esantema polimorfo
- modificazioni a carico delle estremità. (Arrossamento del palmo delle mani e piedi con edema duro)
- Tardiva desquamazione.

Diagnosi:

- Presenza di 5/6 sintomi
- Presenza di 4/6 sintomi più la presenza di aneurismi coronarici visualizzati all'ecocardiogramma bidimensionale o alla coronarografia

Trattamento

- Fase acuta: IgG :2g/Kg ic/10-12 ore
- Acido Acetil Salicilico: 80-100 mg/Kg/die : 4
- Convalescenza sine complicanze: AAS 3-5mg/Kg
- Interessamento coronarico: AAS 3-5mg/Kg
Terapia fibrinolitica
- Ischemia miocardio: angioplastica, bypass, trapianto.

Malattie autoinfiammatorie

	Malattia	Trasmissione	Gene	Proteina	Principali manifestazioni cliniche
Febbri periodiche	Febbre Familiare Mediterranea	AR	MEFV	Pirina	Breve durata degli episodi febbrili: 24-48 ore. Dolore addominale e toracico. Rash simil-erisipela. Alta incidenza di amiloidosi renale. Buona risposta alla Colchicina.
	Deficit di Mevalonato Chinasi	AR	MVK	MVK	Durata degli episodi febbrili: 4-5 giorni. Esordio nei primi anni di vita. Rash cutaneo, dolore addominale, vomito, diarrea e splenomegalia. Bassa incidenza di amiloidosi. Buona risposta agli steroidi.
	Sindrome associata al recettore del TNF	AD	TNFRSF1A	TNFR1	Lunga durata degli episodi febbrili: 1-3 settimane. Edema periorbitale, mialgie, dolore scrotale, fascite monocitaria. Incidenza di amiloidosi renale 15-25%. Buona risposta all'inibizione di IL-1.
Sindromi associate a NLRP	FCAS (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>)	AD	NLRP3	Criopirina	FCAS: Orticaria e febbre scatenate dall'esposizione al freddo, artrite, congiuntivite. MWS: Orticaria cronica, sordità neurosensoriale, amiloidosi. CINCA: Orticaria cronica, displasie ossee, ritardo intellettuale, meningite cronica, sordità neurosensoriale Tutte ottima risposta al blocco di IL-1.
	Sindrome di Muckle-Wells				
	CINCA (<i>Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome</i>)				
	FCAS2 (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome type 2</i>)	AD	NLRP12	NLRP12	Lesioni orticarioidi, arto-mialgie e febbre scatenati dal freddo. Possibile sordità neurosensoriale.
Malattie Granulomatose	Sindrome di Blau	AD	CARD15/ NOD2	CARD15	Esordio precoce (<5 anni). Poliartrite granulomatosa, uveite, rash cutaneo. Buona risposta al blocco di TNF.
Deficit del proteasoma	Sindrome autoinfiammazione, lipodistrofia e dermatosi	AD	PSMB8	PSMB8	Esordio nella prima decade. Episodi febbrili, panniculite, artralgia/artriti. Nella seconda decade: atrofia lipomuscolare e contratture articolari.
Disordini piogenici	PAPA (<i>Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne</i>)	AD	PSTPIP1	PSTPIP1	Artrite asettica piogenica, pioderma gangrenoso ed acne cistica. Aneddotta risposta al blocco del IL-1 e TNF.
	Sindrome di Majeed	AR	LPIN2	LPIN2	Osteomielite multifocale, anemia congenita diseritropoietica e dermatosi neutrofila.
	DIRA (<i>Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist</i>)	AR	IL1RN	IL1Ra	Osteomielite multifocale a esordio neonatale, periostite e pustolosi asettica. Incremento degli indici di flogosi. Risposta ottima all'Anakinra.
	DITRA (<i>Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist</i>)	AD	IL36RN	IL36Ra	Ripetuti episodi di febbre, rash generalizzato eritematoso e pustolare e malessere generale.
Deficit di adenosina deaminasi 2	Deficit di adenosina deaminasi 2 (DADA2)	AR	CECR1	ADA2	Esordio precoce, febbre ricorrente con <i>livedo reticularis</i> , <i>strokes</i> cerebrali, Quadro clinico e istologico compatibile con poliarterite nodosa.

Febbri Periodiche

PFAPA (Periodic Fever Adenitis Pharyngitis Aphthae)

Non ha una causa genetica nota.

Compare nei primi 5 anni

E' la più frequente tra le febbri periodiche (adeno?)

Si risolve sempre con l'asportazione delle tonsille, ma ha di solito un andamento favorevole con guarigione spontanea prima della pubertà.

In alcuni casi, però, la febbre periodica è

diversa da quella della PFAPA, perché non si associa a tonsillite, o non guarisce dopo aver tolto le tonsille.

