

**Centro di Riferimento Regionale  
Malattie Rare Autoinfiammatorie - Febbri periodiche  
(Febbre Mediterranea Familiare, TRAPS, HIDS, CAPS)  
Presso UOC di Gastroenterologia - Presidio Ospedale V. Cervello  
Responsabile: Dott.ssa Emma Aragona**

**Referente:**

Dott.ssa Emma Aragona

Specialista in Medicina Interna ed in Gastroenterologia ed endoscopia digestiva

**Dove siamo:**

Presidio Ospedaliero V. Cervello

AO Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello

UOC di Gastroenterologia, edificio B (Piano 1)

Via Trabucco n.180, CAP 90146 Palermo

**Recapiti:**

Telefono: 091 6802730- 6802780 – 6802056 – 6802477

Sito web: [www.ospedaliriunitipalermo.it](http://www.ospedaliriunitipalermo.it)

Email: [centrofebbriperiodichepalermo@gmail.com](mailto:centrofebbriperiodichepalermo@gmail.com)  
[gastrocervello@villasofia.it](mailto:gastrocervello@villasofia.it)

La UOC di Gastroenterologia è Centro di Riferimento Regionale delle seguenti malattie rare:

- Malattie rare gastroenterologiche: acalasia (RI0010), gastrite ipertrofica gigante (RI0020), gastroenterite eosinofila (RI0030), sindrome da pseudo-obstruzione intestinale (RI0040), colangite sclerosante primitiva (RI0050), atrofia congenita dei microvilli (RI0070), linfagectasia intestinale primitiva (RI0080), colestasi intraepatica progressiva familiare (RIG010), diarrea congenita con malassorbimento del Sodio (RIG020)
- febbri periodiche genetiche: FMF (RC0241), TRAPS, HIDS, CAPS, SURF (sindrome da febbre ricorrente indifferenziata) e PFAPA (RCG1)

**Modalità di accesso e di prenotazioni visite:**

**- PATOLOGIE RARE GASTROENTEROLOGICHE**

Le prime visite ambulatoriali in convenzione con il SNN, relative alle patologie rare gastroenterologiche, potranno essere prenotate mediante il centro unitario di prenotazione (CUP) all'ambulatorio di gastroenterologia generale, con ricetta del SNN in ordine di priorità D o P, riportante la voce:

- Visita gastroenterologica (cod 897GA) per il primo accesso , compilando in diagnosi il motivo delle visita

Le visite di controllo saranno prenotate direttamente dai Medici della UOC di Gastroenterologia con ricetta del SNN in ordine di priorità D o P, riportante la voce:

- Visita gastroenterologica di controllo (cod 8901) compilando in diagnosi il motivo delle visita

Le ricette del SSN, compilate da altre sedi, saranno esibite direttamente alla UOC di Gastroenterologia o inviate per mail (corredate di un recapito telefonico) all'indirizzo : [gastrocervello@villasofia.it](mailto:gastrocervello@villasofia.it)

## - FEBBRI PERIODICHE GENETICHE

Le visite ambulatoriali in convenzione con il SNN, relative alle febbri periodiche genetiche, non potranno essere prenotate mediante il centro unitario di prenotazione (CUP), ma saranno programmate direttamente dalla UOC di Gastroenterologia, in base alla necessità clinica, con ricetta del SNN in ordine di priorità D o P, riportante la voce:

- Visita gastroenterologica (cod 897GA) per il primo accesso
- Visita gastroenterologica (cod 8901) per i controlli

Nella ricetta deve essere specificata nella diagnosi: febbre periodica, oppure se accertata: FMF, TRAPS, HIDS, CAPS, FPAPA

La visita sarà programmata contattando la dott.ssa Aragona secondo una delle seguenti modalità:

- Indirizzo mail: [centrofebbriperiodichepalermo@gmail.com](mailto:centrofebbriperiodichepalermo@gmail.com), inviando la copia della ricetta e i propri contatti per fissare l'appuntamento, allegando possibilmente una breve relazione del proprio Medico di MG o del medico che ha dato l'indicazione clinica
- Telefonicamente ai numeri: 091 6802730- 6802780 – 6802056 – 6802477, chiedendo della dott.ssa Emma Aragona

## **Febbri periodiche**

### **Cosa sono?**

Le febbri periodiche sono malattie rare, definite auto-infiammatorie in quanto secondarie ad attivazione aberrante del sistema immunitario innato, indipendente dal riconoscimento dell'antigene, e generalmente derivanti dalla mutazione di un singolo gene implicato nel controllo dei meccanismi dell'infiammazione.

Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate da crisi ricorrenti di febbre, della durata di qualche giorno, spesso associate ad altre manifestazioni cliniche, che possono anche dominare il quadro clinico: sierositi (dolore addominale acuto, dolore toracico di tipo pleurítico, pericardite), artriti o artralgie, mialgie, lesioni cutanee, manifestazioni neurologiche, ecc. La caratteristica più peculiare è che tali crisi, a risoluzione spontanea, sono intervallate da periodi di completo benessere.

La prevalenza di tali patologie in Italia non è nota, ma sembra esservi un gradiente crescente dal nord verso sud. Nella maggior parte dei pazienti il primo attacco compare durante l'infanzia.

I criteri di diagnosi sono fondamentalmente clinici, mentre il test genetico va considerato come uno strumento di supporto per la diagnosi. Per la rarità di tali patologie, nel processo diagnostico vanno escluse malattie tumorali, infezioni croniche, patologie autoimmuni, malattie infiammatorie intestinali ecc.

