

La febbre: un sintomo frequente non sempre di facile interpretazione

Valentina Bonifacci, Giulia Guerrini, Roberta Burnelli

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Abstract

Fever is a common symptom but its interpretation is not always so easy

A case of a 7-year-old male is reported with fever every month and neutropenia observed during a routine control. We value the differential diagnosis for periodic fevers. According to the clinical presentation and after the exclusion of other more frequent causes, we hypothesize Hyper-IgD Syndrome and Cyclic Neutropenia. Neither cyclic-ity nor Hyper-IgD Syndrome's genetic mutation were found so we hypothesize a Chronic Benign Neutropenia of infancy and childhood.

Quaderni acp 2010; 17(4): 169-171

Key words Periodic fever. Neutropenia. Hyper-IgD Syndrome. Cyclic Neutropenia. Chronic Benign Neutropenia of infancy and childhood

Viene descritto il caso di un bambino di 7 anni con episodi mensili di iperpiressia e per il riscontro occasionale di neutropenia. In considerazione del quadro clinico ed escluse le cause più frequenti di febbre, ci si è indirizzati verso la sindrome da iper-IgD e la neutropenia ciclica. In assenza del riscontro di una ciclicità della neutropenia e in mancanza della mutazione genetica classica per la sindrome da iper-IgD è stata ipotizzata una neutropenia benigna cronica dell'infanzia.

Parole chiave Febbre periodica. Neutropenia. Sindrome da iper-IgD. Neutropenia ciclica. Neutropenia benigna cronica dell'infanzia

Il caso

Corrado giunge alla nostra osservazione all'età di 7 anni per episodi mensili di febbre (T max 40 °C), comparsi da circa un anno, e per il riscontro occasionale di leucopenia e neutropenia relativa (GB 2360/ μ l e PMN 780/ μ l). Gli episodi, (durata media di 4-5 giorni) sono preceduti da astenia e inappetenza, talvolta si associano a dolore addominale o iperemia del rinofaringe e presentano quasi sempre risoluzione spontanea. L'anamnesi personale è negativa. Il fratello maggiore a 12 anni era stato indagato per riscontro occasionale di leucopenia (GB 3000/ μ l) con neutropenia relativa e lieve piastrinopenia, senza riscontro di patologia. Il quadro si era poi normalizzato. Il padre presenta una conta leucocitaria totale ai limiti inferiori della norma, senza neutropenia relativa.

Corrado è in buone condizioni, peso e altezza al 50° percentile. Obiettività normale. Micropoliadenia laterocervicale, faringe roseo, masse muscolari normorappresentate. Prime indagini: indici di flogosi negativi (PCR 0,1 mg/dl e VES

19 mm), così come il tampone faringeo per streptococco β -emolitico di gruppo A e l'emocoltura. Negativa la ricerca per gli autoanticorpi antinucleo (ANA), anti-muscolo liscio (ASMA), anti-citoplasma dei neutrofili (c-ANCA anticorpi anti-proteinasi 3 e p-ANCA anti-mieloperoxidasi); immunoglobuline totali e sottopopolazioni linfocitarie nella norma. Ricerca di anticorpi anti-granulociti neutrofili con presenza di IgG a debole reattività. Per verificare una neutropenia ciclica si eseguono controlli seriatati della conta e della formula leucocitaria: nonostante la neutropenia sia più volte riscontrata (valori tra 590-1270/ μ l), non presenta un andamento ciclico e non è mai associata a clinica significativa. C'è invece un aumento delle IgA (318 mg/dl; v.n. 1-236) e delle IgD (196,15 U/ml; v.n. \leq 99 U/ml) confermato nei controlli successivi (221,3 U/ml).

La diagnosi possibile

La febbre è un segno comune e un problema quotidiano per il pediatra, in gran parte legata a infezioni virali o batteriche

diagnosticabili con la clinica e/o il laboratorio di primo livello (tabella 1). Talora si presentano uno o più episodi apparentemente inspiegabili [1] e il problema diagnostico deve essere guidato da un'approfondita anamnesi (storia familiare, caratteristiche degli episodi febbrili e dei periodi intercritici, sintomatologia associata, accrescimento staturponderale) e dall'esame obiettivo. Il riscontro di episodi febbrili ricorrenti, con insorgenza ciclica, può orientare verso una delle forme di febbre periodica. Eccettuata la presenza di una infezione, si devono anche escludere una malattia infiammatoria cronica, una malattia autoimmune o una forma neoplastica. Una febbre periodica di lunga durata senza una significativa compromissione dello stato generale difficilmente si associa a una di queste eziologie [2].

