

**Come ci si può orientare per una diagnosi di febbre mediterranea famigliare davanti ad un bambino di cui si sospetta una PFAPA? Come si può fare diagnosi differenziale?**

Gli elementi che ci devono insospettire di fronte ad un bambino con febbre ricorrente sono in genere l'età di esordio dei sintomi, che solitamente è sotto l'anno di età, e la presenza del dolore addominale. Questi due elementi sono indici di sospetto e ci devono far escludere la diagnosi di febbre mediterranea famigliare.

I bambini con PFAPA possono fare le vaccinazioni o è preferibile rinviarle?

Devono fare le vaccinazioni senza alcuna perplessità, non ci sono elementi per non farle.

È possibile utilizzare contemporaneamente FANS e paracetamolo per gestire la febbre nella PFAPA?

Nelle linee guida in genere viene sconsigliato di fare questa associazione. In realtà, ci sono diversi report in letteratura che hanno dimostrato la sicurezza di questa combinazione o alternanza di farmaci nella gestione della febbre del bambino, dimostrando ovviamente una migliore efficacia quando vengono somministrati entrambi rispetto a FANS da solo o paracetamolo da solo. Ci sono diversi report che rassicurano sulla sicurezza e sulla possibilità di fare questa associazione.

Si può utilizzare il cortisone o è preferibile usare FANS o paracetamolo?

Solitamente preferiamo utilizzare FANS e paracetamolo, spiegando alle famiglie che il problema non è la febbre, anche se capiamo che spesso devono convivere con questi episodi per giorni. Dobbiamo però spiegare la differenza. Il cortisone è un potentissimo antinfiammatorio, quindi una sola dose in genere è in grado di bloccare l'episodio. Quando invece utilizziamo il FANS in associazione al paracetamolo sappiamo che il bambino dovrà comunque convivere con la febbre nei giorni che verranno, però l'uso dello steroide non è mai da utilizzare di routine per diverse motivazioni in ambito pediatrico, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. Il rischio infatti è d'incorrere in un avvicinamento degli episodi febbrili. Per cui, dobbiamo porre questi due elementi alle famiglie, ossia se si vuole avere un episodio febbrile ogni 15 giorni o ogni settimana, oppure averne uno al mese, magari un po' più lungo da gestire però con FANS e paracetamolo.

Quindi in generale lei sconsiglia l'uso di cortisone?

Sì, in generale lo sconsiglio. Può essere un'arma iniziale nella dimostrazione della non-risposta all'antibiotico ma la risposta allo steroide, quindi la conferma di trovarci di fronte ad una febbre di origine infiammatoria, ma il suo utilizzo secondo me non è da procrastinare nel tempo.

Non ritiene neanche utile l'uso dell'antibiotico negli episodi febbrili?

Direi di no, in quanto non ha alcun fondamento e razionale. Ci troviamo di fronte ad una febbre di tipo infiammatorio e non infettivo.

La tonsillectomia quando si sente di consigliarla, eventualmente?

Quando noi chiediamo la consulenza, per gli otorini non c'è una indicazione nella PFAPA, loro valutano altri parametri e ci rispondono che le tonsille sono buone e non c'è la necessità di tonsillectomia. In realtà, dovremmo sederci ad un tavolo con pediatra, famiglia e otorino, cercando di capire quand'è il momento per la tonsillectomia. Ci si può basare su quando la frequenza degli attacchi è notevole, quando il bambino deve iniziare la scuola magari e continua ad avere questi attacchi, quindi diventa un problema di qualità di vita del bambino e della

famiglia. A quel punto allora si deve prendere insieme la decisione, sapendo che non ci sono indicazioni chirurgiche ma sono indicazioni mediche.

Percentualmente, la tonsillectomia risolve quanti casi di PFAPA?

Nell'80-90% dei casi funziona, proprio a conferma che il problema siano le tonsille.

Ci può dare qualche indicazione in più sull'uso di Bactoblis, *Streptococcus salivarius* K12?

