

Red flags in ambito di febbri ricorrenti non infettive

Antonella Insalaco

Alta Specializzazione in Malattie Autoinfiammatorie, Dipartimento di Medicina Pediatrica, U.O. Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Il termine malattie autoinfiammatorie comprende un gruppo, in continua espansione, di patologie rare, caratterizzate da *episodi ricorrenti* di infiammazione sistemica, in *assenza di trigger infettivi*, in cui un ruolo cruciale è svolto dalle citochine (le molecole infiammatorie) prodotte dalle cellule *dell'immunità innata*. A differenza delle più note malattie autoimmuni, nelle patologie autoinfiammatorie le cellule dell'immunità adattativa (linfociti B e T) svolgono quindi un ruolo minore, come testimoniano l'assenza di linfociti T reattivi e di autoanticorpi nonché la mancata associazione con gli antigeni HLA di classe II, sebbene le più recenti scoperte in questo campo rendano tale assioma non più del tutto corretto. Nella maggior parte dei casi l'iperattività dell'immunità innata che caratterizza tali patologie è secondaria a mutazione di geni che codificano proteine, cruciali nella regolazione della risposta infiammatoria, inserite in una piattaforma multiproteica intracitoplasmatica chiamata *inflammasoma*.

Il panorama delle malattie autoinfiammatorie è divenuto nel corso degli anni sempre più variegato e complesso. Pertanto attualmente appartengono a questo gruppo alcune condizioni monogeniche, quali le febbri periodiche e i disordini piogenici, ma anche condizioni di più recente identificazione in cui non è coinvolto l'inflammosoma, come le interferonopatie. Si è reso inoltre sempre più evidente negli ultimi anni come i meccanismi in grado di avviare e mantenere la risposta infiammatoria nelle forme di malattia autoinfiammatoria monogenica siano spesso gli stessi di altre condizioni, note come malattie autoinfiammatorie multifattoriali, tra le quali l'artrite idiopatica giovanile sistemica, la linfoistiocitosi emofagocitica, l'osteomielite cronica ricorrente multifocale nell'infanzia o la gotta e il morbo di Still nell'adulto.

Innumerevoli sono stati negli ultimi anni i tentativi di classificare le malattie autoinfiammatorie basandosi talora sul nome dello scienziato che le ha scoperte o sulla regione geografica in cui per la prima volta sono state identificate, talaltra sui dati di laboratorio o sul meccanismo patogenetico. In questo lavoro ho tentato di classificare tali patologie dividendole in gruppi sulla base dell'elemento a mio parere più caratterizzante di ciascun gruppo: la presenza di febbre, rash, coinvolgimento simultaneo di osso e cute, artrite ricorrente (Tab. I). Lo scopo di questo lavoro non è infatti quello di fornire una dettagliata descrizione dei meccanismi patogenetici alla base delle singole malattie o quello di fornire algoritmi di diagnosi differenziale, temi che richiederebbero un ben più ampia trattazione, quanto quello di fornire a tutti coloro che si trovano a gestire la quotidianità nel proprio ambulatorio pediatrico, gli elementi per poter riconoscere tali patologie, distinguendole dalle più comuni forme infettive assai diffuse in età pediatrica, poterle sospettare e di conseguenza poter giungere a una diagnosi precoce evitando i ritardi diagnostici che hanno fino a pochi anni orsono caratterizzato tali patologie. Una *diagnosi precoce* consente infatti di instaurare quanto prima un'adeguata terapia, consente quindi di migliorare la qualità di vita dei pazienti e di ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.

QUANDO UN PEDIATRA DEVE SOSPETTARE UNA PATOLOGIA AUTOINFIAMMATORIA? QUALI SONO I RED FLAGS, I SINTOMI DI ALLARME DI TALI CONDIZIONI?

La parola chiave per sospettare tali condizioni è **ricorrenza**.

Tabella I.

Principali malattie autoinfiammatorie raggruppate sulla base del segno/sintomo caratterizzante (*autoinflammatory diseases, AID*).

