

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia



Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo

**ATS Pavia**

# GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

## con il Policlinico San Matteo

Aula Magna "C. Golgi" & WEBINAR

25 ottobre 2023

*Laura Obici, Federico Biagi*

**Una febbre diagnosticata  
geneticamente**



## XY, 60 anni

- Origine friulana, pensionato, ex muratore
- Anamnesi familiare silente
- APR: otiti ricorrenti nell'infanzia, tonsillectomia a 7 anni, appendicetomia a 10 anni. Sostanziale benessere nell'adolescenza e nella prima età adulta
- Dall'età di **49 anni** insorgenza di episodi febbrili ricorrenti, di durata pari a 1-3 giorni, a risoluzione spontanea. Indici di flogosi sempre elevati agli attacchi. Artralgie migranti. Non rash, non sierosite.
- Episodi a cadenza mediamente trimestrale.
- Effettuata terapia antibiotica empiricamente (amoxicillina e acido clavulanico) senza sostanziale beneficio



- **A 53 anni** ricovero in ambito infettivologico. PCR, VES e ferritina elevate, lieve anemia. Accertamenti sierologici e colturali negativi, autoimmunità negativa, PET negativa, TC massiccio facciale negativa, (...). Indagine genetica per febbre mediterranea familiare (gene *MEFV* esoni 2, 3, 5 e 10): negativa. Suggestivo trial con colchicina, non effettuato. Dimesso con diagnosi di FUO in accertamento
- **A 55 anni** primo ricovero in ambito reumatologico. Ripetuti accertamenti infettivologici, immunoreumatologici e neoplastici, sempre negativi. Indici di flogosi sempre elevati. RMN rachide e bacino neg
- La frequenza degli episodi si intensifica progressivamente e raggiunge cadenza mensile.
- **A 59 anni** valutazione immunologica: diagnosi di malattia di Still dell'Adulto (AOSD), iniziata terapia con prednisone e methotrexate, aumentato fino a 20 mg settimanale per scarsa risposta.
- **A 60 anni** nuovo ricovero in ambito reumatologico previa sospensione di terapia: VES 76 mm/h, ferritina 416 ng/ml (< 300), PCR 6,61 mg/dl, SAA 205 mg/L, Hb 12,6 g/dl. Pannello anticorpale sempre negativo. Accertamenti infettivologici e neoplastici ripetuti e negativi.
  - Ecografia polsi e ginocchia: negativa; PET negativa
  - RX bacino, anche e ginocchio: spondiloartrosi, gonartrosi

- Non confermato sospetto di AOSD, iniziata colchicina 0,5 mg due volte al giorno con risoluzione della febbre → inviato al nostro centro per sospetta malattia autoinfiammatoria

Valutazione Centro Amiloidosi: non più febbre, benessere tranne dolore al rachide per cui assume etoricoxib al bisogno, colchicina assunta regolarmente da tre mesi e ben tollerata, obiettività nei limiti.

PCR 6,61 → 3,84 mg/dl

SAA 205 → 157 mg/L

VES 76 → 44 mm/h

transaminasi, CK nei limiti

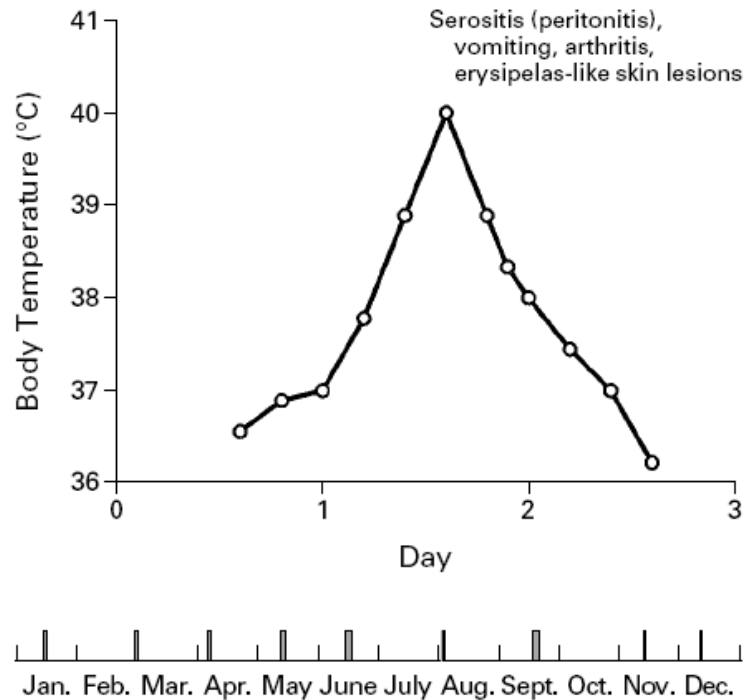
Non proteinuria

**Febbre mediterranea familiare (FMF)  
ad esordio in età adulta?**



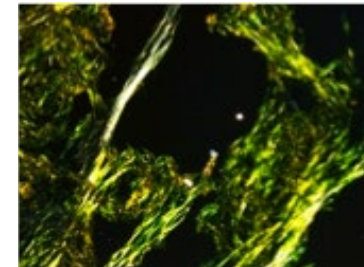
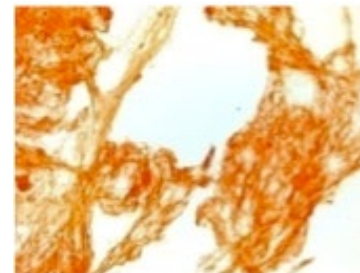
# Febbre mediterranea familiare

- Episodi ricorrente di febbre ( $> 38^{\circ}$  C) e sierosite
- Dolore monoarticolare, tipicamente ginocchio ed anca
- Durata breve, in media 2-3 giorni, e risoluzione spontanea
- Importante aumento degli indici di flogosi agli attacchi
- Benessere nelle fasi intercritiche



Età all'esordio  $< 10$  anni (60%)  
 $< 20$  anni (90%)