Sì, è stato per noi una vera sorpresa, nel senso che l'abbiamo utilizzato all'inizio un po' diffidenti, e in realtà abbiamo poi testato sul campo che funziona. C'è solo un report in letteratura sul suo utilizzo nella PFAPA, mentre altri sono sulle tonsilliti da Streptococco, quindi il rationale c'era. Abbiamo utilizzato Bactoblis nei pazienti con PFAPA e i risultati sono stati brillanti, perché stiamo utilizzando un probiotico, che quindi non è uno steroide, e stiamo ottenendo i risultati sperati, cioè il miglioramento della qualità di vita del bambino e della famiglia nell'attesa che la malattia vada a spegnersi autonomamente. Ridurre il numero di giorni di febbre, ridurre la frequenza degli attacchi e il grado massimo di temperatura penso sia quello che la famiglia vuole, consapevole del fatto che non si può avere una risoluzione definitiva.

Gli stimolatori immunitari si possono usare eventualmente? Hanno un significato?

Non trovano in realtà uno spazio o un rationale in quest'ambito.

La siero amiloide può essere utilizzata come discriminante qualora sia negativo per escludere le febbri monogeniche non-PFAPA?

Se intendiamo utilizzare la siero amiloide nella fase acuta dell'episodio febbrile la risposta è no, perché la siero amiloide A è una proteina di fase acuta prodotta dal fegato che aumenta come la VES e come la PCR, quindi non è in questo caso dirimente. Può essere invece importante trovare la siero amiloide A aumentata, con VES e PCR negative, nei periodi inter-critici. Quindi, se tra un episodio e l'altro trovo la siero amiloide A aumenta, questo è un campanello d'allarme perché, nella febbre mediterranea familiare per esempio, rimane costantemente questa infiammazione subclinica che possiamo documentare dalla positività alla siero amiloide A. Per cui è importante solo in questo caso, mentre trovarla positiva durante l'attacco non vuol dire nulla.

Quali esami ci possono aiutare a fare correttamente la diagnosi differenziale?

In fase di acuzie è importante fare l'emocromo, l'indice di flogosi e il tampone faringotonsillare. Successivamente, è fondamentale ripetere gli stessi esami, senza il tampone, nei periodi inter-critici per discriminare questa persistenza o meno della flogosi tra un episodio e l'altro. La presenza della flogosi anche tra un episodio e l'altro, parlo di VES, PCR e siero amiloide A, indica qualcos'altro, quindi magari la diagnosi non è quella di una febbre periodica. Anche il dosaggio delle immunoglobuline sieriche IgA, IgG e IgM di base deve essere fatto, per escludere i deficit dell'immunità.

Il cortisone determina miglioramento anche nelle febbri monogeniche?

Sì, il cortisone è un potente antinfiammatorio, quindi dico sempre che può risolvere tutti i problemi. Per cui in realtà, anche nella fase diagnostica, io non l'ho mai utilizzato, mi fido molto più della clinica e del controllo nel tempo, piuttosto che della risposta ad una dose di steroide, in quanto molte altre cose rispondono ad una singola dose di steroide, anche le febbri monogeniche. La sindrome da iper-IgD è quella che si confonde maggiormente con la PFAPA, in quanto presenta delle caratteristiche cliniche molto simili: la durata della febbre è di 3-6 giorni; si associa alla linfadenopatia e all'aftosi del cavo orale; c'è anche qui il mal di pancia. Per cui si confonde molto con la PFAPA. Anche questa risponde alle dosi di steroide.

È corretto affermare che l'assenza di aftosi e linfadenite non esclude una PFAPA?

Sì, può presentarsi anche senza questi problemi.

Il tampone tonsillare ci aiuta nella diagnosi di PFAPA?

Sì, ci aiuta nel distinguere le forme infiammatorie dalle forme invece da Streptococco beta-emolitico di gruppo A che sono invece un'entità che va dall'otorino e ha un'indicazione chirurgica.

In caso di refrattarietà ai FANS e al paracetamolo si può consigliare la colchicina?

Assolutamente sì, è un'opzione che si può praticare. Nelle forme non responsive che recidivano molto e che peggiorano la qualità di vita del paziente e della famiglia tentiamo anche questa via. La colchicina è un farmaco potenzialmente tossico, poco maneggevole, dà frequentemente alvo diarroico e dolori addominali, miopatie rare. Quindi è un farmaco da maneggiare con cura ma può essere una buona arma per gestire questi episodi. Non tentiamo mai comunque l'utilizzo della colchicina in prima battuta, ma sempre come scelta di secondo livello.

Esistono sindromi congenite associate alla PFAPA?

A mia conoscenza direi di no.