		Gene	Trasmissione	
AID con febbre ricorrente	Febbre familiare mediterranea (FMF)	MEFV	Autosomica recessiva	
	Deficit di mevalonotokinasi (MVD)	MVK	Autosomica recessiva	
	TRAPS	TNFRSF1A	Autosomica dominante	
AID con rash	NLRP-related disorders	CINCA, MWS, FCAS	NLRP3/CIAS1	Autosomica dominante
		FCAS2	NLRP12	Autosomica dominante
	CANDLE Syndrome	PSMB8	Autosomica recessiva	
	AIG sistemica	Non noto		
AID con coinvolgimento di osso e cute	Forme sporadiche	Osteomielite cronica non batterica (CNO)	Non noto	
		SAPHO Syndrome	Non noto	
	Forme sindromiche	Sindrome di Majeeed	LPIN2	Autosomica dominante
		DIRA	IL1RN	Autosomica recessiva
		DITRA	IL36RN	Autosomica recessiva
AID con artrite ricorrente	Sindrome PAPA	PSTPIP1	Autosomica dominante	
	Sindrome BLAU	CARD15/NOD2	Autosomica dominante	

Il bambino con una patologia autoinfiammatoria presenta una ricorrenza di episodi infiammatori stereotipati, che si ripetono sempre con le medesime caratteristiche, tutti uguali a se stessi. A ricorrere è quasi sempre la febbre, che talvolta può assumere un carattere francamente periodico e che ricorre associata in maniera variegata a numerosi altri segni o sintomi a carico di diversi organi e apparati: dolori addominali, toracici o osteo-articolari (spesso espressioni di sierositi sottostanti), tumefazioni articolari (artriti), coinvolgimento cutaneo o oculare, linfoadenopatia, aftosi. Tali segni o sintomi possono ricorrere in maniera variamente combinata tra loro andando a configurare gli episodi infiammatori ricorrenti tipici delle singole malattie (Fig. 1). Ogni patologia autoinfiammatoria monogenica è infatti caratterizzata da propri episodi ricorrenti "tipici", cioè si manifesta con una "ricorrente combinazione" di febbre, segni e sintomi che rende gli episodi patognomonici di quella condizione.

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE MONOGENICHE CON FEBBRE RICORRENTE

In alcune malattie autoinfiammatorie la **febbre** rappresenta la "conditio sine qua non", sono queste quelle condizioni monogeniche note fino ad alcuni anni orsono come "febbri periodiche genetiche". La febbre periodica o ricorrente è una condizione ben definita, caratterizzata dalla presenza di tre o più episodi di

origine sconosciuta che si presentano in un periodo di 6 mesi e che si verificano ad almeno una settimana di distanza l'una dall'altra. In un bambino affetto da una malattia autoinfiammatoria monogenica usualmente:

- la febbre insorge in maniera acuta, in pieno benessere e raggiunge valori molto elevati (39-40°C);
- gli episodi febbrili si presentano tipicamente anche durante i mesi estivi;
- il ricorrere di episodi febbrili associati a segni e sintomi sempre uguali è tale da consentire ai genitori o ai pazienti di distinguere gli episodi cosiddetti tipici della malattia da quelli di diversa eziologia.

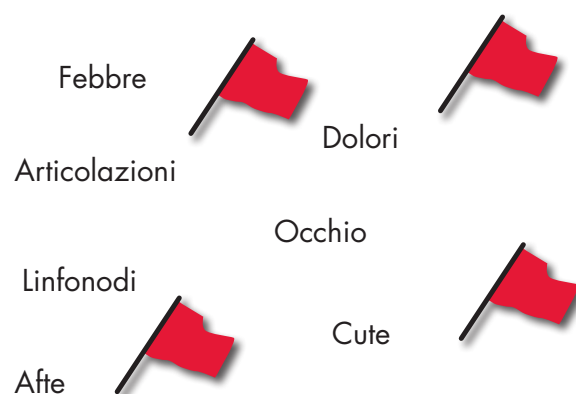


Figura 1. Principali red flags delle malattie autoinfiammatorie.

Una caratteristica delle patologie infiammatorie monogeniche in età pediatrica è il completo benessere dei pazienti nei periodi che intercorrono tra un episodio e l'altro. Al di fuori degli episodi, infatti, i bambini godono di buona salute e presentano un normale accrescimento staturale-ponderale. Tale dato è importante per la distinzione da forme che possono dare uno scadimento progressivo delle condizioni generali (malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie emato-oncologiche, malattie autoimmuni, immunodeficit). Tipico delle malattie autoinfiammatorie è inoltre, durante l'episodio febbrile, il marcato aumento degli indici di flogosi (leucociti, VES, PCR) che tendono a normalizzarsi del tutto al termine dell'episodio stesso. Da quanto fin qui detto si evince che l'approccio diagnostico a una malattia autoinfiammatoria con febbre richiede un adeguato periodo di osservazione clinica. È infatti necessario che il pediatra faccia trascorrere un periodo di tempo sufficientemente lungo (dai 6 ai 12 mesi) durante il quale verranno osservati frequenza, intensità e durata degli episodi febbrili, segni o sintomi associati, risposta alle terapie somministrate, eventuali esami effettuati in fase acuta e/o in benessere.