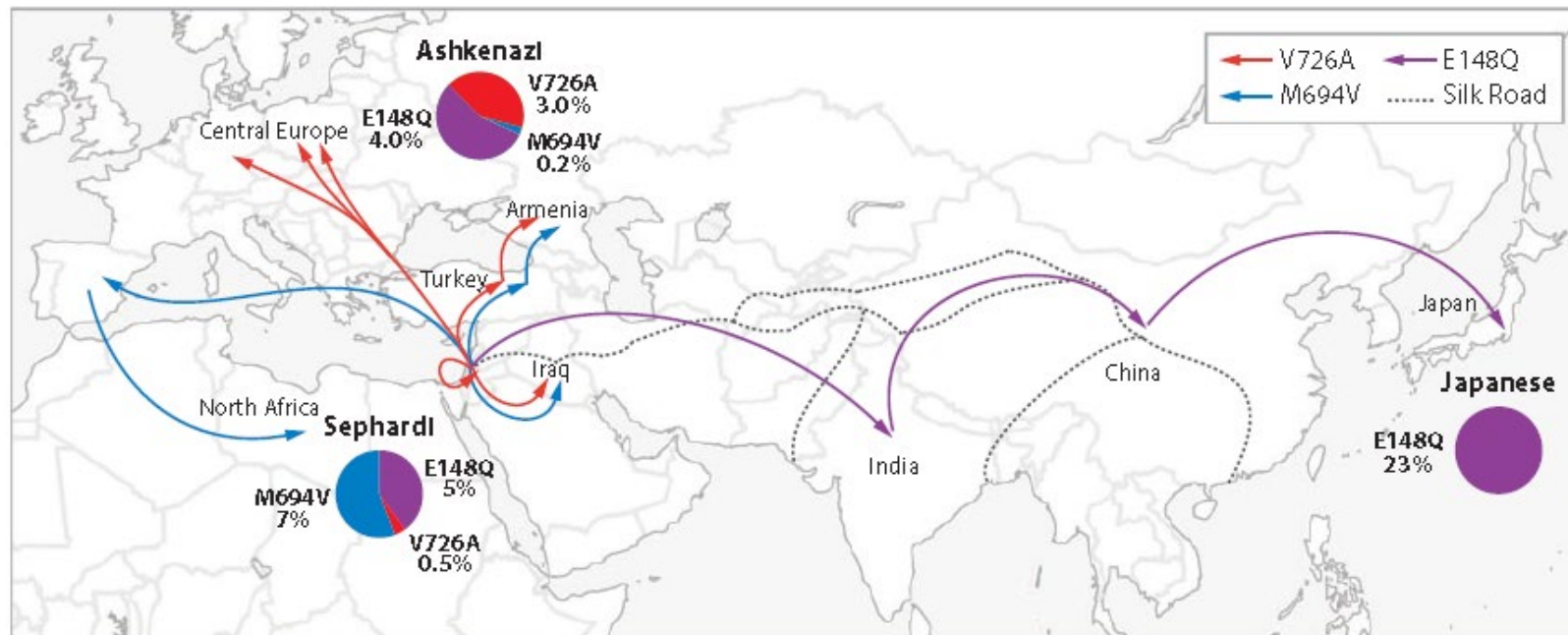
Amiloidosi AA nel 25-30% dei  
pazienti, se non trattata





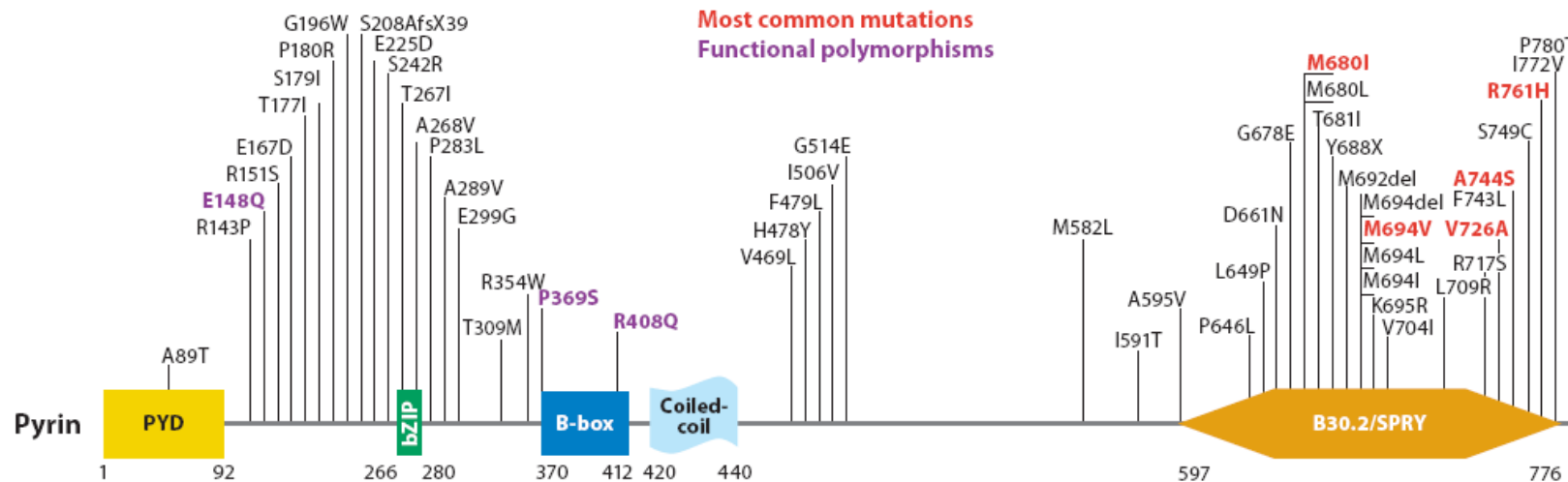
# Febbre mediterranea familiare

- Malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva
- 120.000-150.000 persone affette nel mondo
- Prevalenza elevata nella popolazione turca, araba, armena e negli ebrei sefarditi (da 1:1000 a 1:500)
- Dall'identificazione del gene vi è stato un riconoscimento crescente anche in altre popolazioni



# Basi genetiche

- Gene *MEFV* localizzato sul cromosoma 16p13
- Codifica per la proteina **pirina**, espressa prevalentemente in granulociti, monociti e fibroblasti sinoviali
- Modula il processing di IL-1 $\beta$  e IL-18 attraverso attivazione di caspasi-1
- Oltre 389 mutazioni identificate (aggiornate su INFEVERS), di cui 62 classificate di significato patologico



- Presenza di due alleli mutati nel 50 - 70% dei pazienti
- Un solo allele mutato o genotipo normale nei restanti pazienti
- Verosimile contributo di altri geni correlati

# Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever

“The experts confirmed what was reported in the literature and concluded that **FMF is a clinical diagnosis, which can be supported but not necessarily excluded by genetic testing** (Strength B). A consensus for the identification of evidence-based criteria for the diagnosis of FMF on the basis of the combination of clinical and genetic features is needed.”

**Criteri per la diagnosi di febbre mediterranea familiare proposti da Livneh et al. (Arthritis and Rheumatism 1997; 40: 1879-1885).**

## CRITERI MAGGIORI

Attacchi tipici\* di:

1. Peritonite (generalizzata)
2. Pleurite (unilaterale) o pericardite
3. Artrite monoarticolare (anca, ginocchio, caviglia)
4. Solo febbre

## CRITERI MINORI

Attacchi incompleti:

1. Torace
2. Articolari
3. Dolore da esercizio fisico
4. Risposta favorevole alla colchicina

**Almeno 1 criterio maggiore o 2 criteri minori.**

Gli attacchi sono definiti tipici se ricorrenti (almeno 3 nella stessa sede), febbrili (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), e di breve durata (12 ore-3 giorni)



