



---

**Original Article: CASE KRIOPIRIN SINDROMI PERIODICHE ASSOCIATE NELLA PRATICA PEDIATRICA**

**Citation**

Makarova V.I., Babikova I.V., Toropygina T.A. Case kriopirin sindromi periodiche associate nella pratica pediatrica. *Italian Science Review*. 2014; 8(17). PP. 179-181.  
Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2014/august/Makarova.pdf>

**Authors**

Valeriya I. Makarova, Northern State Medical University, Russia.

Irina V. Babikova, Northern State Medical University, Russia.

Tatyana A. Toropygina, Northern State Medical University, Russia.

Submitted: August 1, 2014; Accepted: August 10, 2014; Published: August 21, 2014

Sindromi autoinfiammatorie (SAI) - un gruppo eterogeneo di malattie rare, geneticamente determinate caratterizzate da episodi ricorrenti di infiammazione e si manifesta con febbre e sintomi clinici simili a reumatico, in assenza di cause autoimmuni o infettive (1).

SAI sono tipiche malattie orfane. SAI lista è in continuo aggiornamento, possibilità ampliate confermano la diagnosi tipizzazione genetica molecolare (2). Oltre a sindromi congenite febbrili periodiche e comprendono complemento-malattia, malattie granulomatose, malattie metaboliche, malattie da accumulo, e altri. Scarsa consapevolezza dei medici porta ad una diagnosi errata, politerapia farmaco a lungo termine dopo la verifica della malattia, quando ci sono gravi complicazioni - arresto della crescita, danni al sistema nervoso, organi di senso, amiloidosi (2).

La ragione è la presenza della SAI del gene mutante, e l'anello principale nella patogenesi - iperattivazione del sistema immunitario naturale (antigene-specifica) che porta all'attivazione del mediatore infiammatorio - (Proteina C-reattiva, amiloide A, e altri) interleuchina-1, che causa la sovrapproduzione di proteine di

fase acuta. Il quadro clinico della SAI sono la principale causa episodi ricorrenti di processo infiammatorio sistemico che si manifesta con febbre e infiammazione asettica delle membrane sierose, giunti, tonsille, della pelle, delle mucose (3).

Uno dei più comuni e studiati SAI è la sindrome periodica kriopirin-associata (SPKA) - Un gruppo di rare congenite febbri periodiche monogeniche con diversi gradi di gravità delle manifestazioni cliniche - da lieve a grave con un alto rischio di sviluppare l'amiloidosi, che determina la prognosi. Queste malattie hanno una base genetica comune - mutazione NLRP3, kriopirin codifica (4, 5).

Famiglia autoinfiammatoria fredda sindrome / orticaria (FCAS / FCU, 1940) - Una rara malattia autosomica dominante provocata da esposizione al freddo. Questo è il più facile SPKA fenotipo, caratterizzata da crisi ricorrenti (durata media di 24 ore di attacco), febbre con brividi, artralgia / artrite, mialgia, rash pruriginoso, congiuntivite, attività infiammatoria elevata laboratorio.

Sindrome di Makle-Wales (MWS, 1962) - Una forma intermedia della gravità della malattia con episodi ricorrenti di febbre della durata di 24-48 ore, eruzione cutanea,

orticaria, artralgia / artrite delle grandi articolazioni, congiuntivite, lo sviluppo di neuro-sensoriale sordità, mal di testa, capezzolo otè kom il nervo ottico. La complicazione principale nel 25% dei casi associati con lo sviluppo di amiloidosi AA.

Sindrome CINCA / NOMID ((1981..)) - la forma più grave di SPKA. Età di esordio - presto, forse dalla nascita. Caratterizzata da episodi prolungati di febbre, in alcuni casi - episodi febbrili continui, ritardo nello sviluppo fisico e mentale, orticaria persistente migrazione artropatia simmetrica, soprattutto le grandi articolazioni con epifisi e le modifiche metafisarie, contratture, malattie degli occhi nel 90% dei pazienti (50% del front-e posteriore-20% uveite); gonfiore e infiammazione, atrofia del nervo ottico nel 80% dei pazienti, una progressiva diminuzione di cecità, meningite asettica, idrocefalo, atrofia corticale, sordità neurosensoriale, in combinazione con i parametri di laboratorio di elevata attività infiammatoria. L'alta frequenza di amiloidosi. Fatal nella prima infanzia.

Secondo la letteratura tradizionalmente usato da alti-SPKA terapia con glucocorticoidi non è abbastanza efficace, la riduzione della dose spesso porta alla ricaduta della malattia, non impedisce lo sviluppo di amiloidosi e organo danni. I tentativi di utilizzare citotossici e immunosoppressori farmaci non porta a un miglioramento.