Soltanto dopo aver osservato per un periodo sufficientemente lungo è possibile porre il sospetto diagnostico di malattia autoinfiammatoria.

Alcuni fattori possono aiutare nell'orientare la diagnosi: a) esordio precoce; b) anamnesi familiare positiva per febbre periodica; c) origine etnica (alcune forme come la febbre familiare mediterranea [FMF] sono molto diffuse nell'area del bacino sud-mediterraneo, come Turchia, Armenia, e in alcune regioni del Sud Italia come Sicilia e Calabria).

L'insieme di tutte le suddette informazioni, unitamente alla **durata** degli episodi febbrili e alle **manifestazioni cliniche associate**, è fondamentale per orientare il clinico verso l'una o l'altra delle patologie autoinfiammatorie e, di conseguenza, verso l'eventuale necessità di effettuare l'analisi molecolare per conferma diagnostica. Una volta certi che il bambino presenti una febbre ricorrente di cruciale importanza è valutare la durata del singolo episodio febbrile, poiché questo è un elemento di grande aiuto nell'orientare verso l'una o l'altra delle patologie autoinfiammatorie monogeniche. Episodi febbrili di breve durata (24-48 ore), quasi sempre associati a intenso dolore addominale (tale da

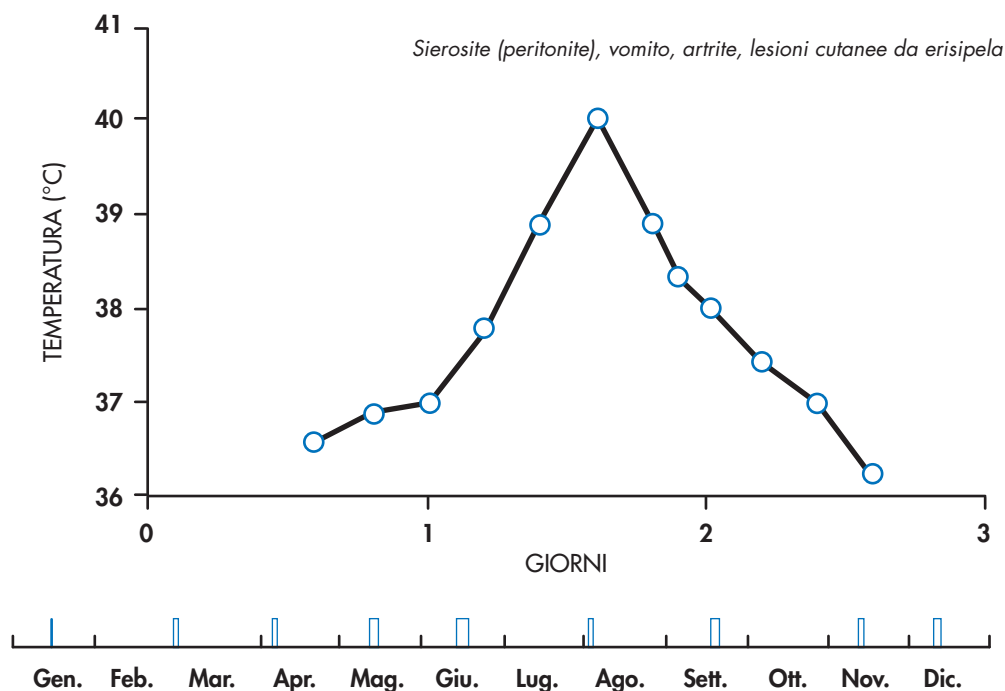
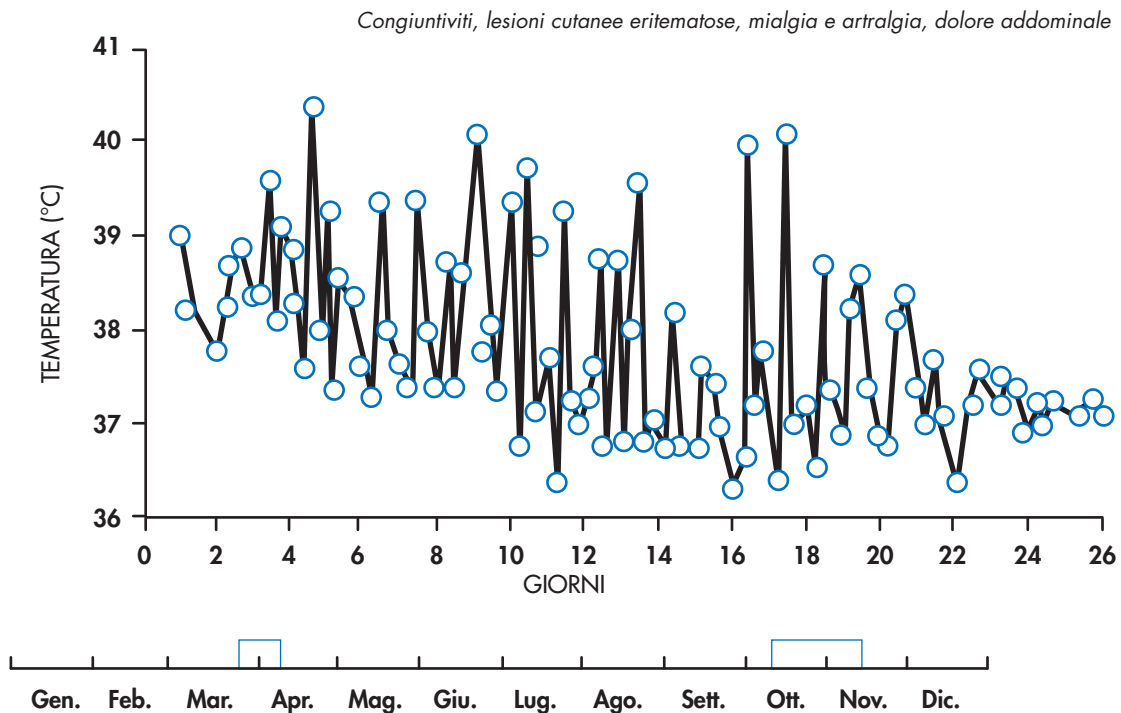