## Clinical and genetics characteristics in 213 HRF patients

	FMF (n=166)	TRAPS (n=33)	MKD (n=9)	CAPS (n=5)
Age at disease onset (y)	14 (1-51)	5,5 (1-49)	0,8 (0,5-6)	1,5 (1-5)
Adult onset, > 20 years	19%	12%	0	0
Duration of flares (days)	3 (1-7)	15	6	5
Most common symptoms	Fever (77%) Abdominal pain (72%) Thoracic pain (36%)	Fever (82%), Arthralgia (77%) Myalgia (70%)	Fever (100%) Abdominal pain (100%) Enlarged lymph nodes (89%)	Fever (80%) Arthralgia (80%) Rash (60%)
Confirmatory genotype	77 (46%)	26 (79%)	6 (67%)	4 (80%)
Not confirmatory genotype	89 (54%)	7 (21%)	3 (33%)	1 (20%)

### Late-onset familial mediterranean fever: single-center experience and literature review

Okan Aydin<sup>1</sup> · Bugra Han Egeli<sup>1</sup> · Huri Ozdogan<sup>2</sup> · Serdal Ugurlu<sup>2</sup>

Received: 14 July 2021 / Accepted: 9 December 2021 / Published online: 21 January 2022

Ugurlu S, Emerg Internal Med. 2022 17:1301–1306

# Colchicine is the mainstay of FMF treatment



*Colchicum autumnale*

Recommended starting doses<sup>1</sup>:

- < 5 years:  $\leq 0.5$  mg/die
- 5-10 years: 0.5-1 mg/die
- 10 years 1-1.5 mg/die, max 2 mg/die
- Max dose 1-3 mg/die<sup>2</sup>

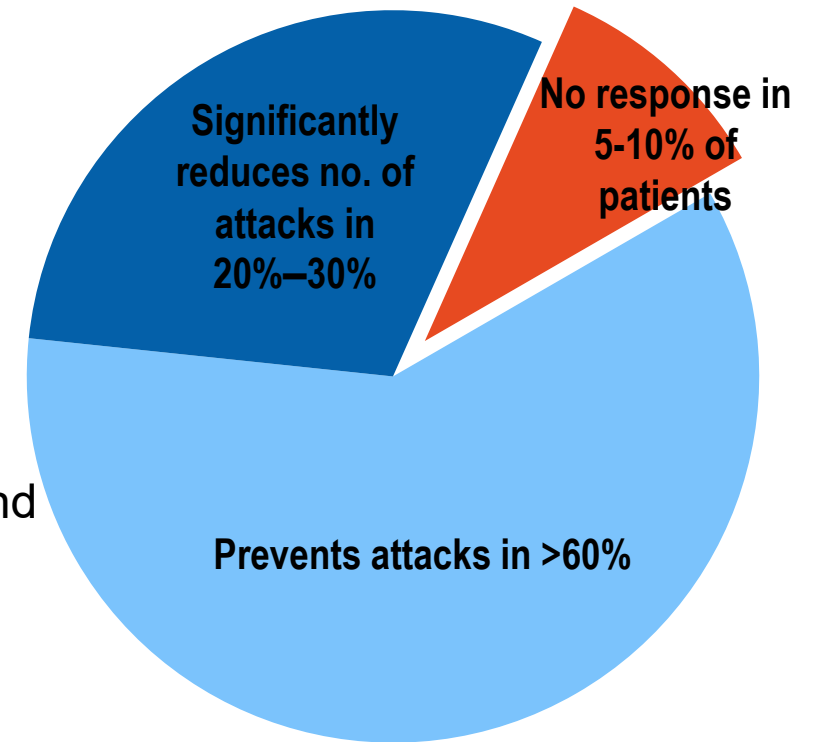
Dose should be adjusted based on clinical activity, age, and weight to prevent attacks, suppress chronic subclinical inflammation, improve QoL and prevent amyloidosis

Colchicine intolerance is common (mainly gastrointestinal symptoms)

Dose-limiting toxicity is quite rare

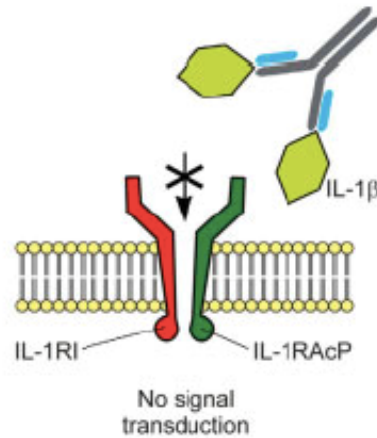
Elevated liver enzymes in adults are often related to fatty liver or concomitant medications

Can be continued during pregnancy and breast feeding



# IL-1 targeting drugs approved in Europe for FMF

Canakinumab



**Fully human, selective anti-IL-1 $\beta$  monoclonal antibody**

Half-life 3-4 weeks

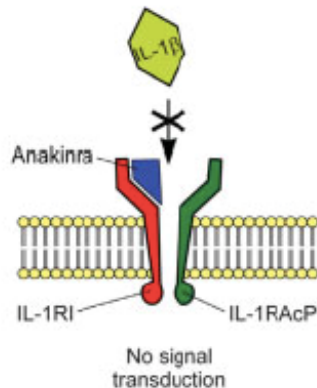
Administered every 4-8 weeks

Clearance not affected by GFR

Low frequency of ISR (6% De Benedetti et al. 2018)

Approved for FMF by EMA in 2017

Anakinra



**Recombinant, non-glycosylated form of human IL-1 receptor antagonist**

Half-life 4-6 hours

Clearance affected by GFR

Daily administration

High frequency of ISR

Approved for FMF by EMA in 2020

- Incrementata la colchicina a 1,5 mg al giorno
- Non più febbre, PCR 1,28 mg/dl, SAA 28,4 mg/L
- Segnala diarrea, accentuazione del dolore al rachide e episodica artralgia monoarticolare

## **Colchicino-resistenza? Terapia anti-IL-1?**

... ma riferisce beneficio da autosomministrazione di corticosteroide .....

**Diagnosi alternativa?**



# Mutazioni con guadagno di funzione e effetto dipendente dal dosaggio del gene

## Gain-of-Function Pyrin Mutations Induce NLRP3 Protein-Independent Interleukin-1 $\beta$ Activation and Severe Autoinflammation in Mice

Jae Jin Chae,<sup>1,5,\*</sup> Young-Hun Cho,<sup>2,5</sup> Geun-Shik Lee,<sup>1</sup> Jun Cheng,<sup>3</sup> P. Paul Liu,<sup>3</sup> Lionel Feigenbaum,<sup>4</sup> Stephen I. Katz,<sup>2</sup> and Daniel L. Kastner<sup>1,\*</sup>