Le febbri periodiche sono un gruppo di patologie con peculiari caratteristiche cliniche: sono ricorrenti a esordio acuto, che persistono per qualche giorno fino ad alcune settimane, con intervalli asintomatici di durata variabile. Tra le cause più comuni di febbre ricorrente ricordiamo la *sindrome PFAPA* (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite), forma non ereditaria, probabilmente associata a una disregolazione del sistema immune. Colpisce solitamente bambini di età inferiore ai 5 anni. La diagno-

TABELLA 1: PRINCIPALI FORME DI FEBBRE PERIODICA EREDITARIA

Febbre Mediterranea Familiare
Sindrome Periodica Associata al Recettore del Fattore di crescita tumorale
Criopirinopatie
Sindrome da iper-IgD
Neutropenia ciclica

Per corrispondenza:
Valentina Bonifacci
e-mail: valecri11@gmail.com

il caso che insegna

si è clinica e risponde prontamente a un'unica somministrazione di prednisone che però non interferisce sulla ricorrenza degli episodi febbrili che tendono a scomparire spontaneamente. Altre forme di più raro riscontro vengono definite febbri periodiche ereditarie. Si tratta di "disordini autoinfiammatori" su base genetica, scatenati da meccanismi endogeni sconosciuti e caratterizzati da un alterato controllo del processo infiammatorio (tabella 1) [3].

La *Febbre Mediterranea Familiare (FMF)* è una malattia autosomica recessiva (AR), dovuta a difetto del gene MEFV sul cromosoma 16. È presente solitamente in popolazioni mediterranee con episodi febbrili di breve durata (minore di 4 giorni), coinvolgimento delle sierose e dermatite erisipelatoide. Complicanza frequente è l'amiloidosi sistemica. La *Sindrome Periodica Associata al Recettore del fattore di crescita tumorale (TRAPS)*, si trasmette con modalità autosomica dominante (AD) ed è legata alla mutazione del gene per il recettore del TNF localizzato sul cromosoma 12.

Gli attacchi febbrili possono persistere per settimane e nella maggior parte dei casi si associano congiuntivite e artromialgie. Durante gli attacchi sono stati talvolta riscontrati elevati livelli di IgD e IgA, che tuttavia rimangono a valori inferiori rispetto a quelli riscontrati nella sindrome da iper-IgD. Le *Criopirinopatie* sono un gruppo eterogeneo di malattie rare a trasmissione AD, dovute a diverse mutazioni a carico del gene CIAS1 sul cromosoma 1. La varietà fenotipica delle sindromi è legata alla variabile attività dell'enzima mutato e lo spettro clinico diviene progressivamente ingravescente. La sintomatologia dell'*Orticaria Familiare a Frigore (FCAS)* è scatenata da variazioni della temperatura ambientale, tipica è la comparsa di un rash maculo-papulare ritardato non pruriginoso. Nella *Sindrome di Muckle-Wells (MWS)* la temperatura non svolge un ruolo scatenante; spesso vi è una progressiva sordità neurosensoriale e complicanza frequente è l'amiloidosi, nel 25% localizzata a livello renale. Infine, la *Sindrome da Infiammazione Cronica*