Figura 2.

Andamento della febbre nella FMF.

**Figura 3.**

Andamento della febbre nella TRAPS.

mimare talvolta un addome acuto) e/o a dolore toracico, caratterizzano l'intera **febbre familiare mediterranea** (Fig. 2). La sintomatologia dolorosa addominale o toracica in questa condizione non è altro che espressione di sierositi (versamento pericardico, versamento pleurico o addominale) che caratterizzano questa malattia. Talvolta si associa un'artrite molto dolente, cosiddetta "red arthritis" ma anch'essa di breve durata e a risoluzione spontanea, o un rash "erisipela like". Di durata differente è il "tipico" episodio febbrile che caratterizza la **TRAPS** (*tumor necrosis factor associated periodic syndrome*). In questa condizione gli episodi febbrili sono molto prolungati (da 7 giorni fino a 3 settimane) (Fig. 3). L'edema periorbitario associato ad algie oculari e a una congiuntivite non secretiva, così come una dolorosa fascite, spesso accompagnata da una iperemia della cute sovrastante, costituiscono le manifestazioni patognomiche di questa condizione. Una durata intermedia hanno invece gli episodi che caratterizzano la **sindrome da Iper-IgD** (HIDS o deficit parziale di mevalonatokinasasi) (Fig. 4) condizione di solito a esordio assai precoce, spesso prima dei 2 anni di età. Sono episodi che durano dai 4 ai 7 gior-

ni, caratterizzati da estrema prostrazione, sintomatologia gastrointestinale (dolore addominale con vomito e/o diarrea), linfadenopatia latero-cervicale e aftosi al cavo orale, spesso rash cutaneo maculo-papulare diffuso a tronco e arti. Di grande ausilio diagnostico è in questa condizione la determinazione dell'acido mevalonico su urine raccolte al picco febbrile.