### EXTENDED REPORT

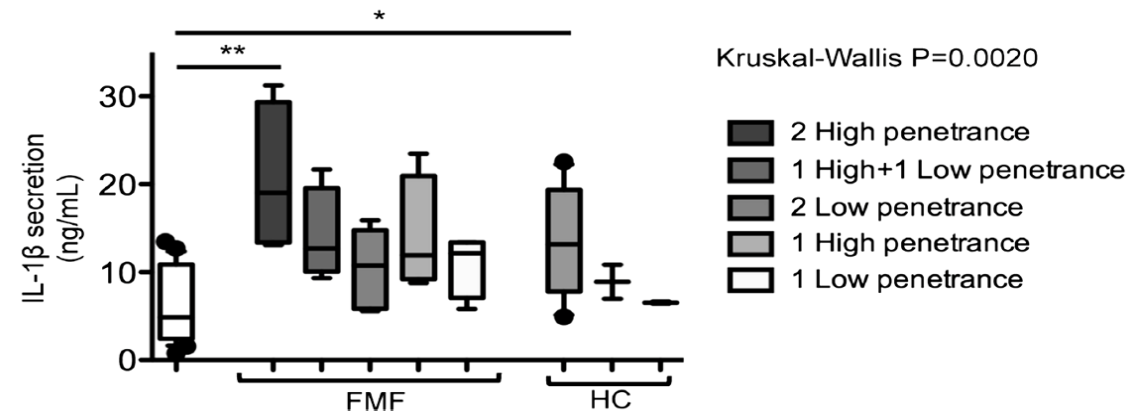
Increased NLRP3-dependent interleukin 1 $\beta$  secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with *MEFV* genotype

Alessia Omenetti,<sup>1</sup> Sonia Carta,<sup>2</sup> Laura Delfino,<sup>2</sup> Alberto Martini,<sup>1</sup> Marco Gattorno,<sup>3</sup> Anna Rubartelli<sup>2</sup>

### Original article

Familial Mediterranean fever mutations are hypermorphic mutations that specifically decrease the activation threshold of the Pyrin inflammasome

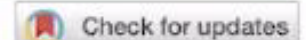
Yvan Jamilloux<sup>1,2,\*</sup>, Lucie Lefeuvre<sup>1,3,\*</sup>, Flora Magnotti<sup>1,4,5,\*</sup>, Amandine Martin<sup>1</sup>, Sarah Benezech<sup>1</sup>, Omran Allatif<sup>1,6</sup>, Mathilde Penel-Page<sup>7</sup>, Véronique Hentgen<sup>8</sup>, Pascal Sève<sup>2</sup>, Mathieu Gerfaud-Valentin<sup>2</sup>, Agnès Duquesne<sup>7</sup>, Marine Desjonquères<sup>7</sup>, Audrey Laurent<sup>7</sup>, Vanessa Rémy-Piccolo<sup>9</sup>, Rolando Cimaz<sup>4</sup>, Luca Cantarini<sup>5</sup>, Emilie Bourdonnay<sup>1</sup>, Thierry Walzer<sup>1</sup>, Bénédicte F. Py<sup>1</sup>, Alexandre Belot<sup>1,7</sup> and Thomas Henry<sup>1</sup>



## Gene-Dose Effect of *MEFV* Gain-of-Function Mutations Determines *ex vivo* Neutrophil Activation in Familial Mediterranean Fever

Iris Stoler<sup>1†</sup>, Judith Freytag<sup>1†</sup>, Banu Orak<sup>1,2</sup>, Nadine Unterwalder<sup>3</sup>, Stephan Henning<sup>4</sup>, Katrin Helm<sup>5</sup>, Horst von Bernuth<sup>1</sup>, Renate Krüger<sup>1</sup>, Stefan Winkler<sup>6</sup>, Patience Eschenhagen<sup>1</sup>, Eva Selpelt<sup>7</sup>, Marcus A. Mall<sup>1</sup>, Dirk Foell<sup>8</sup>, Christoph Kessel<sup>8</sup>, Helmut Wittkowski<sup>8†</sup> and Tilmann Kallinich<sup>1,2,9\*†</sup>





# Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*

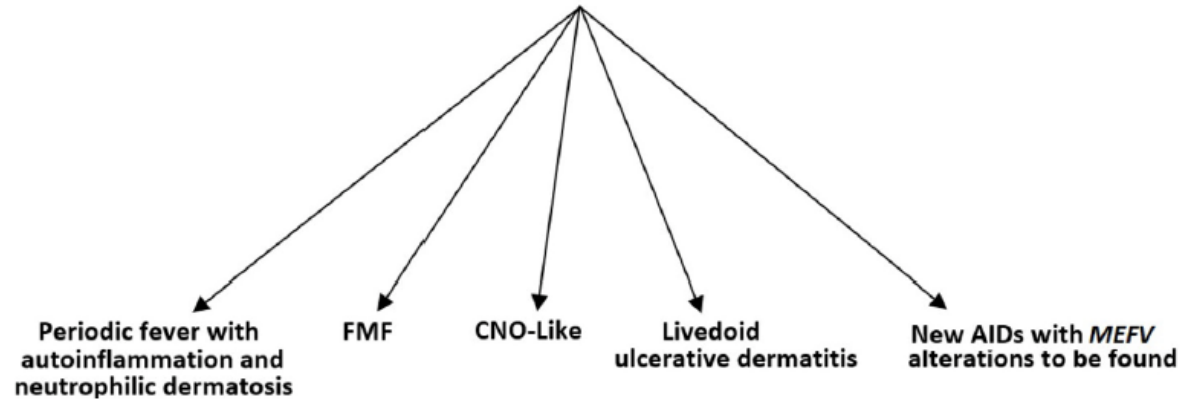
Yong Hwan Park<sup>1,11,13</sup>, Elaine F. Remmers<sup>1,13</sup>, Wonyong Lee<sup>1</sup>, Amanda K. Ombrello<sup>1</sup>,  
Lawton K. Chung<sup>2</sup>, Zhao Shilei<sup>3,4,5</sup>, Deborah L. Stone<sup>1</sup>, Maya I. Ivanov<sup>2</sup>, Nicole A. Loeven<sup>2,12</sup>,  
Karyl S. Barron<sup>6</sup>, Patrycja Hoffmann<sup>1</sup>, Michele Nehrebecky<sup>1</sup>, Yeliz Z. Akkaya-Ulum<sup>7</sup>, Erdal Sag<sup>8</sup>,  
Banu Balci-Peynircioglu<sup>7</sup>, Ivona Aksentijevich<sup>1</sup>, Ahmet Gül<sup>9</sup>, Charles N. Rotimi<sup>10</sup>, Hua Chen<sup>3,4,5</sup>,  
James B. Bliska<sup>2,12</sup>, Seza Ozen<sup>8</sup>, Daniel L. Kastner<sup>1</sup>✉, Daniel Shriner<sup>10</sup> and Jae Jin Chae<sup>1</sup>✉



# Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study

Eldad Ben-Chetrit,<sup>1</sup> Marco Gattorno,<sup>2</sup> Ahmet Gul,<sup>3</sup> Daniel L Kastner,<sup>4</sup> Helen J Lachmann,<sup>5</sup> Isabelle Touitou,<sup>6</sup> Nicolino Ruperto,<sup>7</sup> On behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants

## Pyrin-associated autoinflammatory diseases - PAAD



“FMF as a clinical entity which is restricted mainly to patients whose disease is associated with exon 10 mutations”

## Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers

Marco Gattorno,<sup>1</sup> Michael Hofer,<sup>2,3</sup> Silvia Federici,<sup>4</sup> Federica Vanoni,<sup>5</sup> Francesca Bovis,<sup>6</sup> Ivona Aksentijevich,<sup>7</sup> Jordi Anton,<sup>8</sup> Juan Ignacio Arostegui,<sup>9</sup> Karyl Barron,<sup>10</sup> Eldad Ben-Cherit,<sup>11</sup> Paul A Brogan,<sup>12</sup> Luca Cantarini,<sup>13</sup> Isabella Ceccherini,<sup>14</sup> Fabrizio De Benedetti,<sup>15</sup> Fatma Dedeoglu,<sup>16</sup> Erkan Demirkaya,<sup>17</sup> Joost Frenkel,<sup>18</sup> Raphaela Goldbach-Mansky,<sup>19</sup> Ahmet Gul,<sup>20</sup> Veronique Hentgen,<sup>21</sup> Hal Hoffman,<sup>22</sup> Tilmann Kallinich,<sup>23</sup> Isabelle Kone-Paut,<sup>24</sup> Jasmin Kuemmerle-Deschner,<sup>25</sup> Helen J Lachmann,<sup>26</sup> Ronald M Laxer,<sup>27</sup> Avi Livneh,<sup>28</sup> Laura Obici,<sup>29</sup> Seza Ozen,<sup>30</sup> Dorota Rowczenio,<sup>26</sup> Ricardo Russo,<sup>31</sup> Yael Shinar,<sup>32</sup> Anna Simon,<sup>33</sup> Nataša Toplak,<sup>34</sup> Isabelle Touitou,<sup>35</sup> Yosef Uziel,<sup>36,37</sup> Marielle van Gijn,<sup>38</sup> Dirk Foell,<sup>39</sup> Claudia Garassino,<sup>40</sup> Dan Kastner,<sup>10</sup> Alberto Martini,<sup>40</sup> Maria Pia Sormani,<sup>6,41</sup> Nicolino Ruperto,<sup>42</sup> for the Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)

Presence of *confirmatory MEFV genotype\** and *at least one* among the following:

- ▶ Duration of episodes 1–3 days.
- ▶ Arthritis.
- ▶ Chest pain.
- ▶ Abdominal pain.

Presence of *not confirmatory MEFV genotype†* and *at least two* among the following:

- ▶ Duration of episodes 1–3 days.
- ▶ Arthritis.
- ▶ Chest pain.
- ▶ Abdominal pain.

Sensitivity: 0.94

Specificity: 0.95

Accuracy: 0.98

**Increasing role of genetic testing for a reliable diagnosis**

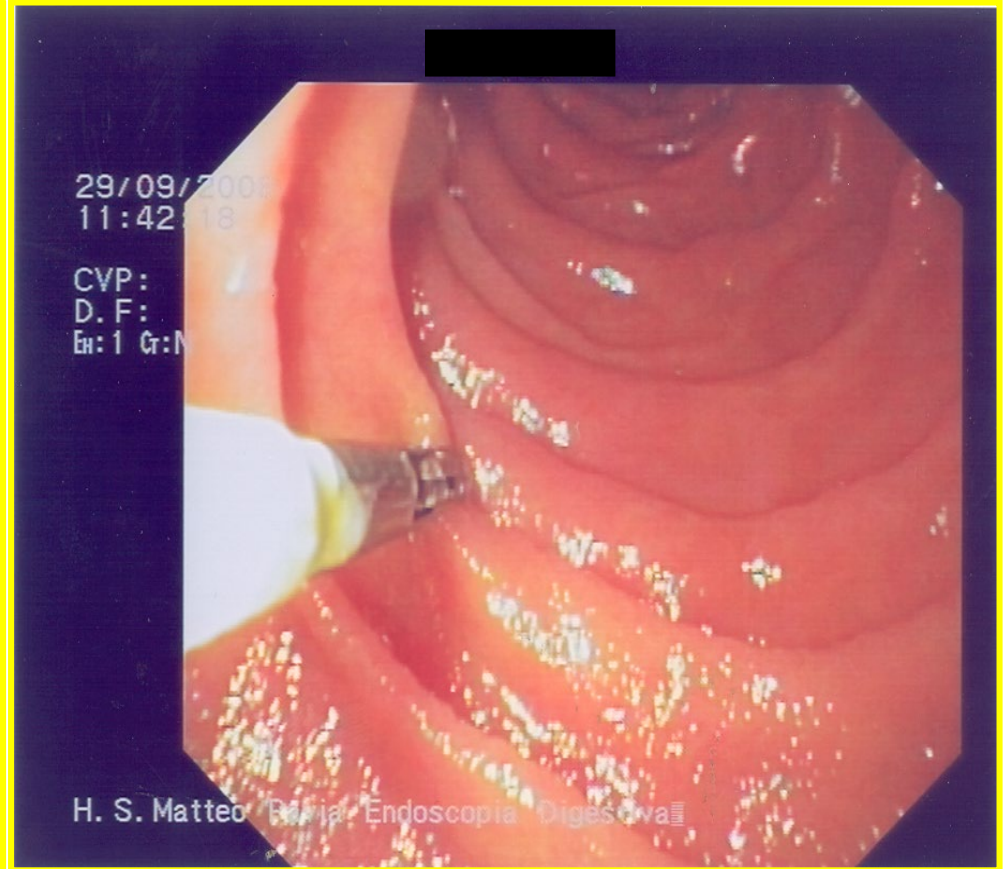
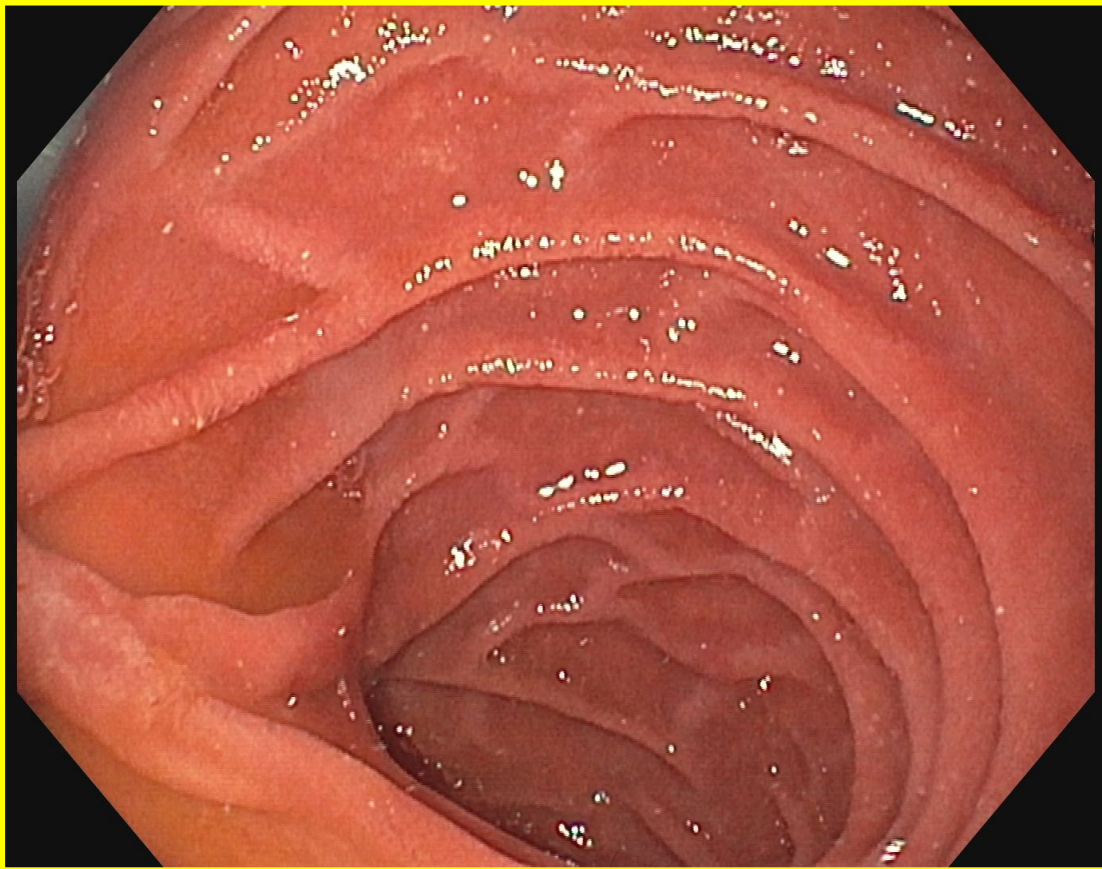
**60 aa, muratore**