In questi casi approfondire le indagini

Deficit dell'antagonista recettoriale di IL-1 (DIRA)

La produzione dell'antagonista recettoriale di IL-1 (IL-1Ra) è uno dei normali meccanismi di controllo dell'attività di IL-1. Agisce occupando il recettore cellulare di IL-1 (senza però trasmettere il segnale) rendendolo così indisponibile per l'interazione sia con IL-1_α e il 1_β. La sua versione ricombinante (Anakinra) è un farmaco biologico usato per l'appunto per inibire IL-1. L'importanza di IL-1Ra nel controllo dell'attività di IL-1 è assai ben dimostrata

dal fatto che la mancanza di IL-1Ra, secondaria a mutazioni del gene, causa una malattia molto grave e potenzialmente mortale (Aksentijevich et al., 2009, Reddy et al., 2009). L'esordio è neonatale e caratterizzato principalmente, oltre che da una marcata elevazione degli indici di flogosi, da pustolosi asettica, periostite e osteomielite asettica multifocale. La malattia risponde in maniera spettacolare alla somministrazione di Anakinra che rappresenta in questo caso un vero farmaco salvavita.

Deficit dell'antagonista recettoriale di IL-36 (DIRA)

Si tratta di una malattia a patogenesi simile alla precedente e che sottolinea anch'essa l'importanza dell'integrità dei meccanismi di controllo dell'immunità innata. Tre citochine pro infiammatorie (IL-36 α , IL-36 β and IL-36 γ), appartenenti alla famiglia di IL-1 ed espresse con maggiore abbondanza a livello cutaneo, esercitano la loro azione attraverso un comune recettore. Anche per questo recettore, come per quello di IL-1, esiste un antagonista recettoriale (IL-36Ra)

naturale. Mutazioni che causano una carenza di IL-36Ra causano una grave malattia ad espressione prevalentemente cutanea e conosciuta come psoriasi pustolosa generalizzata (Marrakchi et al., 2011). In fase di acuzie la malattia si caratterizza per una eruzione cutanea eritematosa e pustolosa associate a febbre elevata e importante aumento degli indici di flogosi. Nella maggioranza dei pazienti la malattia esordisce in età pediatrica anche se ampie variazioni nell'età d'esordio sono state osservate. Non esiste al momento una terapia efficace.

Sindrome autoinfiammazione, lipodistrofia e dermatosi (ALDD)

Questa malattia è stata descritta con vari eponimi "joint contractures, muscle atrophy, microcytic anaemia and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy (JMP), Nakajo-Nishimura syndrome, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE disease)". Esordisce in genere nella prima decade di vita ed è caratterizzata da febbre elevata, artrite, dattilite, panniculite, progressivo sviluppo di lipoatrofia e contratture articolari, ritardato sviluppo somatico e mentale. L'aspettativa di vita è considerevolmente ridotta. La mutazione responsabile della malattia riguarda una componente dell'immunoproteasoma, una proteina denominata PSMB8 (*proteasome subunit beta type 8*) (Agarwal et al., 2010). L'immunoproteasoma è una proteasi composta di varie subunità che collabora con il sistema dell'ubiquitina nella degradazione delle proteine non-lisosomiali dopo attivazione con stimoli pro-infiammatori come l'interferone. La mutazione causa un difetto di attività che porta ad un accumulo di proteine ubiquitinate che a loro volta stimolano vari meccanismi pro-infiammatori. Non esiste a tutt'oggi una terapia efficace. Questa malattia è un esempio di come l'identificazione dei geni responsabili delle malattie autoinfiammatorie possa portare alla scoperta di nuovi, importanti meccanismi del controllo del processo infiammatorio.

Deficit di adenosin deaminasi 2 (DADA2)

La poliarterite nodosa (PAN), malattia severa caratterizzata da infiammazione dei vasi di medio calibro con necrosi fibrinoide, è una grave vasculite per cui è stata ipotizzata una patogenesi immuno-mediata. Di grande rilievo è stata perciò l'osservazione (Zhou et al., 2014, Navon Elkan et al., 2014) che un quadro del tutto simile alla PAN è indotto da mutazioni del gene dell'adenosin deaminasi 2. Il quadro clinico più comune è quello di una febbre ricorrente con livedo reticularis e ricorrenti emorragie cerebrali (*strokes* lacunari). I reperti biotipici mostrano spesso un quadro classico di PAN. La

mutazione è particolarmente frequente negli ebrei di origine georgiana dove è stata osservata un'ampia variazione nell'età di esordio e nella severità della sintomatologia che varia da casi rapidamente fatali con *stroke* multipli ad insorgenza nel primo anno di vita a manifestazioni cutanee limitate in età adulta matura. È quindi possibile che la cosiddetta sindrome di Sneddon, descritta soprattutto negli adulti e caratterizzata da *livedo reticularis*, *stroke* e, in alcuni pazienti, anticorpi anti-fosfolipidi, possa essere anch'essa dovuta a mutazioni di ADA2. È noto come il deficit di ADA1 sia responsabile di una severa immunodeficienza dovuta all'accumulo intracellulare di nucleotidi. ADA2 ha somiglianze strutturali con ADA1 ma un'affinità per l'adenosina cento volte inferiore e non causa accumulo di adenosina o desossadenosina. In alcuni pazienti con DADA2 è stata descritta una modesta immunodeficienza a carico principalmente dei linfociti B. La mutazione si accompagna a livelli bassi di ADA2 o alla perdita dell'attività enzimatica. ADA2 è responsabile della degradazione extracellulare di adenosina e sembra rappresentare un fattore di crescita per lo sviluppo e la differenziazione di leucociti ed endotelio e svolgere un ruolo nel mantenere l'integrità delle cellule endoteliali (anche se non è espressa a livello endoteliale). Un aspetto molto rilevante, vista la gravità della malattia, che viene riferito in un lavoro (Navon Elkan et al., 2014) ed è corroborato dalla nostra personale esperienza su 4 pazienti, è la spettacolare efficacia del trattamento con farmaci anti-TNF, che induce non solo una rapida remissione della febbre e della livedo con normalizzazione dei parametri di flogosi ma anche previene l'insorgenza di *stroke* cerebrali.

Malattia reumatica

La malattia reumatica o reumatismo articolare acuto(MR)
è un fenomeno

- infiammatorio
- Acuto
- Interessa:
 - tutte le articolazioni
 - Cuore
 - Pelle
 - SNC
- Post streptococcico

- **Autoimmune** innescata dallo streptococco beta emolitico di gruppo A
- **Sintomi maggiori**
 - Cardite
 - Artrite di più articolazioni
 - Corea(faccia e mani)
 - Noduli sottocutanei dolenti, vicino alle articolazioni
 - Eritema marginato: chiazze color salmone corpo e arti
- **Sintomi minori**
 - Febbre
 - Artralgie con aspetto normale
 - Precedente episodio di MR
 - Alterazioni ECG
 - VES, PCR
 - Tampone positivo per streptococco, TAS

Malattia Reumatica

- Età 5-15 aa
- M=F
- Sintomi comuni:
 - Artrite (grandi articolazioni, migrante,)
 - noduli cutanei
 - corea
 - eritema marginato
 - Febbre
 - Stanchezza
 - Dolori addominali
- Diagnosi:
 - 2 segni maggiori
 - 1 maggiore + 2 minori

Terapia

Terapia della sottostante infezione streptococcica:

Agent	Dosage	Evidence rating
Amoxicillin	50 mg/kg (max 1 g) orally once daily for 10 days	1B
Penicillin G benzatin	Patients weighing 27 kg (60 lb) or less: 600,000 units IM once Patients weighing more than 27 kg: 1,200,000 units IM once	1B
Penicillin V potassium	Patients weighing 27 kg or less: 250 mg orally 2 or 3 times daily for 10 days	1B

Profilassi secondaria:

Agent	Dosage	Evidence rating*
Penicillin G benzathine	Patients weighing 27 kg (60 lb) or less: 600,000 units IM every 4 weeks†	1A
	Patients weighing more than 27 kg: 1,200,000 units IM every 4 weeks†	
Penicillin V potassium	250 mg orally twice daily	1B
Sulfadiazine	Patients weighing 27 kg or less: 0.5 g orally once daily	1B
	Patients weighing more than 27 kg: 1 g orally once daily	
Macrolide or azalide antibiotic (for patients allergic to penicillin and sulfadiazine)‡	Varies	1C

Durata della profilassi secondaria

Type	Duration after last attack	Evidence rating*
Rheumatic fever with carditis and residual heart disease (persistent valvular disease†)	10 years or until age 40 years (whichever is longer); lifetime prophylaxis may be needed	1C
Rheumatic fever with carditis but no residual heart disease (no valvular disease†)	10 years or until age 21 years (whichever is longer)	1C
Rheumatic fever without carditis	5 years or until age 21 years (whichever is longer)	1C

Fonte: AHA Guidelines on Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis, 2010

Cosa sapere

- **AIG**

esordio sistemico, pauciarticolare, poliarticolare

- **M. Kawasaki**

Febbre non responsiva alla terapia
antibiotica, congiuntivite non essudativa, esantema
polimorfo, edema mani e piedi LN lat cerv

NB: aneurismi coronarici

Ig ev

- **Porpora di Schonlein-Henoch:**

porpora trombotica non trombocitopenica, coliche
addominali, artralgie

Rene 25-50%