La sindrome da Iper-IgD è, tra tutte le forme monogeniche, quella che più facilmente entra in diagnosi differenziale con un'altra patologia autoinfiammatoria a eziologia sconosciuta, ma molto comune che è la **PFAPA** (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis*). Anche in questa condizione la durata media dell'episodio febbrile è di 5 giorni, ma tipico di essa è l'andamento estremamente periodico degli episodi febbrili (*clockwork*), per cui i genitori sono quasi sempre in grado di predire il giorno in cui inizierà il nuovo episodio e programmano le attività familiari di conseguenza. Nella PFAPA la febbre è associata ad almeno uno dei 3 sintomi cardini della malattia (faringotonsillite, linfadenopatia latero-cervicale, aftosi orale), mentre, rispetto a quanto accade nelle forme monogeniche, assai meno frequente è il coinvolgimento di altri organi e

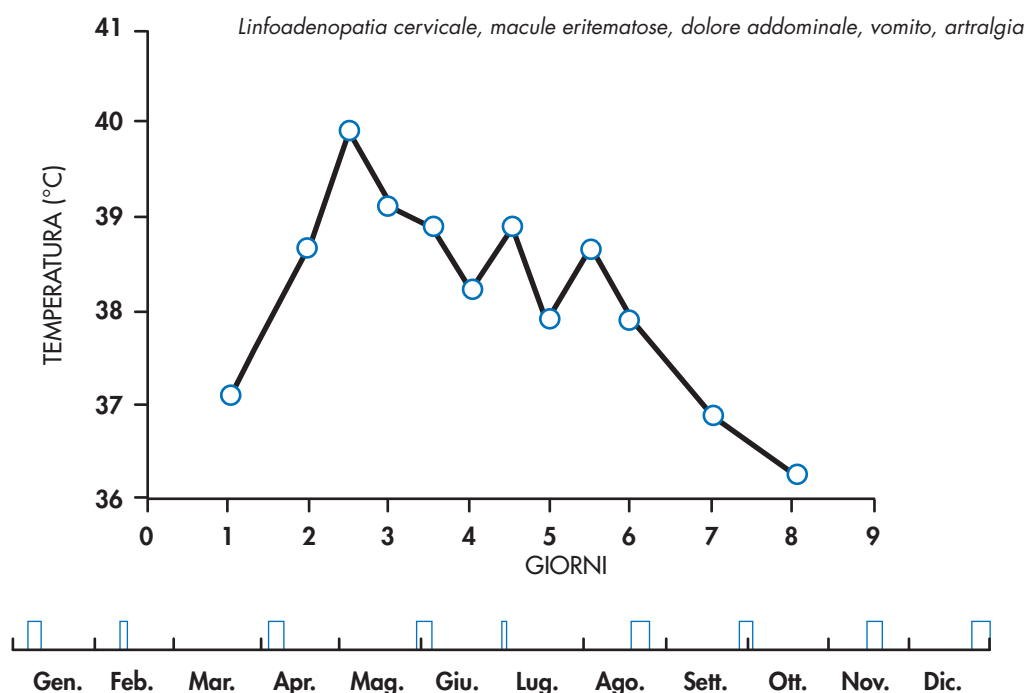


Figura 4.
Andamento della febbre nella HIDS.

apparati (sintomatologia addominale, coinvolgimento osteo-articolare o cutaneo, dolore toracico) che se presente si manifesta in maniera occasionale e lieve.

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE CON INTERESSAMENTO CUTANEO

Un **rash** ricorrente/persistente costituisce a mio parere, dopo la febbre, il secondo, in ordine di importanza, red flag che deve fortemente indurre al sospetto di una malattia autoinfiammatoria. Svariate sono le condizioni autoinfiammatorie che si associano a rash, alcune, su base genetica, altre, cosiddette multifattoriali, in cui non è stato al momento identificato, alcun substrato genetico.