Il ritardo nella diagnosi, comune per tali patologie rare, mette il paziente a rischio di inutili interventi chirurgici, molteplici ricoveri e cicli ripetuti di terapia antibiotica. La mancata diagnosi può inoltre portare il paziente verso la più temibile complicanza di tali malattie, l'amiloidosi renale, che può evolvere verso l'insufficienza renale terminale e la dialisi.

### **Le sindromi da febbre periodica includono:**

- Febbre Mediterranea Familiare (FMF): determinata da mutazione del gene MEFV situato nel braccio corto del cromosoma 16.

La più comune delle febbri periodiche. Nel 65% dei casi la malattia esordisce prima di 10 anni di età, ma nel 10% dei casi può esordire dopo i 20 anni. La malattia è caratterizzata da attacchi di febbre della durata da 1 a 3 giorni associata a dolore addominale, pleurite, artrite o artralgie, manifestazioni cutanee, vasculiti ecc. Non vi sono test diagnostici specifici, ma spesso è presente incremento dei globuli bianchi con leucocitosi neutrofila ed incremento degli indici di infiammazione (VES, PCR, fibrinogeno, sieroamiloide A). La persistenza di elevati valori di sieroamiloide A, specie in pazienti portatori di alcuni tipi di mutazione, può predisporre all'amiloidosi.

- TRAPS: sindrome associata al recettore 1 del TNF (tumor necrosis factor)

La seconda in ordine di frequenza tra le febbri periodiche secondarie a mutazioni monogenica. Ha trasmissione autosomica dominante a trasmissione incompleta. Si manifesta dall'infanzia fino ad oltre i 40 anni. Le crisi febbrili hanno una durata da 5 giorni a 2 settimane e sono accompagnate ad edema periorbitale e congiuntivite, mialgie focali migranti, dolore addominale, rash cutaneo (chiazze eritematose singole o multiple che si estendono fino alle estremità), e occasionalmente monoartrite. L'amiloidosi è la complicanza più severa.

- HIDS: sindrome da ipergammaglobulinemia D (deficienza della mevalonato chinasi).

Sindrome autosomica recessiva caratterizzata da febbre ricorrente, epatosplenomegalia, ritardo dello sviluppo. Oltre i 2/3 dei pazienti presentano entro il primo anno di vita episodi febbrili, della durata dai 3 ai 7 giorni, con brividi, linfadenomegalia laterocervicale, dolore addominale, vomito o diarrea. Possono inoltre manifestarsi cefalea, artralgie, afte orali, rash e occasionalmente splenomegalia. Tali attacchi possono essere scatenati da vaccini, infezioni virali, trauma o stress. La maggior parte dei pazienti presentano elevati livelli di IgD (>100 int. units/mL), e nell'80% dei casi anche elevati livelli di IgA. Gli indici di flogosi incrementano con la febbre e talvolta restano elevati tra gli episodi. L'amiloidosi è molto rara.

- CAPS: sindrome da febbre periodica associata a mutazione della criopirina recentemente rinominata NLRP3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family, pyrin domain-containing 3).

Malattia autosomica dominante caratterizzata da 3 sindromi cliniche, alcune delle quali possono essere complicate da amiloidosi:

- La sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS1), caratterizzata da brevi (< 24 ore) episodi di febbre, rash maculopapulare o orticarioide, scatenati dal freddo. Altre sindromi autoinfiammatorie da freddo includono FCAS2 e FCAS3 (denominate immunodeficienze PLCG2 associate).
- La sindrome Muckle-Wells associata a febbre, rash orticarioide, non scatenata dal freddo, che con il tempo sviluppa sordità e amiloidosi
- La sindrome cronica infantile neurologica, cutanea ed articolare (CINCA), che esordisce in età neonatale con disordine infiammatorio multisistemico (NOMID), caratterizzata da febbre persistente e rash dalla nascita associata a meningite cronica e deformità osseo-cartilaginee.

- FPAPA: sindrome da febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite.

È tra le più comuni tra le febbri periodiche, ma ha un'etiologia ignota, non riconoscendosi uno specifico difetto genetico. Si manifesta nella prima infanzia, gli episodi insorgono bruscamente e durano 3-6 giorni, ripetendosi ogni 3-4 settimane. La febbre si accompagna ad uno o più dei seguenti sintomi: faringite, ulcere aftose, linfadenomegalia, brividi,

astenia, cefalea, dolore addominale moderato. Leucocitosi neutrofila ed incremento degli indici di flogosi accompagnano le fasi acute e ritornano alla norma tra gli episodi. Non vi è ritardo di crescita, e talvolta tali episodi regrediscono spontaneamente con l'età adulta. Non sono descritti casi di amiloidosi.

- SURF: sindrome emergente, caratterizzata da un gruppo eterogeneo di malattie autoinfiammatorie, caratterizzate da episodi autolimitati di infiammazione sistemica, senza una diagnosi di conferma molecolare (genetica), e che non rientra tra i criteri clinici della PFAPA. Spesso si presenta con un coinvolgimento multi-organo, ed è parzialmente responsivo alla colchicina.

## **Bibliografia**

- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1879.
- Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:395
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:799.
- Timuçin Kasıfolu, Döndü Üsküdar Cansu and Cengiz Korkmaz Frequency of Abdominal Surgery in Patients with Familial Mediterranean Fever *Inter Med* 48: 523-526, 2009
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1025.
- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:925.
- Adriana Almeida De Jesus\* and Raphaela Goldbach-Mansky Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept And Clinical Manifestations. *Translational Autoinflammatory Diseases Section, National Institute Clin Immunol.* 2013 June ; 147(3): 155–174
- Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem* 2020; 66:525.
- R.Papa F. Penco et al Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF) : an emerging group of autoinflammatory recurrent fevers. *J Clin Med* 2021, may 3;10(): 1963