**da 11 aa, T°, → artralgie migranti (ginocchia, polsi)**

**steroidi, MTX, colchicina: sintomi peggiorano**

**negli ultimi mesi, diarrea (2, 3 evac/die), no calo ponderale**









Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo - Pavia

S.C. MICROBIOLOGIA e VIROLOGIA

Laboratorio di Batteriologia e Micologia

Direttore : Dott. P. Marone

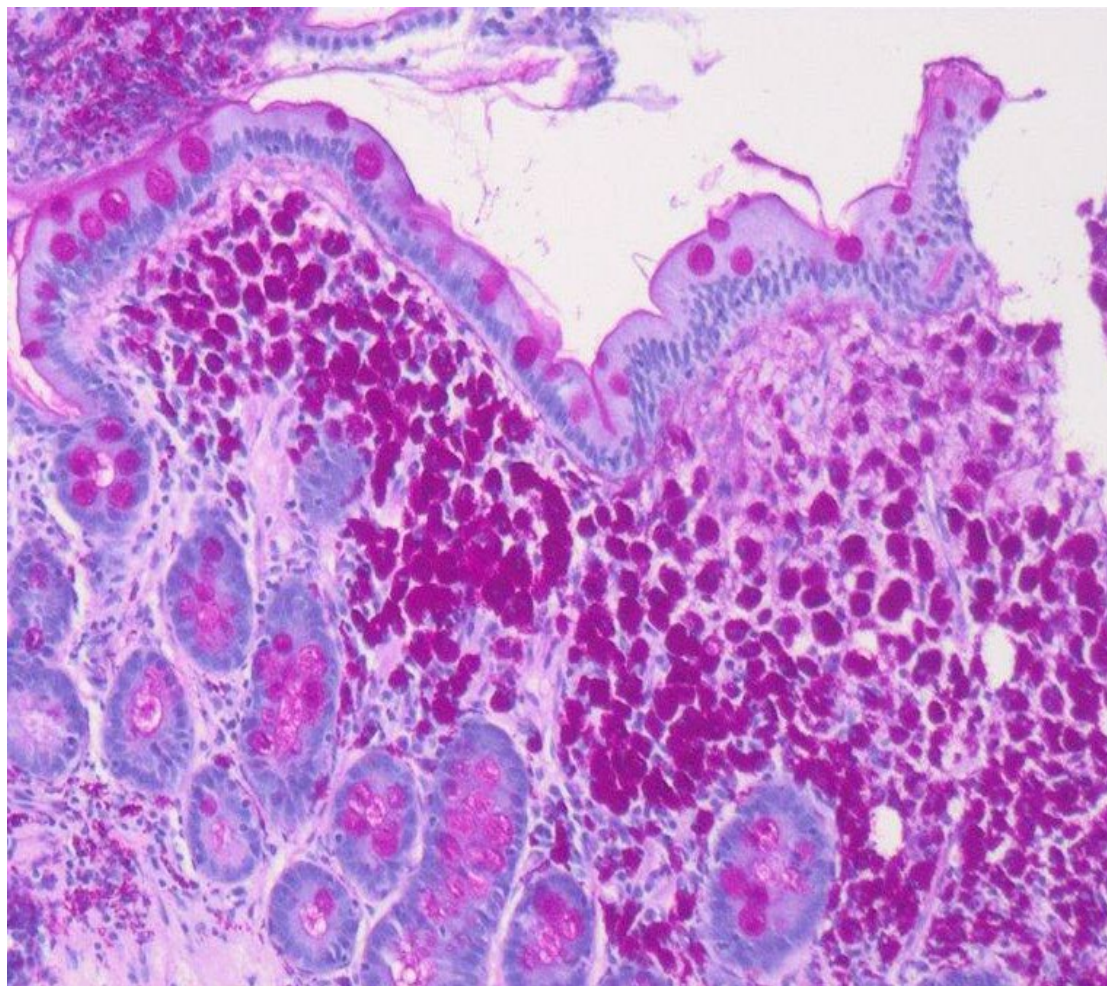
Tel. : 0382 - 502702