Neurologica, Cutanea e Articolare (CINCA) si contraddistingue per la presenza di un esantema a esordio neonatale, artropatia deformante a carico delle ginocchia e interessamento del sistema nervoso centrale. La *Sindrome da iper-IgD* è una malattia a trasmissione AR il cui difetto genetico è una mutazione a carico del gene che codifica per la mevalonico-chinasi (MVK), codificata sul cromosoma 12 e indispensabile per la sintesi degli isoprenoidi e del colesterolo. Sono state descritte finora più di 30 mutazioni: la più comune (V377I) riguarda l'80-90% dei pazienti [1]. L'esordio è solitamente nel primo anno di vita. La febbre è associata spesso a linfadenopatia laterocervicale, dolori addominali con vomito e/o diarrea, epatosplenomegalia, poliartralgie simmetriche e rash eritematoso. Il dato laboratoristico caratterizzante è il livello aumentato di IgD (più di 100 UI/ml) nei soggetti con più di 3 anni di età. Inoltre nell'82% dei casi sono presenti anche valori elevati delle IgA sieriche. La *Neutropenia ciclica* si trasmette con modalità AD ed è legata a mutazioni del gene ELA2 localizzato sul cromosoma 19. Si caratterizza per stomatite aftosa, foruncolosi e flogosi delle prime vie respiratorie. È possibile l'insorgenza di infezioni batteriche severe, in particolare otiti, polmoniti ed enterocoliti necrotizzanti. Caratteristica è la condizione di neutropenia documentata durante l'attacco febbrile, tipicamente periodico. Per fare diagnosi è necessario monitorare settimanalmente l'emocromo per evidenziare la ciclicità della neutropenia [4].

L'ipotesi diagnostica

Escluse cause infettive, malattie infiammatorie croniche e neoplastiche e autoimmuni, in considerazione della storia familiare, dell'età del paziente, del benessere nei periodi intercritici e dell'assenza di peculiari manifestazioni associate, in particolare di tipo dermatologico, neurologico e articolare, l'orientamento si è rivolto verso una febbre periodica esplorando la possibilità di una *PFAPA*, di una *sindrome da iper-IgD* e di una *neutropenia ciclica*.

- La *PFAPA* è stata esclusa perché generalmente insorge in bambini più piccoli e

per l'assenza di linfadenomegalia e di stomatite aftosa.

- Il riscontro di una sintomatologia prevalentemente addominale in concomitanza degli episodi febbrili e la presenza di un valore di IgD superiore a 100 UI/ml associato a iper-IgA hanno indirizzato verso la possibilità di una *sindrome da iper-IgD*, ricordando però che il reperto laboratoristico isolato non consente da solo la definizione diagnostica. L'analisi molecolare del gene della MVK è fondamentale. L'opportunità di eseguire l'indagine genetica può essere definita in base a uno score dell'Istituto Gaslini che definisce il grado di probabilità per un paziente con risultato positivo al test genetico e si basa su una combinazione lineare di diverse variabili: età all'esordio, dolore addominale, aftosi, dolore toracico, diarrea e familiarità [5]. Corrado rientrava nella categoria a basso rischio: in tali pazienti il test viene eseguito solo nel caso di persistenza o comparsa di nuovi sintomi a distanza di 6-12 mesi dall'esordio. Durante il follow-up ha continuato a presentare episodi di febbre, ma l'analisi genetica è risultata negativa per la mutazione più comune. Attualmente non è possibile indagare altre mutazioni. Ulteriori accertamenti potranno essere presi in considerazione in futuro.

- L'esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, a cadenza settimanale per 2 mesi, non ha evidenziato un andamento compatibile con una neutropenia ciclica, così come la benignità della sintomatologia.

- Il persistente riscontro di neutropenia al follow-up permette, a fine percorso, di considerare la possibilità di una neutropenia cronica benigna, familiare o non. Tale condizione, ereditata sia in forma AR che AD, rappresenta un comune gruppo di disordini caratterizzati da neutropenia a diversi livelli di gravità, che non conduce a un aumento del rischio di infezioni piogeniche. Si presenta con episodi febbrili associati a infezioni minori di cute, linfonodi, orecchio medio, tratto respiratorio e urinario [6]. A fare propendere maggiormente verso questa ipotesi è il riscontro di un innalzamento della conta neutrofila durante alcuni episodi febbrili e la presenza di anticorpi antineutrofili.

Cosa abbiamo imparato

Dal caso sono stati tratti alcuni insegnamenti:

- Il percorso diagnostico che andrebbe seguito di fronte a un bambino che presenta episodi febbrili ricorrenti è complesso. Quando le indagini di primo livello, volte a escludere le cause più frequenti, risultano negative, non bisogna dimenticare le malattie genetiche. Per molte di queste sono noti il difetto molecolare e la modalità di trasmissione. Nel caso non è stato possibile definire né l'eziologia dell'aumento delle IgD né degli episodi febbrili ricorrenti. Entrambi i segni sono riconducibili alla sindrome da iper-IgD, che potrebbe essere associata a una mutazione non esplorabile con l'analisi genetica, ma il semplice sospetto di una malattia genetica non è sufficiente a fare diagnosi.
- Prima di "nascondersi" dietro a una mutazione non esplorabile bisogna escludere tutte le altre ipotesi possibili. La neutropenia cronica benigna non giustifica le febbri ricorrenti, ma chiarisce la natura dell'alterazione ematologica.
- Ulteriori indagini non sono forse opportune quando, come nel caso, nelle ipotesi formulate si tratta di condizioni associate a una buona prognosi. ♦

Non conflitti di interesse da parte degli Autori.

Bibliografia

- [1] Meini A, Cattalini M, Lougaris V, et al. Le febbri periodiche in età pediatrica: approccio diagnostico. *Dossier febbre* 2007;7:1-17.
- [2] Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentini L. La sindrome da iper-IgD e altre sindromi febbrili periodiche ereditarie. *Reumatismo* 2004;56:147-55.
- [3] Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and Management of Autoinflammatory Diseases in Childhood. *J Clin Immunol* 2008;28 (suppl 1),S73-S83.
- [4] Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
- [5] Gattorno M, Federici S, Caroli F, et al. Un approccio evidence-based alla diagnostica molecolare delle febbri periodiche ereditarie. *Gaslini* 2009; 41:5-11.
- [6] Sung L, Johnston D. Approach to febrile neutropenia in the general paediatric setting. *Paed Child Health* 2007;12:19-21.

Network Neonatale Italiano

CURE, ESITI E RICERCA PER I NEONATI PRETERMINE

Roma, 30 settembre 2010

organizzato da: Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Neonatologia e Network Neonatale Italiano

Origine della manifestazione

La manifestazione nasce dalla collaborazione tra la Società Italiana di Neonatologia e l'Istituto Superiore di Sanità per promuovere la sorveglianza degli outcome neonatali dei nati pretermine attraverso l'analisi e l'interpretazione dei dati di attività e di struttura dei centri di Terapia Intensiva Neonatale iscritti al Network Neonatale Italiano.

Scopo e obiettivi

L'evento fornirà agli operatori sanitari, coinvolti a vario titolo nella prevenzione, diagnosi e cura dei nati pretermine, elementi conoscitivi inerenti all'assistenza ai nati di basso peso. L'analisi dei dati raccolti nelle TIN partecipanti permetterà l'individuazione delle priorità nell'assistenza neonatale intensiva e nell'ambito dell'emergenza-urgenza e la promozione di politiche volte a migliorare la qualità dell'assistenza.

10,00 Indirizzo di benvenuto (*E. Garaci*)

10,10 Introduzione ai lavori (*P. Giliberti*)

Prima sessione

IL NETWORK NEONATALE ITALIANO

QUALE FONTE DI DATI DI INTERESSE NAZIONALE

Moderatori: *F. Mosca, M. Orzalesi*

10,20 Presentaz. del Network Neonatale Italiano e del progetto SIN-ISS (*R. Zanini*)

10,40 Il progetto SIN-ISS: risultati del rapporto 2008 (*S. Donati, A. Ronconi*)

11,20 Utilizzo del Network per il miglioramento della qualità assistenziale (*R. Bellù*)

11,40 Discussione

12,10 **Tavola rotonda**

L'utilizzo dei dati in ambito di Governo clinico

Moderatori: *P. Giliberti*

Partecipano: *E. Roccella, L. Coletto, F. Oleari, D. Baronciani, F. Rusconi, D. Di Lallo*

Seconda sessione

IL NETWORK E LA RICERCA

Moderatori: *M. Bonati, M. Grandolfo*

14,30 Utilizzo del Network come base per la ricerca clinica (*C. Corchia*)

14,50 Utilizzo del Network per la ricerca osservazionale (*L. Gagliardi*)

15,10 Discussione

15,30 **Tavola rotonda**

Il ruolo delle società scientifiche nella raccolta dati e il Governo clinico

Moderatore: *C. Fabris*

Partecipano: *G. Vittori, G. Scarselli, A. Ugazio, P. Giliberti*

16,30 Discussione