Rivoluzione in SPKA di terapia si è verificato dopo l'introduzione di bloccanti interleuchina-1. Anakinra - antagonista del recettore ricombinante che si lega al recettore dell'interleuchina-1, inibendo l'attivazione della cascata di segnalazione intracellulare. Il farmaco viene usato ogni giorno, la dose iniziale è di 1 mg / kg al giorno per via sottocutanea, nei casi più gravi, la dose viene aumentata, e viene somministrato ogni 12 ore. Rilonatsept - una proteina ricombinante comprendente il frammento extracellulare di umano del recettore dell'interleuchina-1, si applica una volta alla settimana. Kanakinumab -

anticorpo monoclonale interamente umano per l'interleuchina-1 che blocca selettivamente. La preparazione della emivita per la massima possibile utilizzare uno ogni 8 settimane. Attualmente kanakinumab è registrato soltanto l'agente russo approvato per il trattamento di pazienti con SPKA, da 2 anni (2).

Abbiamo osservato entro 5 anni è D. Da anamnesi del paziente è noto che le ragazze 3 anni di età sono marcati cambiamenti nella conta ematica sotto forma di aumento della velocità di sedimentazione eritrocitaria e anemia. Con 5 anni Registrato sindrome articolari (dolori alle articolazioni del ginocchio, igroma nelle aree poplitea) ed eruzioni cutanee ricorrenti, orticaria. Con 12 anni apparivano stereotipati (1 al mese) febbre periodica con temperatura elevata (oltre 39

deg. C.), con la mancanza di risposta alla ricezione di farmaci che riduce la febbre. La durata iniziale della febbre era di 24 ore, il giorno successivo marcata debolezza. Febbre accompagnata da esantema e la sindrome articolare. Con 13 anni al momento della febbre cominciarono ad apparire tessuti molli gonfiore delle mani con dolore grave. Durante questo periodo, ha registrato un incremento di proteina C-reattiva, iperfibrinogenemia, con l'ecografia - splenomegalia. Quando le malattie intercorrenti ci sono cambiamenti nelle urine (proteinuria, leucocituria). Originariamente condotta la terapia con colchicina per 2 anni (in combinazione con farmaci anti-infiammatori non steroidei durante l'attacco) non ha prodotto l'effetto. Come la malattia progredisce intervalli interictali durata della febbre accorciati aumentato a 7-10 giorni. Sullo sfondo di una malattia infiammatoria cronica della ragazza osservati ritardato sviluppo fisico.

Eredità ragazza gravata da parte di padre: mio nonno - psoriasi del cuoio capelluto; nonna - perdita dell'udito da una giovane età; i due cugini di suo padre - amiloidosi (uno è morto in giovane età, e la seconda con insufficienza renale cronica in

dialisi); y cugino ragazze - eruzioni cutanee ricorrenti.

Sulla base della storia medica e la storia familiare, l'osservazione clinica a lungo termine del bambino, la presenza di una costante attività infiammatoria alta di laboratorio è stata sospettata la malattia autoinfiammatoria per confermare che ha eseguito la tipizzazione genetica molecolare. I risultati hanno consentito di escludere la sola mutazione frequente responsabile per lo sviluppo della malattia periodica, TRAPPOLE-sindrome, HIDS / MVK-sindrome, MEFV-sindrome, FCAS / MWS / CINCA-sindromi. Tuttavia, i sintomi della malattia non escludevano appartenenza SPKA.

In connessione con la presunta malattia prognosi povera, ad alto rischio di complicanze, tra cui l'amiloidosi, si è deciso decisione di inibitore destinazione di interleuchina-1 - kanakinumaba. Entro 40 settimane, il paziente ha ricevuto kanakinumab (Ilaris) per via sottocutanea alla dose di 150 mg (2 mg / kg) ogni 8 settimane. Effetto è stato ottenuto dopo la prima iniezione - nessun episodi stereotipati di febbre, accompagnati da esantema e doloroso edema periarticolare, la ragazza è diventato più attivo, migliorato sfondo emotivo. Con 7 settimane di terapia hanno mostrato normalizzazione dei valori di laboratorio. La remissione è mantenuto per 12 mesi.

Così, la malattia descritta si verifica nella pratica pediatrica abbastanza raro, ma la consapevolezza del medico di fornire tempestiva diagnosi e prescrivere un trattamento adeguato per prevenire gravi complicazioni. Analisi della propria osservazione mostra malattia continuamente ricorrenti pesante. La decisione di nominare kanakinumaba era giustificato, induce remissione della malattia, la qualità della vita alterata, ha contribuito a confermare la diagnosi presuntiva - SPKA.

#### References:

1. S.O. Salugina, N.N. Kuzmin, E.S. Fedorov. 2012. Autoinflammatory syndromes - the "new" multi-disciplinary problem pediatrics and rheumatology. Volume 91. p. 120-128.
2. M.M. Kostik and others. 2013. How to recognize patients with autoinflammatory syndrome: clinical and diagnostic algorithms. Modern revmatologiya. P. 1-6.
3. O.V. Barabanova, E.A. Konopleva, A.P. Prodeus, A.Yu. Sherbina. 2007. Periodic Syndromes. P. 3 9.
4. M. Gattorno. 2013. Kriopirin-associated periodic syndrome. P.57-62.
5. Gattorno M., Sormani M.N., Osualdo D.A. et al. 2008. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children.