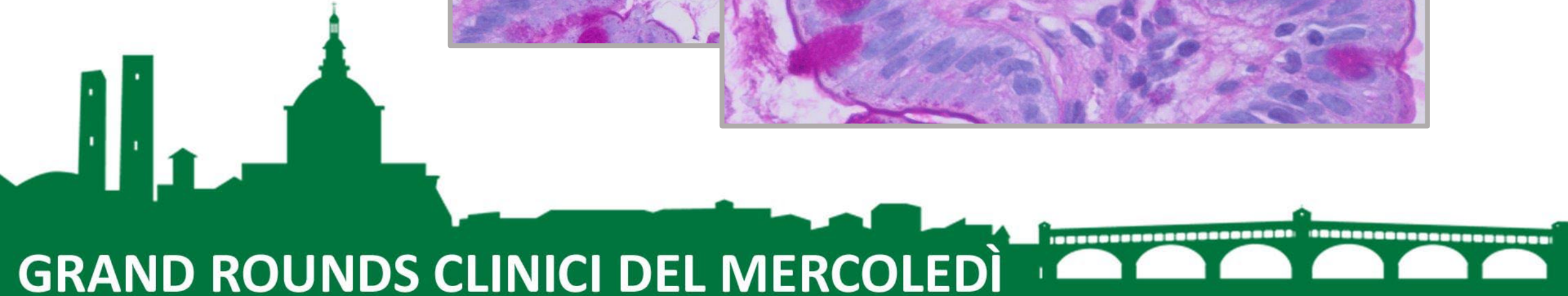
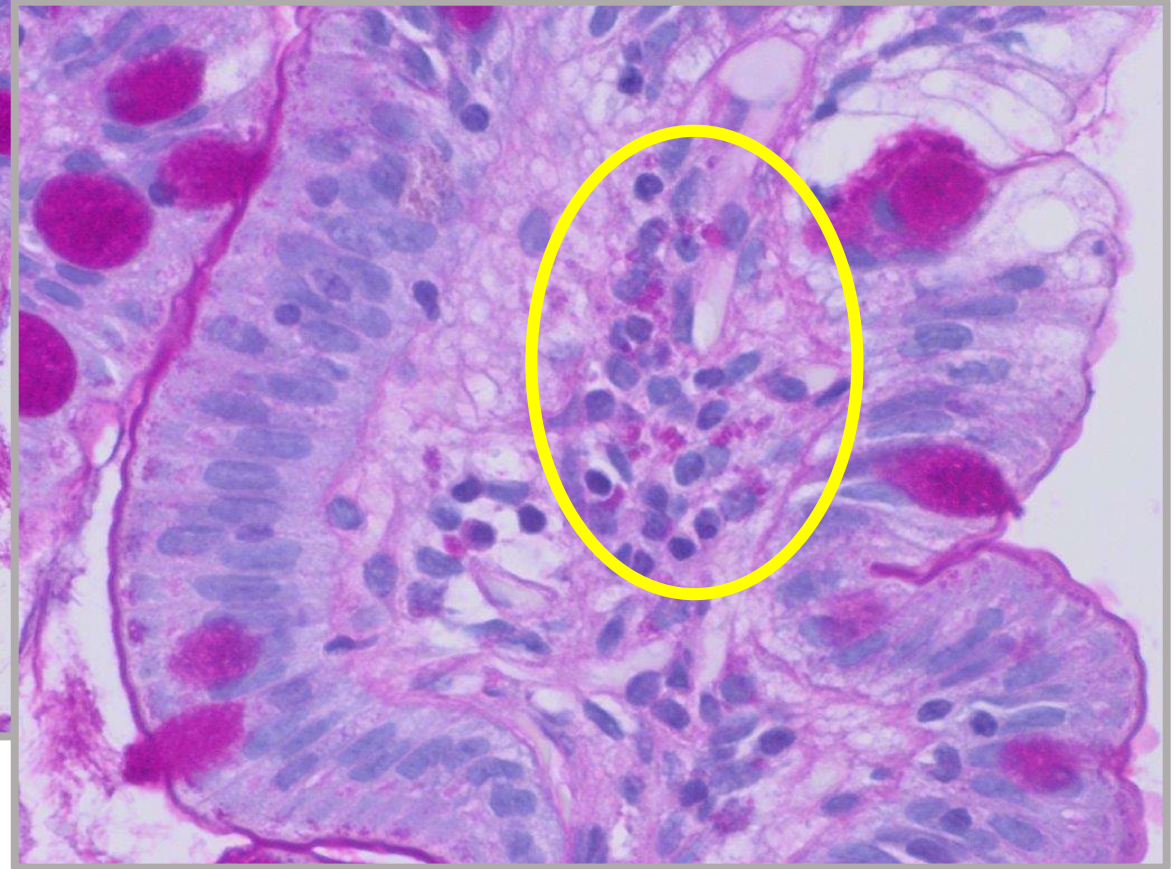
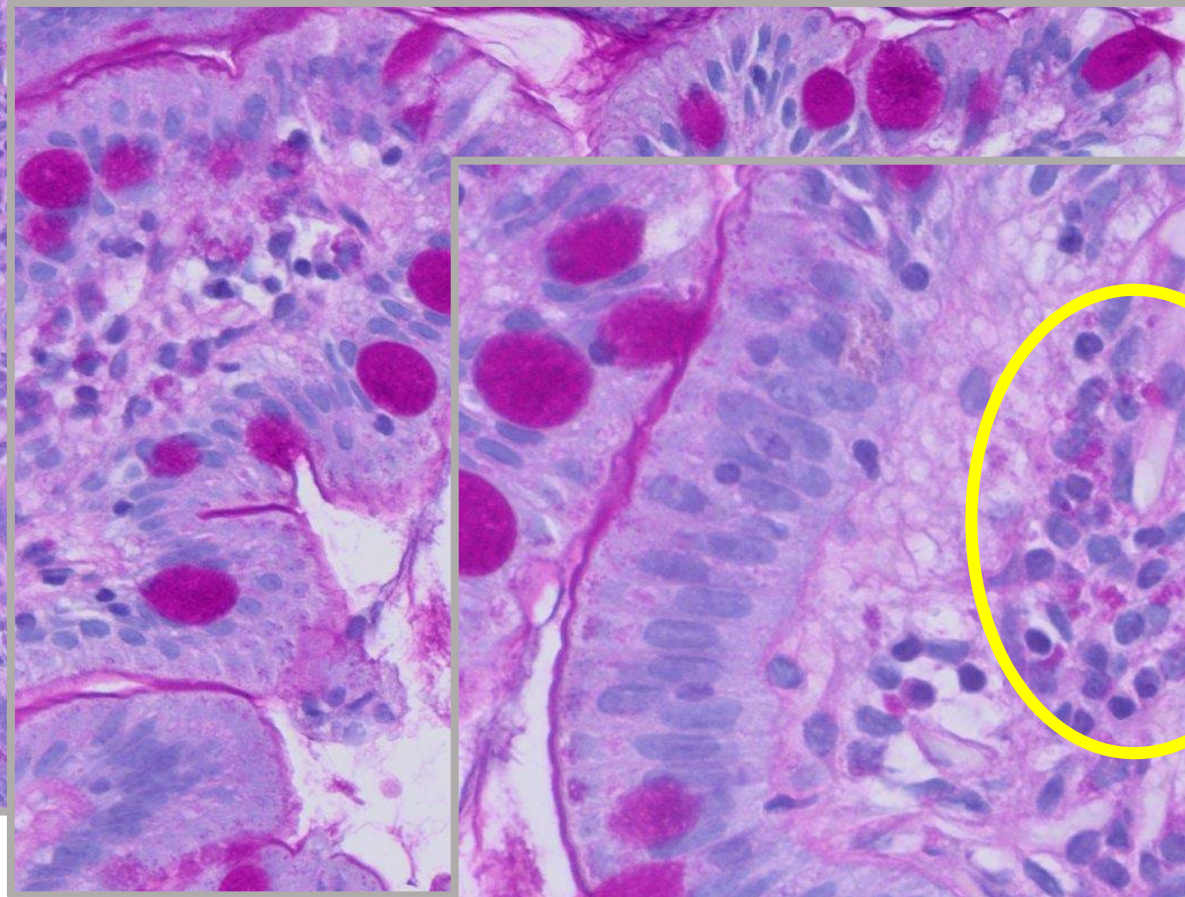
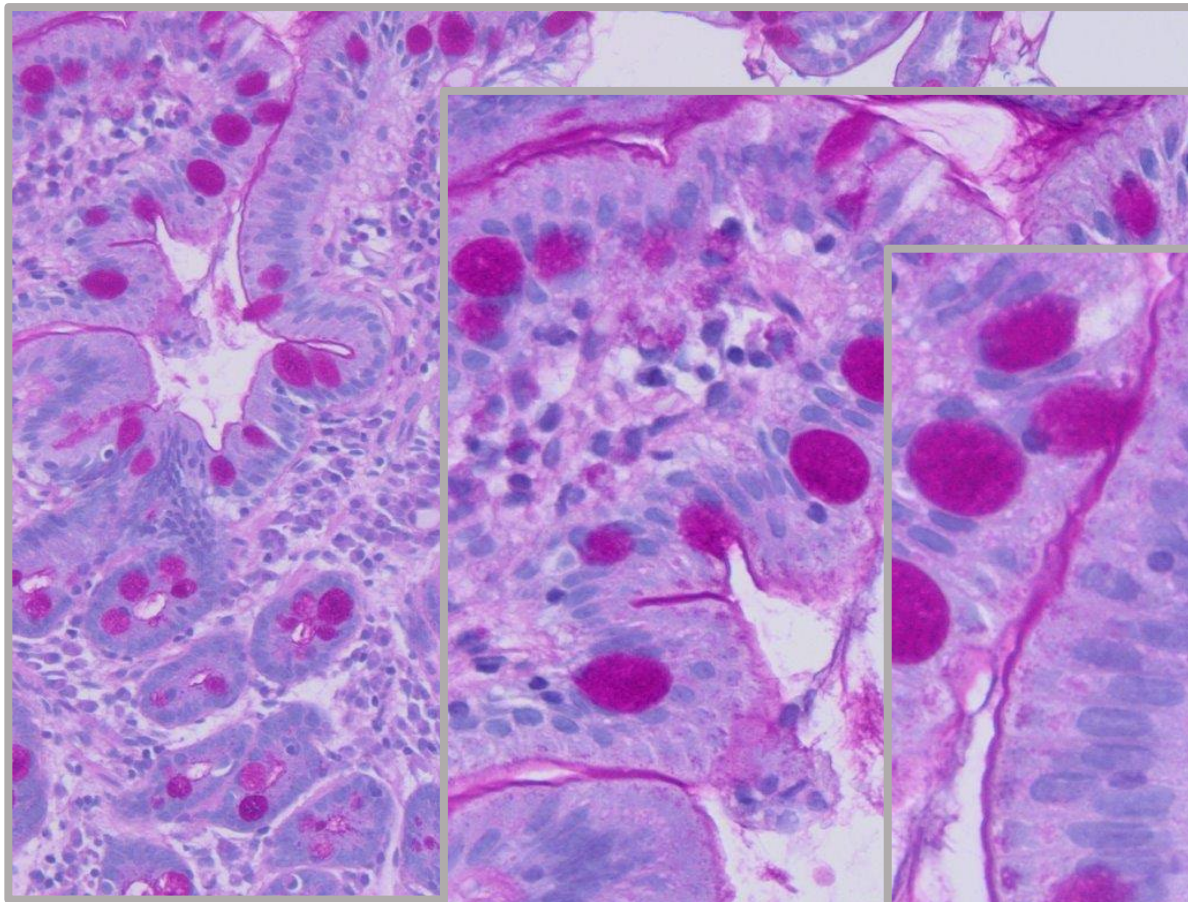
# Campione	Analisi / Indagine	Risultato	Unita di misura
<i>Materiale</i>	<i>Metodica</i>		<i>(Valori di riferimento)</i>
07061147	Ricerca DNA Batterico		
<i>Materiale biologico</i>		Tropheryma whippelii: <b>Positiva</b>	
<i>Test eseguito su biopsia duodenale</i>			