Tra le malattie autoinfiammatorie monogeniche associate a coinvolgimento cutaneo è incluso il gruppo delle **criopirinopatie** (*cryopyrin-associated periodic syndrome*, CAPS) condizioni dovute a mutazioni del gene NLRP3 che codifica la proteina denominata criopirina. Sono malattie trasmesse con carattere autosomico dominante, a esordio usualmente assai precoce, accomunate dalla presenza di un'inflammatione sistemica, che può essere ricorrente o persistente, associata a un caratteristico rash, il più delle volte orticarioide, spesso

non pruriginoso, non accompagnato ad angioedema e non responsivo alla terapia antistaminica. La presenza di rash ricorrente/persistente rappresenta proprio l'elemento patognomico di queste condizioni in cui la febbre può anche essere assente e se presente non raggiunge mai i picchi delle altre forme febbrili autoinfiammatorie, si tratta più spesso di febbre. Il gruppo delle CAPS comprende uno spettro di condizioni di gravità progressivamente crescente: la FCAS (*familial cold autoinflammatory syndrome*) forma meno grave, caratterizzata da comparsa di rash, in assenza spesso di segni di infiammazione sistemica o con comparsa di febbre, astenia, artralgie, congiuntivite, aumento degli indici di flogosi in seguito a esposizione al freddo; la sindrome di Muckle-Wells (MWS) il più delle volte ad andamento cronico in cui le manifestazioni non sono scatenate dal freddo, che, se non riconosciuta e trattata, può complicarsi nel tempo con sordità neurosensoriale e amiloidosi renale e la sindrome CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous and articular*) a esordio assai precoce (febbre e rash sono di solito presenti già alla nascita). È una condizione grave caratterizzata da coinvolgimento del sistema nervoso centrale (meningite cronica asettica con sviluppo di papilledema, atrofia

cerebrale e conseguente ritardo cognitivo), presenza di dismorfismi facciali (bozze frontali prominenti, naso a sella, ipoplasia del volto) e scheletrici (ipertrofia rotulea, displasia metafisaria) e causa di marcati esiti permanenti se non diagnosticata e trattata precocemente. Quindi, da quanto fin qui detto, l'esordio assai precoce di febbre e rash, la presenza di sordità neurosensoriale e/o di congiuntivite non secretiva, in un bambino con episodi ricorrenti di rash orticarioide, febbrili o non, deve fortemente indurre al sospetto diagnostico di criopirinopatia. Ricordiamo che il 30-40% dei soggetti con un fenotipo CAPS non presenta mutazioni germinali del gene NALP3. Molti di questi soggetti sono in realtà portatori di un mosaicismo.

Un rash cutaneo può inoltre essere presente anche nelle forme monogeniche precedentemente descritte: *rash erisipela-like* nella febbre familiare mediterranea, fascite monocitica nella TRAPS, rash maculo-papulare nel deficit di Mevalonotokinasi.

Con lo scopo di rendere più "riconoscibili" tali malattie e di evitare ritardi diagnostici, di recente sono stati identificati dei criteri classificativi/diagnostici per le più "vecchie" e conosciute malattie autoinfiammatorie monogeniche (FMF, MKD, CAPS, TRAPS) estremamente utili per indirizzare il clinico verso il sospetto diagnostico di tali patologie (Tab. II).

Come dicevamo all'inizio di questo capitolo svariate sono le condizioni autoinfiammatorie che si associano a rash, alcune, su base genetica, altre, cosiddette multifattoriali, in cui non è stato al momento identificato, alcun substrato genetico. Tra le forme genetiche ricordiamo il **NLRP12-related disorder** o FCAS2 (*familial cold autoinflammatory syndrome 2*), condizione rara, descritta in poche famiglie, causata da mutazione del gene NLRP12. I soggetti affetti presentano, tipicamente dopo esposizione al freddo, orticaria, associata ad artralgie/mialgie, talvolta coinvolgimento gastro-intestinale e aftosi; la **CANDLE syndrome** (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy*), causata da mutazioni del gene PSMB8. Tali mutazioni determinano un malfunzionamento dell'immunoproteosoma, un complesso intracellulare che funge da "meccanismo spazzatura". In tale condizione l'alterata funzionalità dell'immunoproteosoma determina l'accumulo di detriti cellulari con conseguente flogosi persistente, coinvolgimento multi-organo (articolazioni, midollo osseo, addome, rene possono

essere interessati) e comparsa di noduli sottocutanei (panniculite). Tipica è una colorazione violacea delle palpebre. A lungo andare si sviluppa una progressiva lipodistrofia per perdita progressiva del grasso sottocutaneo che, più accentuata al volto, costituisce l'elemento patognomonico della malattia.

Tra le malattie autoinfiammatorie con rash troviamo anche forme multifattoriali, quali l'**artrite idiopatica giovanile sistemica** in cui tipica è la comparsa di un rash color salmone fugace ed evanescente in corrispondenza di picchi febbrili. Epato-splenomegalia, aumento dei linfonodi latero-cervicali e polisierosite possono far parte del quadro clinico. Spesso all'inizio della malattia la componente sistemica (febbre, rash, elevati indici di flogosi) è predominante rispetto a quella articolare che può svilupparsi anche tardivamente.

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE CON INTERESSAMENTO DI OSSO E CUTE

L'**interessamento simultaneo di osso e cute** caratterizza un gruppo ben definito di patologie autoinfiammatorie e costituisce pertanto a mio parere un red flag che deve allarmare il clinico. In particolare alcune condizioni, il cui difetto genetico è stato di recente identificato, sono caratterizzate dalla simultanea presenza di infiammazione sistemica persistente/ricorrente, pustolosi cutanea e coinvolgimento osseo: la sindrome **DIRA** (*deficiency of IL-1 receptor antagonist*) causata da mutazioni del gene IL1RN e caratterizzata fin dalla nascita da un quadro infiammatorio sistemico con lesioni osteolitiche ossee e pustolosi sterile, la sindrome **DITRA** (*deficiency of IL36 receptor antagonist*) causata da mutazioni del gene IL36RN i cui soggetti affetti presentano ricorrenti episodi di flogosi sistemica associata a psoriasi pustolosa, la **CAMPS** (*CARD14-mediated pustular psoriasis*) e la **sindrome di Majeed**, causata da mutazioni del gene LPIN2, in cui una dermatite neutrofila si associa a lesioni osteolitiche e a un'anemia cronica diseritropoietica.

Si tratta di sindromi rare a esordio spesso assai precoce. Più frequenti sono invece due condizioni a tutt'oggi considerate multifattoriali, poiché non è ancora stato identificato il substrato genetico alla base della malattia: la sindrome **SAPHO** (*synovitis, acne, pustolosis, hyperostosis and osteitis*) e la **CRMO** (osteomileite cronica ricorrente multifocale). Nella SAPHO lesioni osteolitiche diffuse si associano a una severa acne e

Tabella II.

Classificazione dei criteri clinici provvisori basati su evidence-based per febbri periodiche auto infiammatorie (da Federici et al., 2015).

FMF		MKD		CAPS		TRAPS	
Presenza	Punteggio	Presenza	Punteggio	Presenza	Punteggio	Presenza	Punteggio
Durata degli episodi < 2 giorni	9	Età di esordio < 2 anni	10	Rash cutaneo orticarioide	25	Edema periorbitale	21
Dolore al petto	13	Stomatite aftosa	11	Perdita neurosensoriale dell'udito	25	Durata degli episodi > 6 giorni	19
Dolore addominale	9	Allargamento generalizzato dei linfonodi o splenomegalia	8	Congiuntivite	10	Eruzioni cutanee migratorie	18
Razza mediterranea orientale	22	Linfonodi dolorosi	13			Mialgia	6
Razza nord mediterranea	7	Diarrea (talvolta/spesso)	20			Familiari colpiti	7
		Diarrea (sempre)	37				
Assenza		Assenza		Assenza		Assenza	
Stomatite aftosa	9	Dolore addominale	11	Faringite essudativa	25	Vomito	14
Rash cutaneo orticarioide	15			Dolore addominale	15	Stomatite aftosa	15
Linfonodi cervicali allargati	10						
Durata degli episodi > 6 giorni	13						
Cut-off	≥ 60	Cut-off	≥ 42	Cut-off	≥ 52	Cut-off	≥ 43

a lesioni pustolose, può esser presente un'artrite sia assiale sia periferica. Quando l'interessamento infiammatorio osseo non si accompagna a un severo quadro cutaneo viene a configurarsi la forma CRMO, malattia autoinfiammatoria caratterizzata da lesioni osteolitiche infiammatorie multifocali e ricorrenti ma che possono in realtà essere anche monofocali e non ricorrenti ecco perché negli ultimi anni la precedente nomenclatura è stata sostituita dal termine **osteomielite cronica non batterica (CNO)** attualmente utilizzato per definire tale condizione che, come la SAPHO, non riconosce a tutt'oggi una causa genetica e viene pertanto considerata una forma multifattoriale.

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE CON ARTRITE RICORRENTE

Alcune condizioni autoinfiammatorie sono più di altre caratterizzate dalla **ricorrenza di una "strana" artrite**.

Sono la sindrome **PAPA** (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne*, causata da mutazioni del gene PSTPIP1) e la **sindrome di Blau**, causata da mutazioni del gene NOD2.

La prima si caratterizza per la ricorrenza di artriti che mimano in tutto delle artriti settiche: l'articolazione coinvolta presenta tutti i caratteri della flogosi (*tumor, rubor, calor, functio lesa*) e il liquido sinoviale ha un aspetto purulento. L'esame colturale risulta tuttavia negativo ed eventuali terapie antibiotiche instaurate risultano del tutto inefficaci. Si tratta di un'artrite piogenica sterile. I pazienti affetti presentano usualmente un aumento degli indici di flogosi mentre rara è la febbre. Alla ricorrenza di artrite sterile piogenica si associa in questa condizione un marcato coinvolgimento cutaneo che compare usualmente più tardivamente rispetto all'artrite, usualmente nella seconda decade di vita. Si tratta di manifestazioni spesso deturpanti quali severa

acne, pioderma gangrenoso, ascessi cutanei e idroadeniti suppurative.

La sindrome Blau è invece caratterizzata da un'artrite usualmente poliarticolare a esordio precoce, panuveite e rash cutaneo. In questa forma l'artrite insorge di solito entro i primi 2-3 anni di vita e le articolazioni coinvolti hanno un aspetto esuberante e soffice ("puffy") a causa di una marcata tenosinovite. La presenza di artrite associata a uveite può condurre in questa condizione a porre erroneamente la diagnosi di artrite idiopatica giovanile; l'uveite della sindrome di Blau si differenzia tuttavia da quella dell'artrite idiopatica giovanile poiché è una panuveite (coinvolge cioè sia la camera anteriore sia posteriore dell'occhio). In questa condizione si associa, inoltre, come dicevamo quasi sempre un terzo elemento che è un rash diffuso, anch'esso a esordio precoce, definito ictiosiforme, caratterizzato cioè da piccole papule rossastre rilevate, anche se altri tipi di rash (chiazze eritematose polimorfe o eruzioni maculo-papulari) possono essere presenti. Una biopsia cutanea e/o sinoviale rileva la presenza di tipici granulomi che devono orientare immediatamente verso la diagnosi, confermata dall'esame molecolare.

Da quando detto si evince come il mondo delle malattie autoinfiammatorie sia variegato e complesso, caratterizzato dalla frequente sovrapposizione di segni e sintomi tra una malattia e l'altra. Tuttavia la conoscenza di quelli che sono i segnali di allarme di tale condizioni consentirà a un attento osservatore di porre il sospetto clinico e di indirizzare quindi il paziente a un centro specializzato per un definitivo inquadramento diagnostico, cui si giunge assai di frequente attraverso l'esecuzione di analisi molecolari. L'utilizzo di nuove metodiche diagnostiche (*next generation sequencing*, NGS) con la possibilità di analizzare simultaneamente molti

geni, ha da un lato consentito un notevole risparmio nei tempi e nei costi, dall'altro ha aperto nuovi e complessi scenari con l'identificazione di più varianti in più geni. L'interpretazione dei risultati è divenuto pertanto un punto cruciale e delicato e dovrebbe essere eseguita in collaborazione con un genetista o con un centro specializzato nella diagnosi e cura di queste malattie.

Bibliografia di riferimento

- Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. *Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations*. Clin Immunol. 2013;147:155-74.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. *Evidence-based provisional clinical classification criteria for auto-inflammatory periodic fevers*. Ann Rheum Dis 2015;74:799-805.
- Demirkaya E, Saglam C, Turker T, et al. *Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry*. J Rheumatol 2015 Nov 15.
- Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, et al.; for PRINTO and Eurofever. *Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry*. Ann Rheum Dis 2015;74:2043-9.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. *The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry*. Ann Rheum Dis 2014;73:2160-7.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. *Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review*. Ann Rheum Dis 2013;72:678-85.
- Rusmini M, Federici S, Caroli F, et al. *Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases*. Ann Rheum Dis 2015 Sep 17.
- Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. *Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)*. Pediatr Rheumatol Online J 2013;11:47.
- Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. *Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes*. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1008-16.
- Mulders-Manders CM, Simon A. *Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new?* Semin Immunopathol 2015;37:371-6.