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ







**GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ**



# TERAPIA

*Ceftriaxone 1 g x2 per due settimane, POI*

*Trimetoprim-solfametossazolo 160+800 mg 1 x2/die*

# FOLLOW-UP

**06/2023: in ottime condizioni di salute**



# MORBO DI WHIPPLE: RIASSUMIAMO

**1. condizione sistemica dovuta in individui geneticamente predisposti al *Tropheryma whipplei*, batterio diffuso nel suolo e nelle acque reflue**



**2. artropatie, malassorbimento, e coinvolgimento del SNC (linfadenpt., cuore, polmone, cute, occhio, surrene, etc)**

**3. terapia antibiotica sistemica**

• Ceftriaxone 1g/die per 2 sett.

seguito da

• Trimetoprim-sulfamethoxazole  
160mg-800mg x 2/die per 1-2

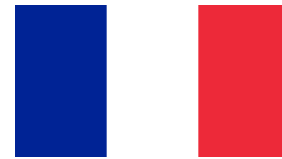


Feurle GE, Gastroenterology 2010

• Idrossiclorochina 600 mg/die +  
doxiciclina 200 mg/die per un  
anno

seguito da

doxiciclina 200 mg/die per



**?TERAPIA A LUNGO TERMINE?**

# Prognosi e Complicanze

- **Prognosi buona (se diagnosi è precoce)**

- **Complicanze**

- **Recidiva neurologica**

- **Sindrome da immunoricostituzione**

- Rischio max in pz con pregressa terapia**

- immunspprs**

**NON SOSPENDERE IMMUNSPPRS +STEROIDE!!**

# ?RITARDO DIAGNOSTICO?

**Immunosuppressive Therapy in Whipple's Disease Patients is Associated with the Appearance of Gastrointestinal Manifestations**

Mahnel, René et al; *American Journal of Gastroenterology* 2005

*Arthropathies occurred in the mean 8 yr before diagnosis*

In pts with immunosppr treatment, diarrhea occurred in the median 4 months after the initiation of such therapy

**Diagnosis of WD was made after another 2 months**

Intern Emerg Med (2014) 9:161–164

DOI 10.1007/s11739-012-0799-4

---

IM - ORIGINAL

**Relationship between previous treatments and onset of symptoms in patients with Whipple's disease**

Lucia Trotta · Federico Biagi · Michele Di Stefano ·  
Gino Roberto Corazza



# ?RITARDO DIAGNOSTICO?

**EGDS +bx DII in tutti i pz con  
«artrite»?**

**Prev «artrite» in p. g. 1/100 vs. prev WD in p. g.  
3/1,000,000**

**→ ogni 3 nuove dgn di WD/5 pz perforati (tra cui 0.8  
decessi)**







**GRAZIE!**




**GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ**



Questo paziente ha avuto una evoluzione favorevole ma quanti pazienti hanno una storia simile di FUO non ancora chiarita?


I disordini monogenici e multifattoriali dell'immunità innata sono un capitolo in continua espansione e di interesse crescente



**Thursday 12 October 2023**  
**5.00 pm**  
Aula Morone  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
&  
WEBINAR

**Innate immunity and  
inflammation,  
from cancer to Covid-19**

**Prof. Alberto Mantovani**  
*Scientific Director, Istituto Clinico Humanitas  
Emeritus Professor, Humanitas University  
University Campus, Bldg C  
Chair of Inflammation and Therapeutic Innovation  
William Harvey Research Institute  
Queen Mary University  
Charterhouse Square, London*





Grazie per l'attenzione!



**GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ**