



Corso di Formazione

"LE MALATTIE RARE REUMATOLOGICHE: DAL SINTOMO ALLA DIAGNOSI"

Non tutto è autoimmune... cosa si può celare dietro un'artrite cronica

Dr. Ivan Giovannini

Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine



Caso - 1



Dati generali

- ZL, 53 anni, maschio, caucasico
- Non fumatore
- HLA B38

Anamnesi familiare

- Familiarità di secondo grado per psoriasi

Patologie concomitanti

- Piede cavo bilaterale
- Protrusione discale intra-foraminale L5-S1

Patologica remota

2010: 41 anni, non fumatore

Sintomatologia sciatalgica dx (sciatica mozza)

Lombalgia meccanica per 5 mesi (poi regredita senza recidive)

Non rigidità mattutina.

Non dolore notturno.

Coxalgia dx.

Distinguere il **dolore articolare:**
infiammatorio vs non infiammatorio

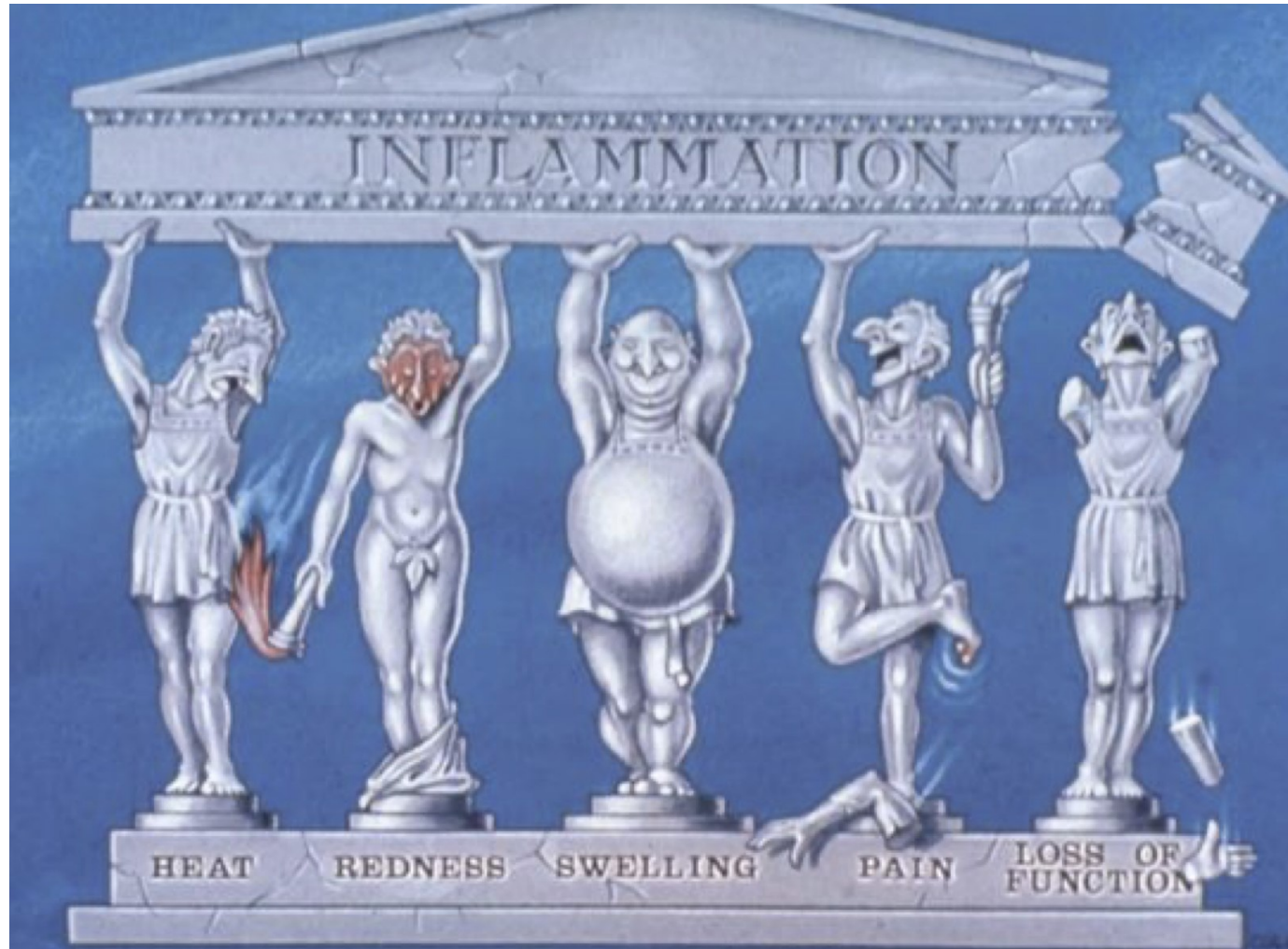


TABLE 41-2 Symptoms and Signs About Which Patients Complain When They Have Inflammatory Joint Pain, Non-inflammatory Joint Pain, and Soft Tissue Problems*

Feature	Inflammatory	Non-inflammatory	Soft Tissue Injury
Symptoms			
Morning stiffness	Usually >30 min	Local usually <30 min	Localized and brief
Constitutional symptoms	Present (fever, malaise)	None	None
Time of major discomfort	After prolonged inactivity	After prolonged use	During and after use
Locking/instability	Unlikely in acute joint disease	Suggests internal joint derangement	Unusual unless tendon damage/tear present
Signs			
Swelling	Common	Can be bone	Unusual
Tenderness	Diffuse over joint space	Mild over joint line	Localized periarticular
Inflammation	Common	Unusual	Over tendon/bursa
Instability	Uncommon	Occasional	Uncommon
Multisystem disease	More common	No	Unusual

*Modified from 1996 American College of Rheumatology guidelines for evaluation of adults with acute musculoskeletal symptoms.

From Schmerling R, Fuchs H: Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. *Arthritis Rheum* 39:1–8, 1996.

	Infiammatorio	Non-infiammatorio
Sintomi e segni sistemici	Rilevanti, inclusa fatigue e febbre	Inconsueti
Esordio	<i>Insidioso</i> (in artrite reumatoide) <i>Acuto</i> (nella gotta o in eventi infettivi)	<i>Graduale</i> 1 o poche articolazioni
Rigidità mattutina (stiffness)	> 1 ora	< 30 minuti
Periodo peggiore del giorno	Mattino	Mano a mano che passa il giorno
Attività fisica	Migliora con <i>attività fisica</i> <u>Peggiora</u> con il <i>riposo</i> Può avere dolore nell'utilizzo	<u>Peggiora</u> con <i>attività fisica</i> Migliora con il <i>riposo</i>

Patologica remota

2012: 43 anni, non fumatore

Franca sciatica mozza

Rigidità mattutina di oltre 60 minuti

Dolore notturno alle MTF, caviglie, polsi e MCF

Tumefazione articolare



Laboratorio:

Tampone uretrale positivo per streptococco agalatae.

Flogosi: VES 59 mm/h, PCR 32 mg/L.

HLA: **B38**, 44, C5. Familiarità di 2^a grado per **psoriasi** (cugina).

Work-up infettivologico negativo.

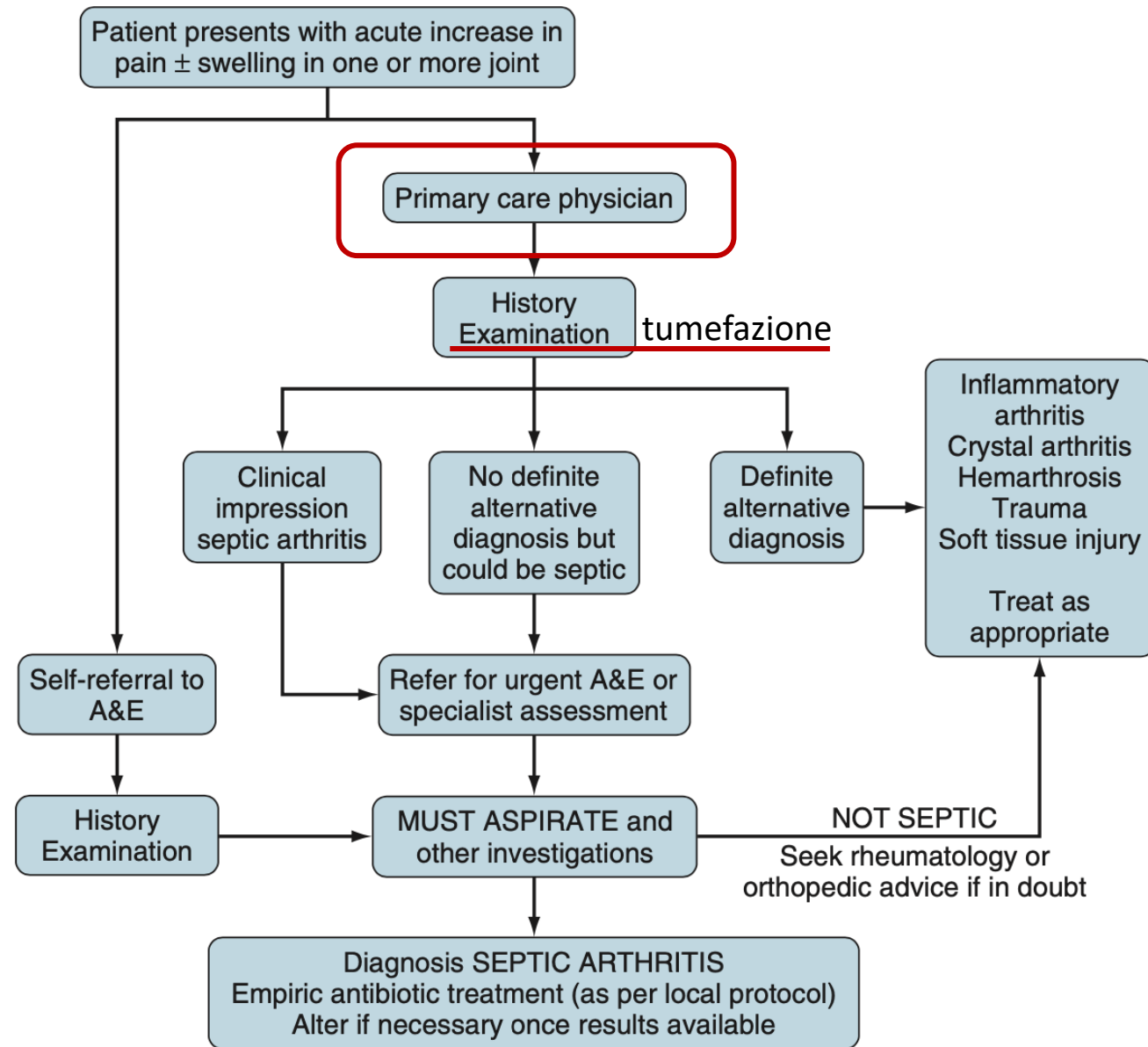
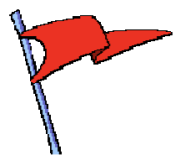
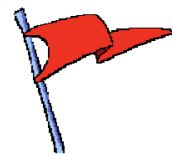


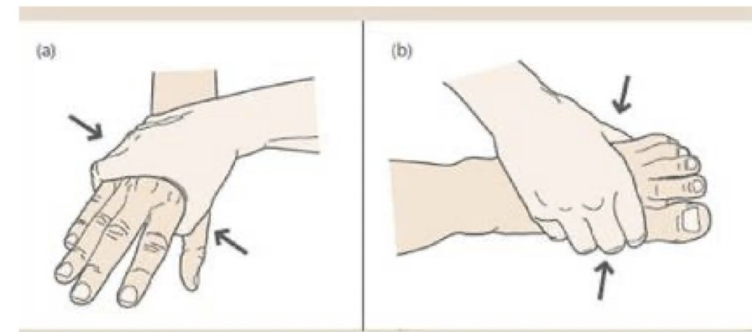
Figure 41-1 Algorithm for assessing patients with acute monoarthritis. A&E, Accident and emergency department (or emergency room).



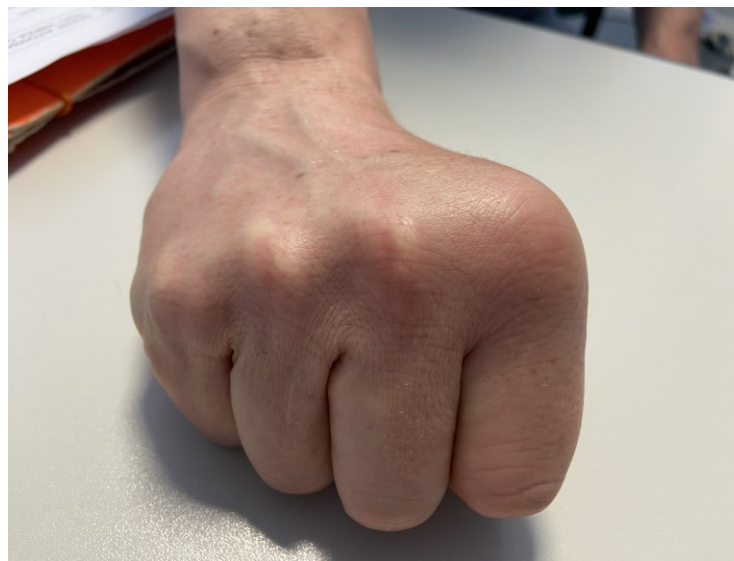
CRITERI DI INVIO per il paziente con sospetta Early Arthritis (**RED FLAGS**)



1. Tumefazione in almeno 1 articolazione
2. Rigidità mattutina di almeno 30 minuti
3. «Segno della gronda» positivo alle metacarpofalangee
4. «Segno della gronda» positivo alle metatarsofalangee
5. Persistent Joint Swelling



Con esami di routine + VES e PCR
RX articolazioni coinvolte



Patologica remota

- 2012: diagnosi di **Artrite reattiva** → spondiloartrite sieronegativa
Rigidità mattutina, sciatica mozza, artralgie ed artrite
lombalgia infiammatoria, rialzo della PCR
Familiarità per psoriasi, HLA-B38
- 2013: episodi di febbre, flogosi, linfadenopatie diffuse, sinovite con artrite → compatibile con quadro Still-like: **Morbo di Still dell'adulto**
 - Ecografia articolare: *sinovite attiva con processo flogistico acuto a carico del polso destro [...] sinovite attiva cronica a carico di ginocchio destro; entesite achillea destra*



Patologica remota

- 2012: diagnosi di **Artrite reattiva** → spondiloartrite sieronegativa
Rigidità mattutina, sciatica mozza, artralgie a polsi, metacarpi,
lombalgia infiammatoria, rialzo della PCR
Familiarità per psoriasi, HLA-B38
- 2013: episodi di febbricola, flogosi, linfadenopatie diffuse, sinovite con artrite → compatibile con quadro Still-like
 - Ecografia articolare: *sinovite attiva con processo flogistico acuto a carico del polso destro [...] sinovite attiva cronica a carico di ginocchio destro; entesite achillea destra*

Trattamenti:

- csDMARD (methotrexate, idrossiclorochina) → persistono rialzo della flogosi e artralgie
- antiTNF (etanercept) → perdita di risposta al mese +2
- Da gennaio 2016: Tocilizumab → risoluzione dell'artrite, della febbre, negativizzazione della flogosi in 3 mesi → benessere...

Maggio 2017

- Artralgie
- Febbre fino a 38°C
- Flogosi (PCR 20 mg/L)
- Ciclo steroideo (fino a 32 mg MP) senza variazioni della febbre nè della flogosi → scalato e sospeso
- Perdita di risposta a TCZ → switch ad Anakinra
- Persistono febbre e flogosi → sospende Anakinra



Giugno 2017

- **Sintomi GI:** discomfort intestinale con dolore crampiforme, inappetenza, scariche diarroiche (prima saltuarie, poi quotidiane, ogni 3 ore)
- **Calo ponderale** di circa 6 Kg
(76 Kg → 68 Kg) in 3-4 mesi
- Peggioramento di **linfadenopatia**



Luglio 2017

- Lesioni eritematose rilevate, non pruriginose alla radice delle cosce e poi estese fino al ginocchio
- TC di controllo: invariata la presenza di **linfonodi** in sede laterocervicale, sottomandibolare e sottomentoniera bilateralmente, ascellare sinistra, sotto-carenale e polmonare; aumentati in numero quelli in sede addominale
- **Non artrite**, non fenomeno di Raynaud, non aftosi orali o genitali, non fotosensibilità
- Genetica per febbre mediterranea familiare: non compatibile



Ricovero



Quadro clinico all'ingresso:

- Febbre 38°C
- Lesioni cutanee eritematose non pruriginose
- Non artrite né sinovite
- Sintomatologia GI
- Esordio in ricovero di diarrea sanguinolenta
- Calo importante dell'Hb (perdita di 2 g/dL in 24 ore): 10,7 → 8,4 g/dL
Necessità di emotrasfusioni di supporto

Ematochimici:

- Flogosi: PCR 72 mg/L ; VES 87 mm/h
- Fibrinogeno 492 mg/dL
- Calprotectina fecale 221 mg/kg
- SOF positivi (6 campioni)
- Autoimmunità negativa





Cosa indagare in primis?



Cosa indagare in primis?

Ipotesi infettiva

Negative:

- Emocolture
- Coprocoltura ed esame parassitologico
- Reazione di Widal-Wright
- HIV, HBV, HCV, H. Pylorii, Quantiferon, rotavirus, adenovirus, norovirus, yersinia, shigella, salmonella, campylobacter, clostridium
- Sierologia per CMV: infezione pregressa

Eziologia del sanguinamento

- **Colonscopia:** Ristagno di liquame con sangue ma non si evidenziano lesioni eccetto piccole aree eritematose. Dalla valvola ileo-cecale fuoriesce sangue rosso. Fatto infettivo? Vasculite? Crohn alto?
- Istologico: infiammazione aspecifica
- **Arteriografia selettiva:** Assenza di spandimenti emorragici o note vasculitiche a carico dell'arteria mesenterica superiore e dell'arteria gastroduodenale.
- **Scintigrafia con emazie:** Modesto accumulo del radiofarmaco in corrispondenza della prima porzione del colon ascendente a ridosso della regione ileo-cecale.
- **PET/TC:** uptake in sede intestinale è compatibile con patologia flogistica.
- **EnteroRMN:** Non dirimente.

Quindi non si individua un unico sito di sanguinamento..!

- **Biopsia cutanea:** Lembo cutaneo sede di periendovasculite linfocitaria con ipercheratosi pilare In immunofluorescenza si evidenzia minimi e focali depositi endoteliali di IgA.





E quindi..?

Esami infettivologici negativi

Non individuiamo il sito di sanguinamento → in generale dal GI

IBD associata a spondiloartrite?

Vasculite intestinale?



- Boli di steroide (1 gr metilprednisolone) per 3 giorni a scalare con regressione della sintomatologia diarroica
- Mesalazina 800 mg x 2 die
- AntiTNF: Adalimumab 160 mg



E il nostro paziente?

Nessun miglioramento clinico.

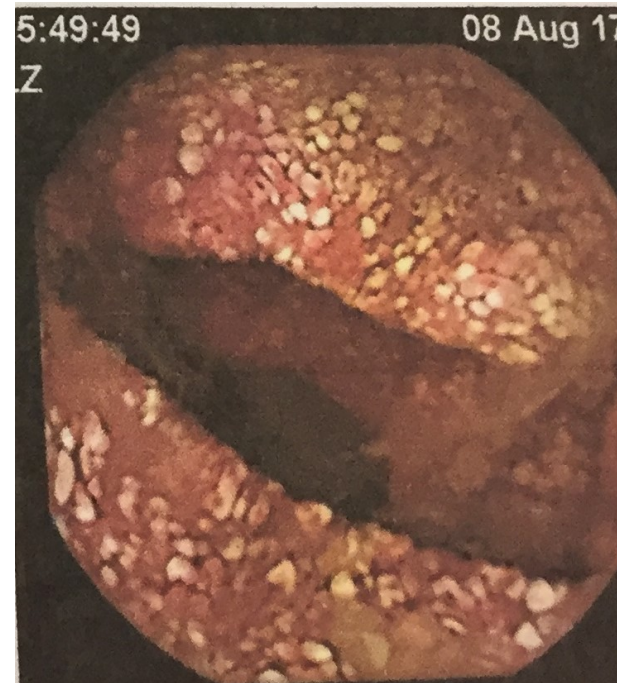
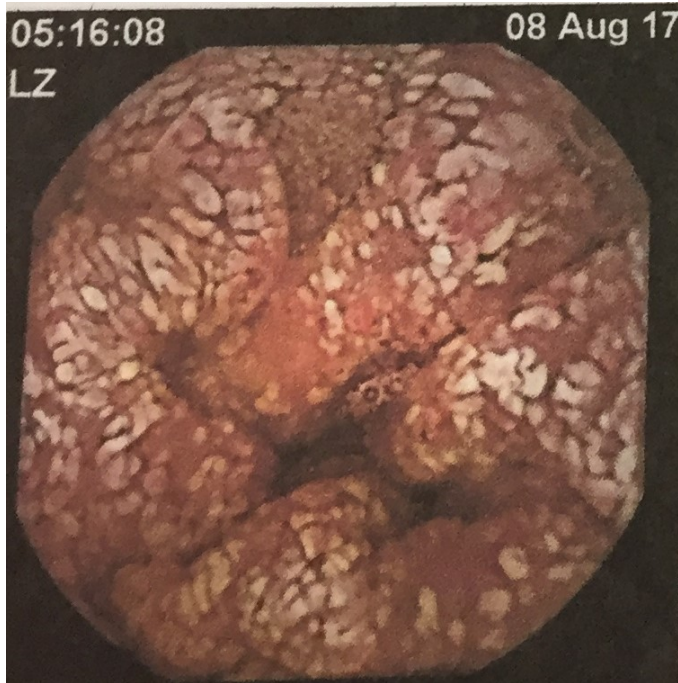
- PCR 38,8 mg/L
- Febbre: 37,5 - 38 °C
- Peso corporeo: 68 → 62 Kg
- Continuo calo di Hb (0,5-1 gr/dL ogni 48h)
Veniva posto in nutrizione parenterale



Linfoproliferazione intestinale? MALT?
Patologia neoplastica? GIST?

Indaghiamo il malassorbimento:

EGDS (agosto 2017): Bulbo rivestito da mucosa lievemente edematosa con sparse **microgranulie biancastre**, più evidente in seconda e terza porzione prossimale ove la mucosa appare congesta, **fragile e sanguinante** anche a contatto, completamente rivestita da tali microgranulie che appaiono poco rilevate e non rimovibili con lavaggio nè meccanicamente con pinza chiusa (**linfangiectasie** diffuse?)

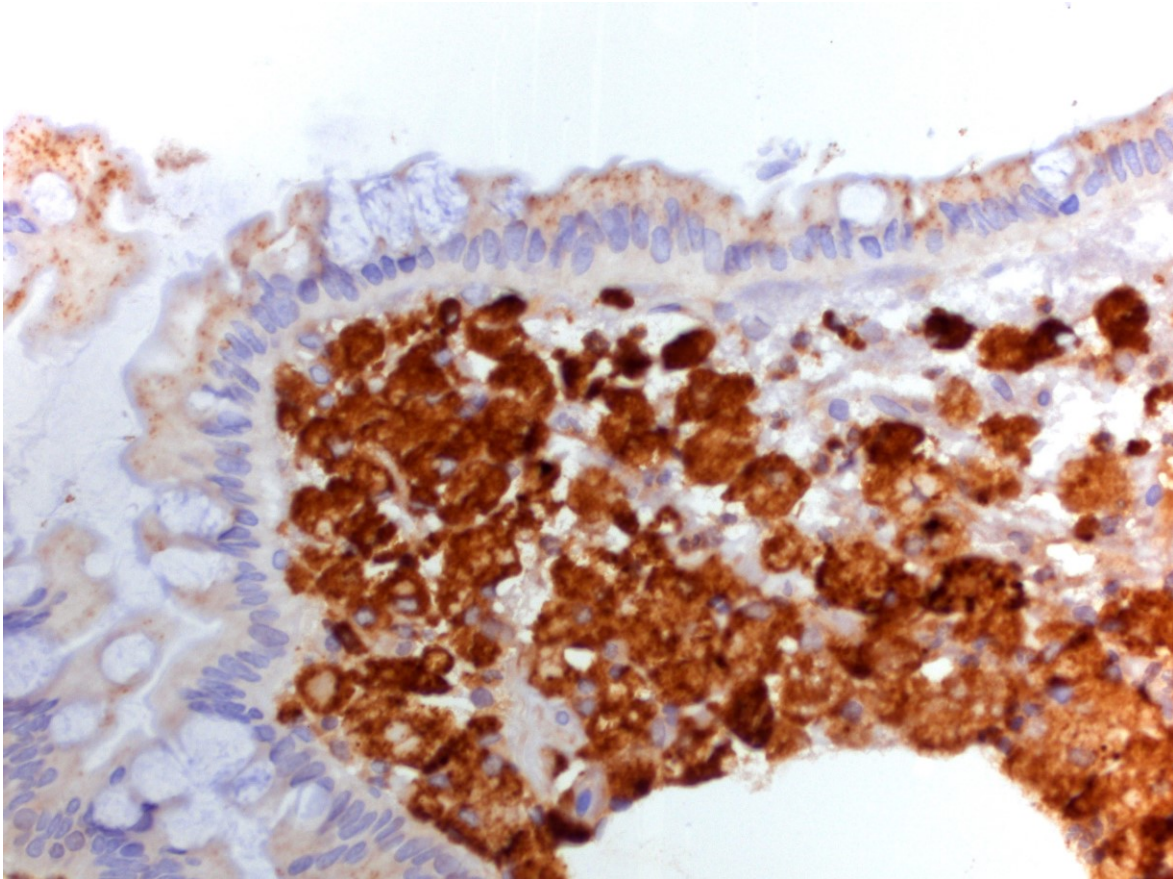


patologia linfoproliferativa a localizzazione gastrointestinale?
morbo di Whipple?
morbo celiaco?

Sierologia per celiachia: negativa

Biopsia di frammenti del piccolo intestino:

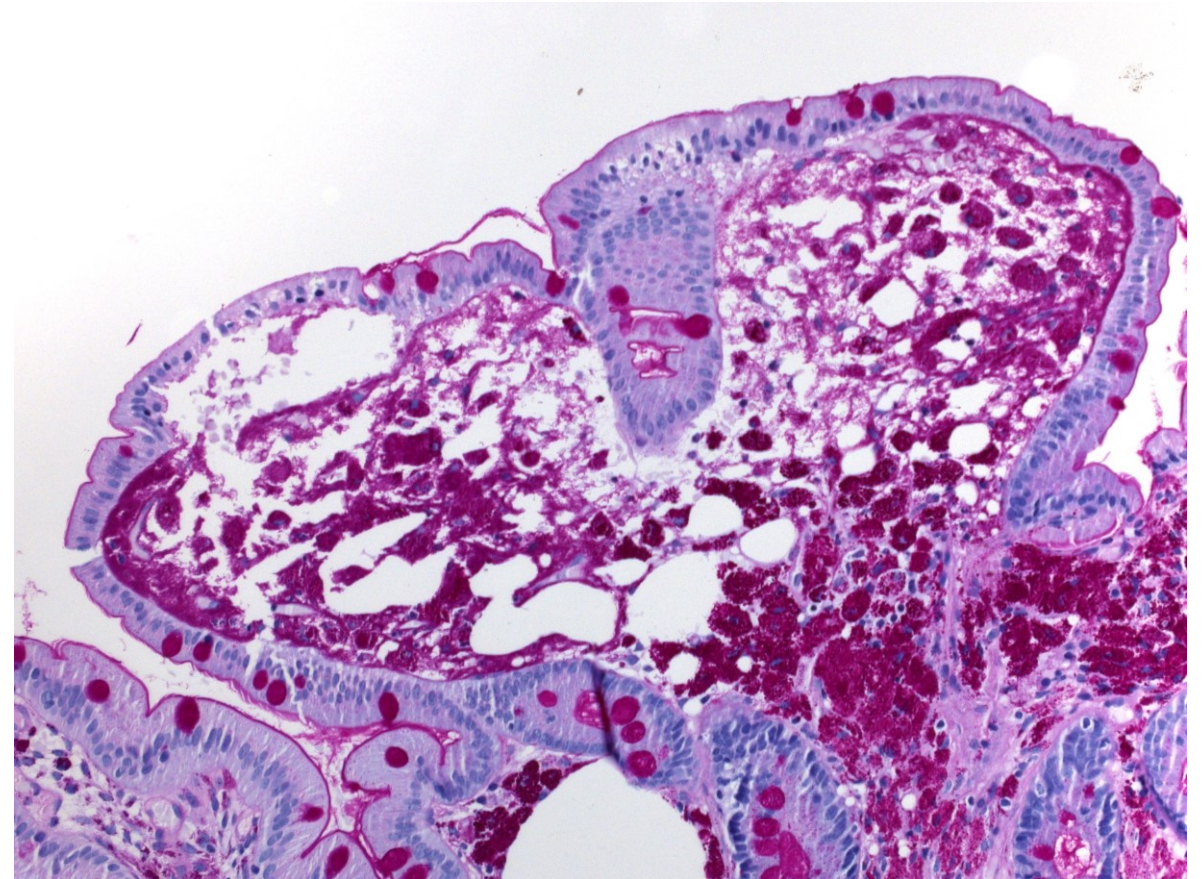
mucosa di intestino tenue con villi corti e tozzi, per la presenza nella lamina propria di numerosissimi istiociti schiumosi (CD68+), carichi di materiale intensamente PAS positivo. Non evidenza di linfocitosi intraepiteliale.



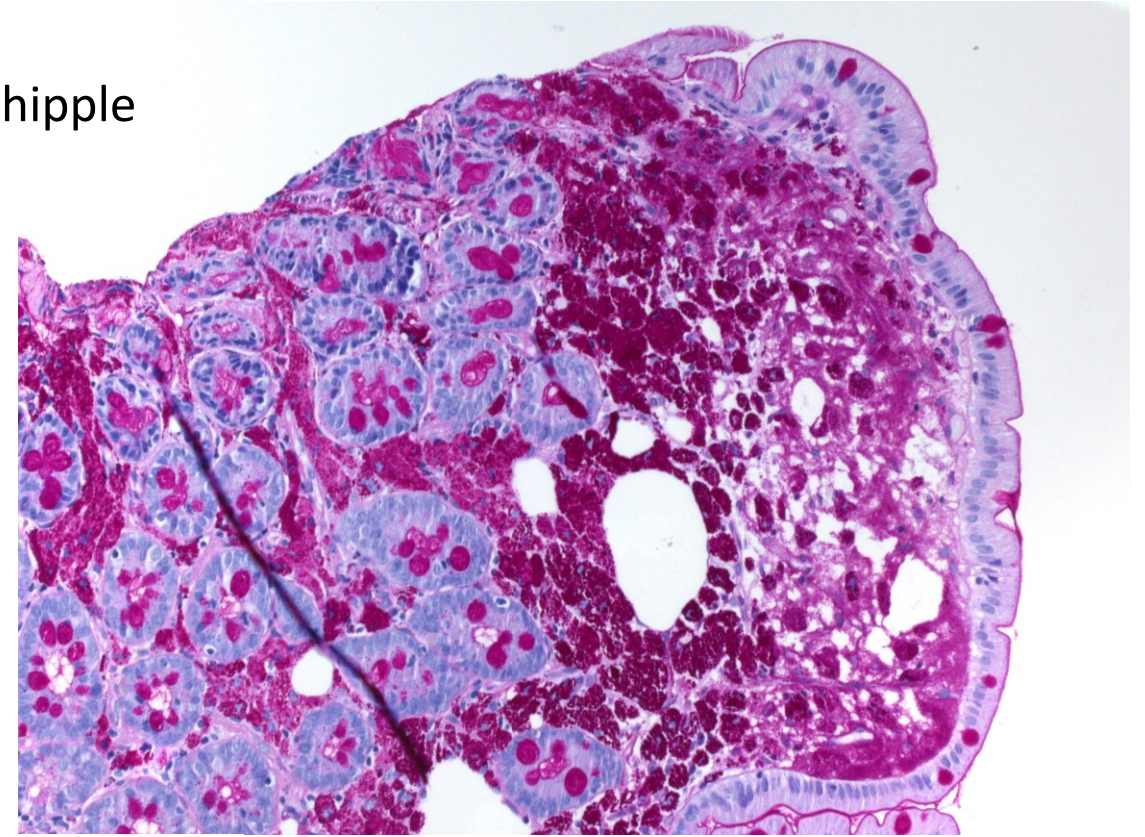
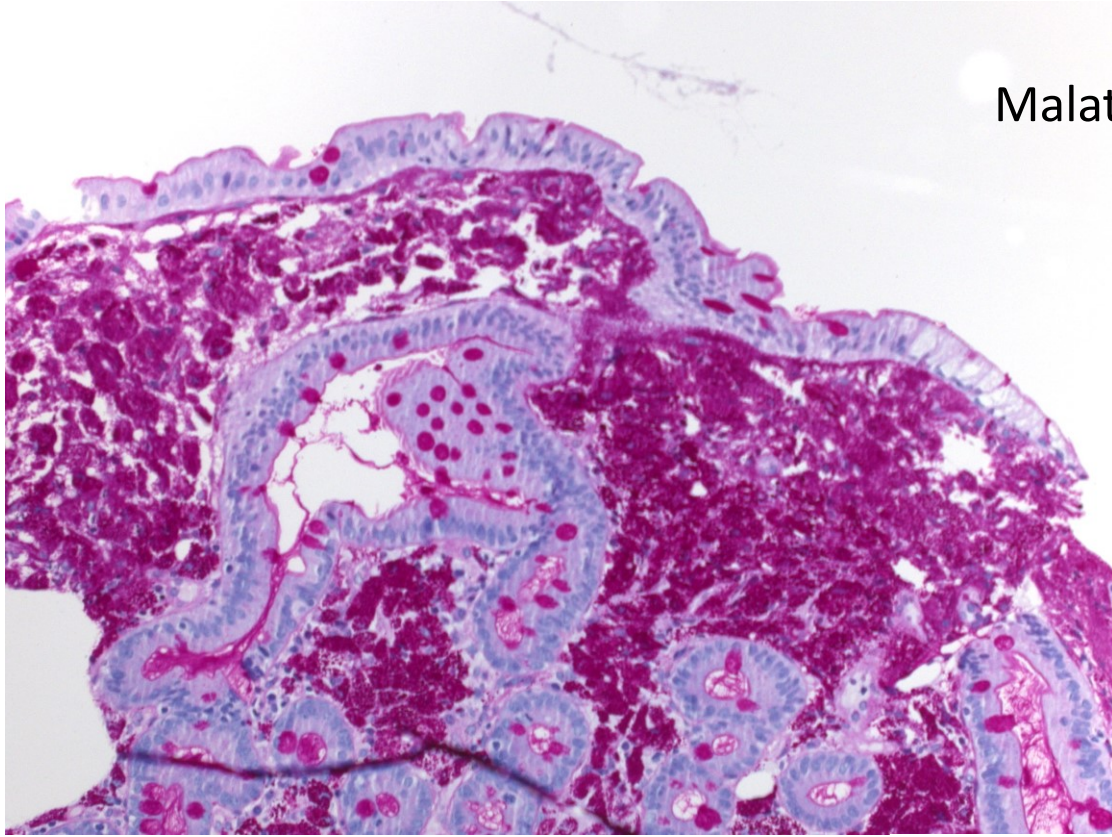
Istochimica ed immunoistochimica:

Materiale PAS positivo "pulverulento" intracitoplasmatico in seno agli elementi istiocitari (CD68+) stipati nella lamina propria dei villi, che mostrano talora una deformazione a clava.

Conclusioni: Malattia da malassorbimento, coerente con **morbo di Whipple** (lipodistrofia intestinale)



Malattia di Whipple



Campioni biologici:

- Sangue
- Saliva
- Feci

Spediti a Marsiglia per eseguire
la ricerca di PCR del *Tropheryma*
Whipple

Nature prélèvement : **Salive**

DETECTION *Tropheryma whipplei*

Technique de PCR en temps réel

Résultat PCR *T.whipplei* : **Positif**

Nature prélèvement : **Sang total EDTA**

RENSEIGNEMENTS

Référence laboratoire :

DETECTION *Tropheryma whipplei*

Technique de PCR en temps réel

Résultat PCR *T.whipplei* : **Positif**





Terapia

Ceftriaxone

2 gr/die per 2 settimane

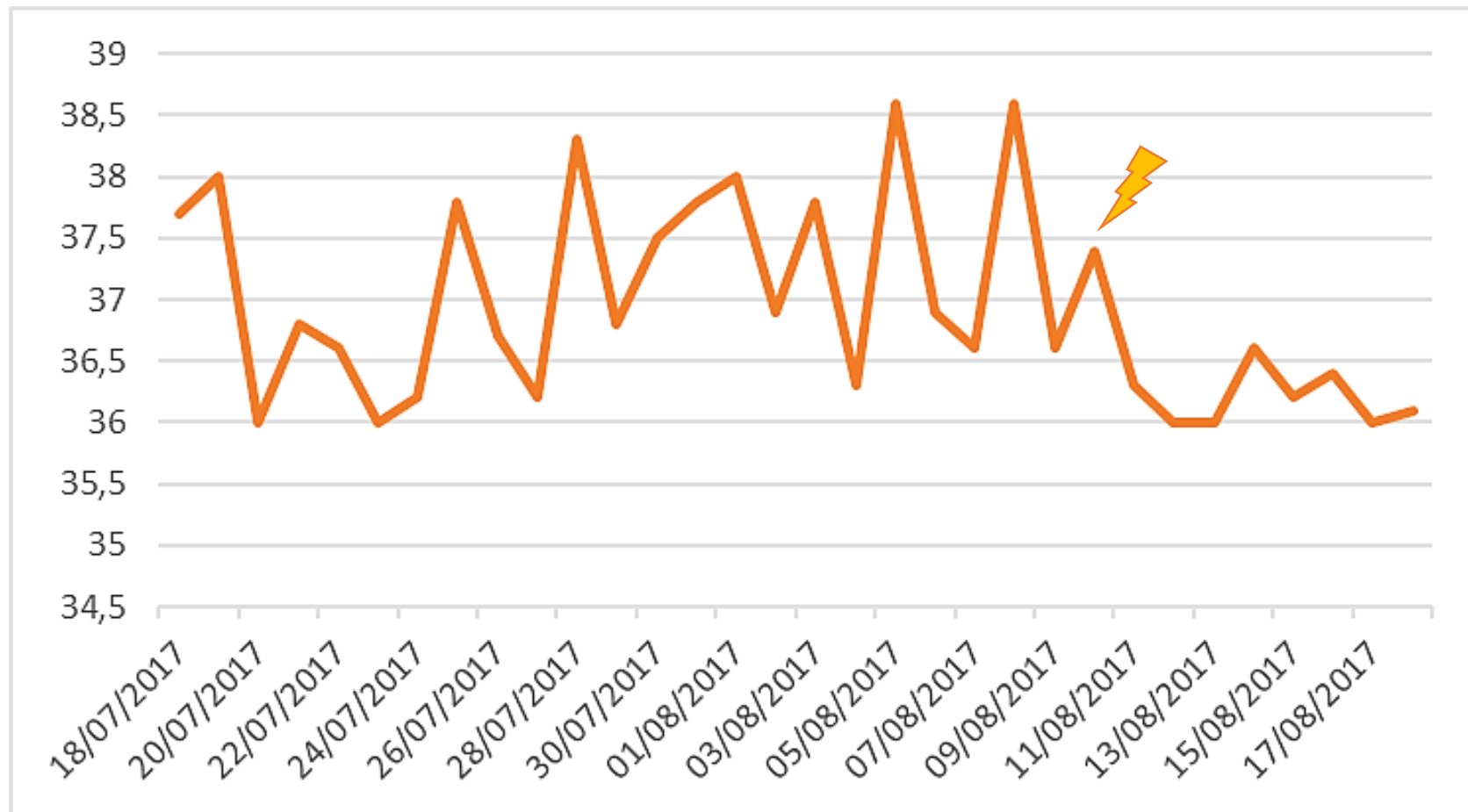
Cotrimossazolo 160/800 mg

3 volte die

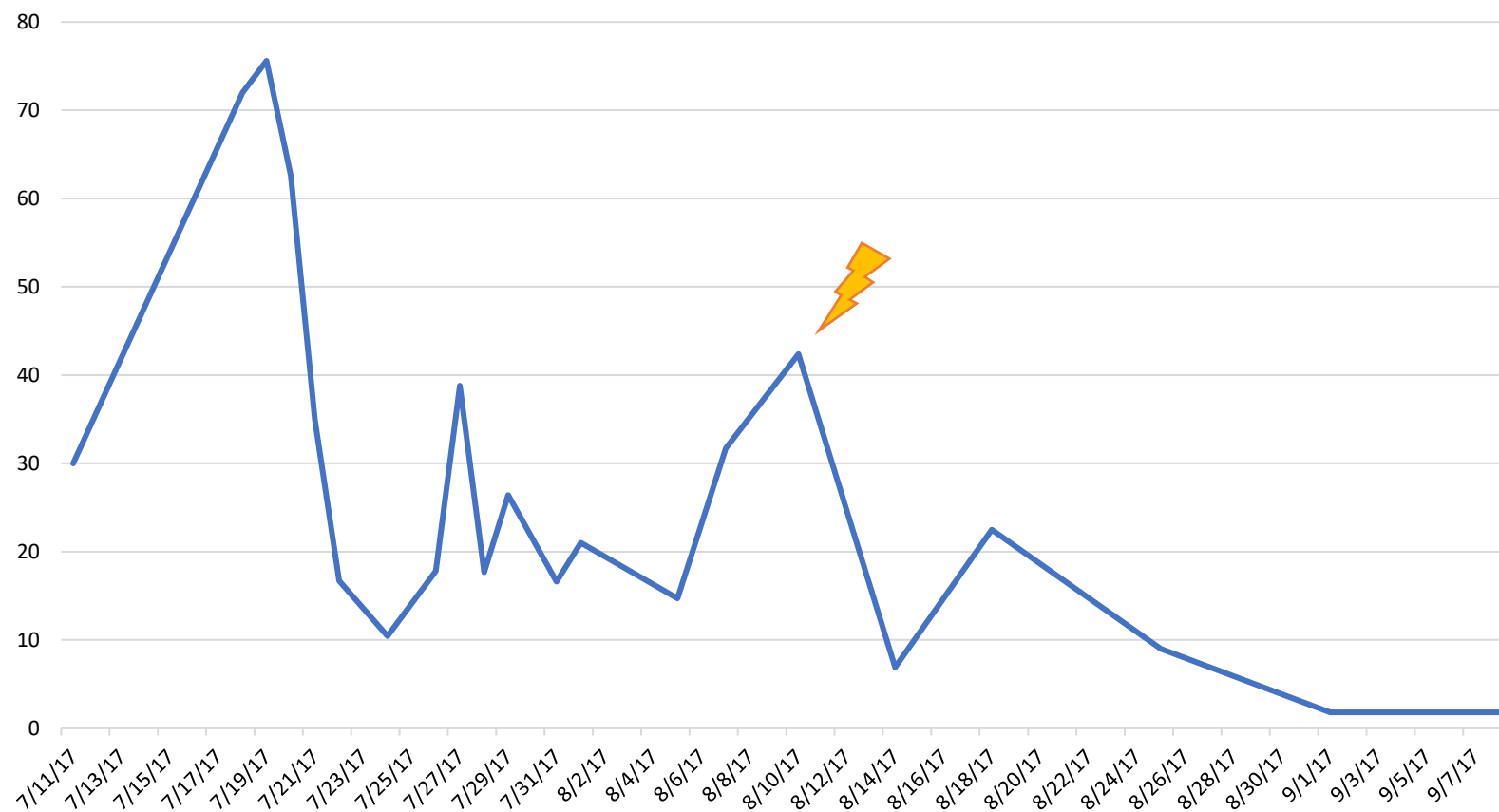
+

Progressiva sospensione della nutrizione
parenterale

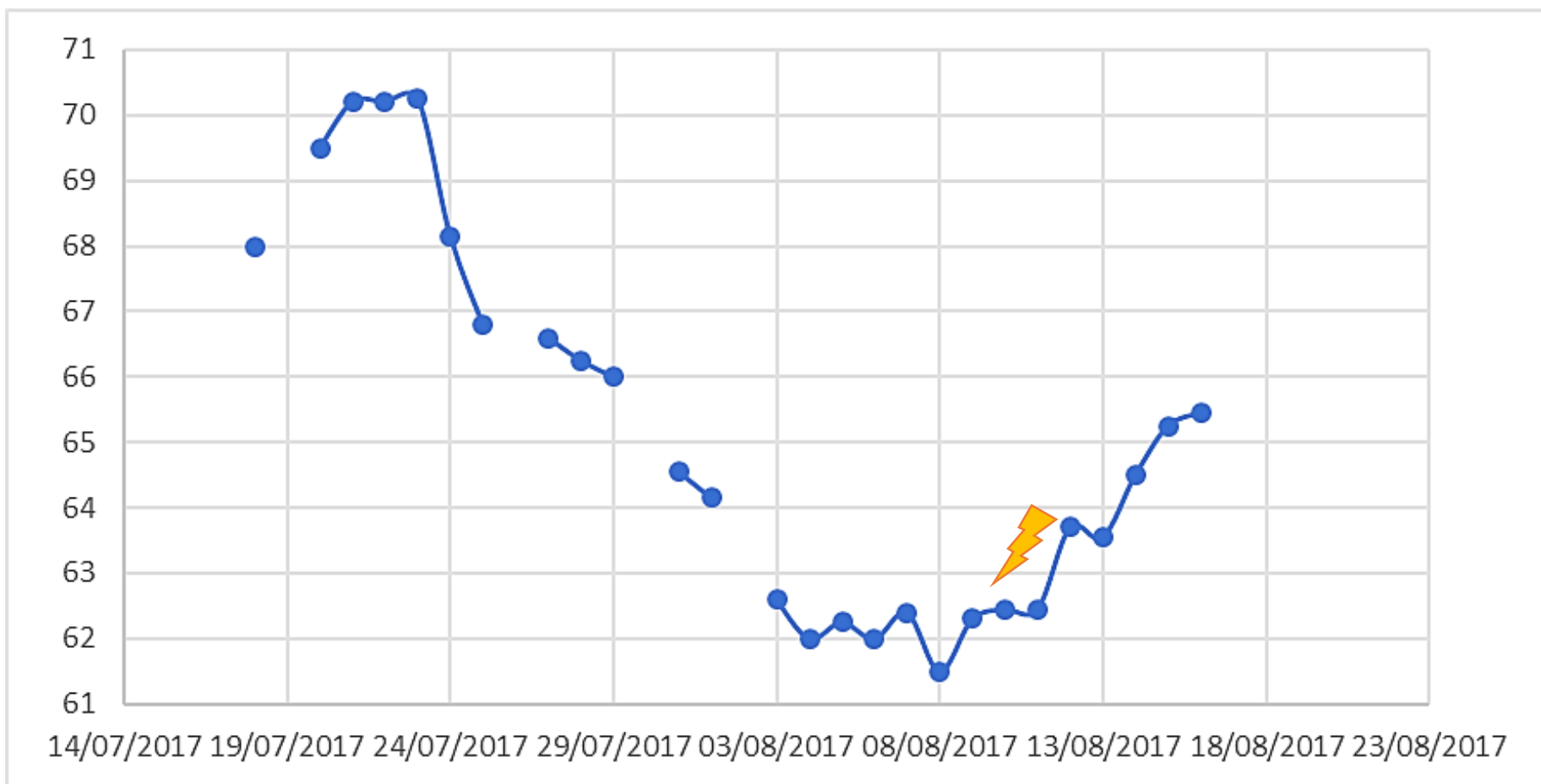
Temperatura corporea



Flogosi (PCR mg/L)



Peso corporeo (kg)



Alla dimissione:

Condizioni cliniche buone
Alvo canalizzato
Non diarrea
Non sanguinamenti
Non febbre
Flogosi in calo

Al mese + 12

Completo benessere clinico.
Prosegue terapia con Cotrimossazolo



TROPHYRYMA WHIPPLEI

Bacillo Gram+, PAS+, acido-labile a lenta crescita (18 giorni)

Trasmissione oro-fecale, alimentare, oro-orale

Ubiquitario, ma prevalentemente in impianti fognari e aree terricole



Descritto per la prima volta nel 1907

Prima terapia efficace nel 1952

Prime immagini al microscopio nel 1960

Agente eziologico identificato tramite
PCR nel 1991

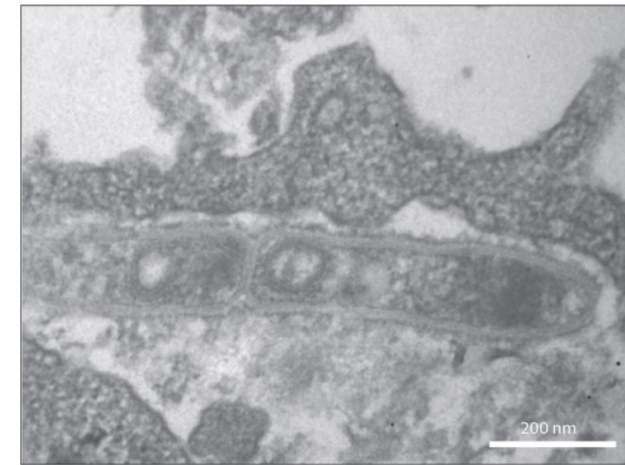


Figure 1: Ultrastructure of *T. whippelii*
T. whippelii is observed as rod-shaped bacteria with a trilaminar plasma membrane. Magnification $\times 40\,000$.

Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections: from bench to bedside



Asma Boumaza,* Eya Ben Azzouz,* Jeffrey Arrindell, Hubert Lepidi, Soraya Mezouar, Benoit Desnues

Incidenza ~1:1.000.000/aa (30 casi annui circa)

Maschi (85%) bianchi europei, età media 55 aa

30% contadini, 65% esposizione a terreno/animali

Correlazione con HLA-DRB1*13 e DQB1*06

MA

7-10% popolazione sana positiva alla ricerca del T.Whipplei su saliva/feci (dati variabili)

Percentuale di test positivi più elevata su persone ad alto rischio di contatto (fino al 25%)

70% delle persone hanno anticorpi contro T. Whipplei

DEFICIT IMMUNITARIO PRIMITIVO

DELL'OSPITE



DEFICIT IMMUNITARIO SECONDARIO

INDOTTO DAL BATTERIO

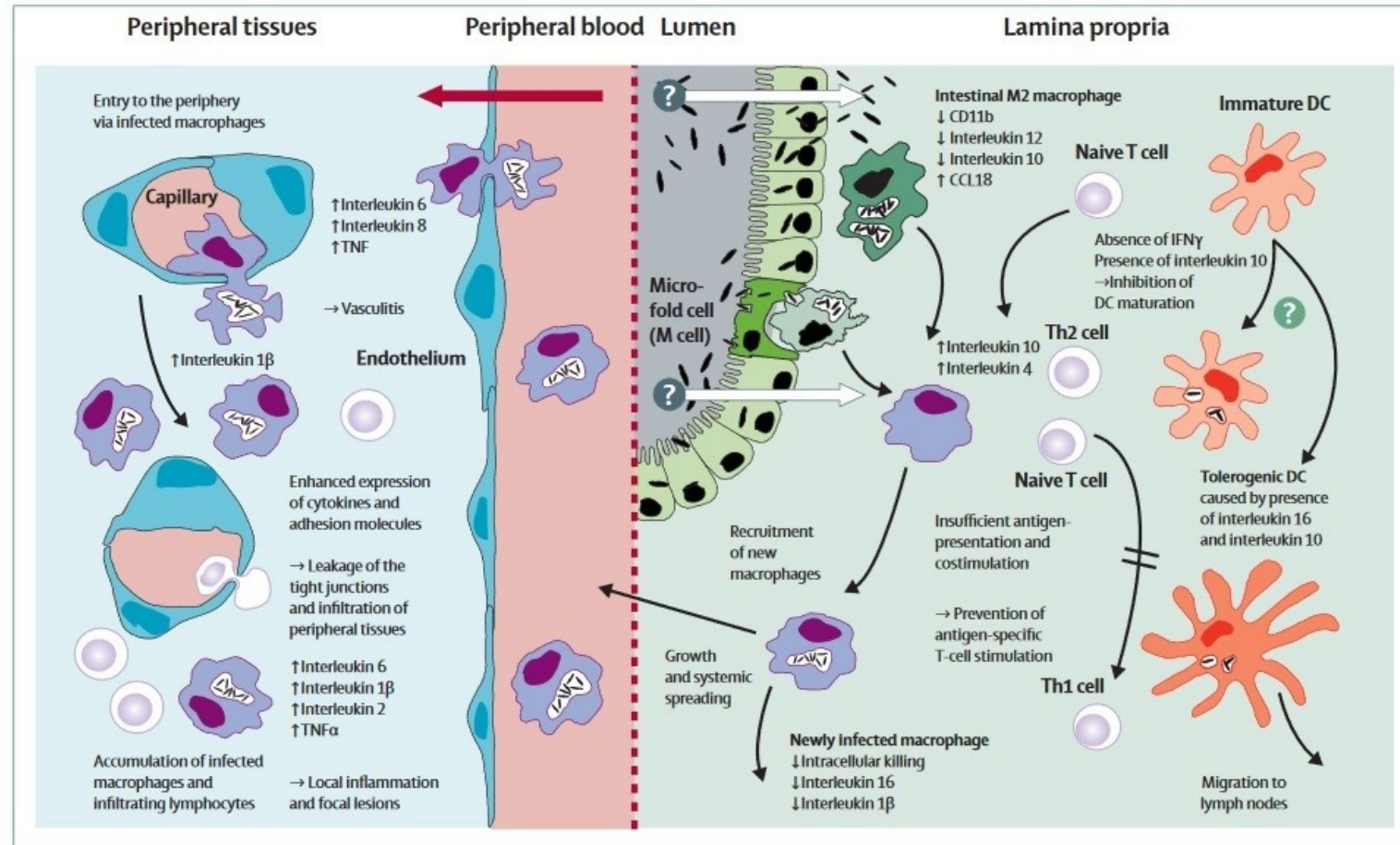


Figure 5: Model for the pathogenesis of Whipple's disease

An inappropriate maturation of professional antigen-presenting cells caused by the presence of interleukin 10 and interleukin 16, and the absence of interferon γ and interleukin 12 might lead to insufficient antigen-presentation and inhibit the stimulation of antigen-specific T-helper type 1 cells enabling growth and systemic spread of *T. whipplei*. The local production of inflammatory cytokines through macrophages and endothelial cells in the periphery might induce lymphocyte infiltration through a leaky endothelial barrier followed by focal inflammation even in immunologically protected tissues such as joints or the brain. CCL=chemokine (C-C motif) ligand. DC=dendritic cell. TNF α =tumour necrosis factor α .

PATOGENESI

Ridotta reattività a mitogeni ma normali livelli di Ig nei soggetti malati

Ridotta risposta Th1 nel sangue periferico e nella mucosa intestinale nei soggetti malati

Riduzione o **assenza di presentazione antigenica MHCII**-relata in pz con morbo di Whipple in fase attiva (*con ripristino della funzionalità in seguito a guarigione*)

Difetto persistente **nella linea monocito-macrofagica** (*riduzione di espressione di CD11b, riduzione della produzione di IL12, riduzione della capacità fagocitaria con aumentato numero di macrofagi alternativi CD163+*);

Cellule dendritiche della mucosa intestinale producono meno IL-12 e possono portare il batterio in circolo;

Il tasso replicativo del batterio è maggiore nei soggetti malati e correla con i livelli sierici di IL16 (la concentrazione di citochina ritorna a livelli normali in seguito a terapia efficace);

Anticorpi anti-IL16 inibiscono la replicazione del T.whipplei

L'esposizione in vitro a lisato di T.whipplei ha determinato una minore produzione di IFNgamma nei linfociti periferici e mucosali di soggetti malati rispetto a quelli dei soggetti sani (*nessuna differenza invece con lisato di altri patogeni*);

Trattamento combinato con antibiotici e IFNgamma ha determinato guarigione in un pz con recidiva cronica;

3 Forme

CLASSICA

FORMA NEUROLOGICA

ENDOCARDITE

CLASSICA

COINVOLGIMENTO ARTICOLARE

Manifestazione più **precoce** (*mediana di 6 aa prima della diagnosi*)

Più spesso **artralgie**, talvolta **franche oligo/poliartriti croniche** a carattere **migrante**

Carattere tipicamente **non erosivo né deformante**;

Coinvolte più spesso **articolazioni periferiche** (*polsi, ginocchia, caviglie*), talvolta anche **coinvolgimento assiale**;

Tipicamente **siero-negative**

50% dei soggetti affetti da morbo di Whipple ha utilizzato csDMARDS e bDMARDS prima della diagnosi.

Panel: Clinical manifestations of Whipple's disease^{3,14-17}

Classic symptoms of Whipple's disease

Details from 764 patients

Diarrhoea: 76%

Weight loss: 92%

Arthralgia: 67%

Abdominal pain: 55%

Lymphadenopathy: 60%

Fever: 38%

Hypoalbuminaemia: 91%

Steatorrhoea: 91%

Anaemia: 85%

Skin darkening: 45%

Ocular signs: 8%

CLASSICA

DIARREA

- Più spesso **intermittente**; più tardivamente costante
- Anche **steatorrea**, **sanguinamento GE**;

CALO PONDERALE

dovuto a sindrome da malassorbimento

DOLORE ADDOMINALE di tipo colico

Panel: Clinical manifestations of Whipple's disease^{3,14-17}

Classic symptoms of Whipple's disease

Details from 764 patients

Diarrhoea: 76%

Weight loss: 92%

Arthralgia: 67%

Abdominal pain: 55%

Lymphadenopathy: 60%

Fever: 38%

Hypoalbuminaemia: 91%

Steatorrhoea: 91%

Anaemia: 85%

Skin darkening: 45%

Ocular signs: 8%

CLASSICA

ALTRO: malattia sistemica

SISTEMICO:

Febbre

Linfadenopatia (*soprattutt.
mesenterica e mediastinica*)

NEUROLOGICO

DERMATOLOGICO:

Iperpigmentazione cutanea

POLMONARE:

Versamento pleurico

Tosse persistente

Interstiziopatia polmonare

Ipertensione polmonare

CARDIACO:

Pericardite

Miocardite

Endocardite

NEUROLOGICA

Manifestazione **tardiva**

L'incidenza aumenta proporzionalmente alla durata di malattia

10-40% dei soggetti con forma classica, raramente in forma isolata

Durante l'infezione primitiva o più frequentemente nel contesto di recidiva

CLINICA:

- Asintomatico (PCR+ su liquor)
- Più spesso: disfunzioni cognitive, disturbi di memoria e confusione
- Elementi patognomonicici:
 - **Forme di mioritmia;**
 - Oftalmoplegia sovranucleare.

Il coinvolgimento neurologico può determinare
sequele permanenti

Neurological signs (in 10-40% of Whipple's disease patients)

Details from 122 patients

Supranuclear ophthalmoplegia: 32%

Dementia: 28%

Decreasing level of consciousness: 27%

Memory impairment: 25%

Confusion: 24%

Apathy: 21%

Psychiatric signs: 19%

Myoclonic signs: 16%

Seizures: 14%

Nystagmus: 14%

Upper motor neuron disorder: 14%

Hypothalamic involvement: 11%

Cerebellar forms (ataxia): 10%

Headaches: 10%

Myorhythmic forms: 8%

Hemiparesis: 8%

Cranial nerve involvement: 7%

Extrapyramidal movement disorder: 7%

Peripheral neuropathies: 6%

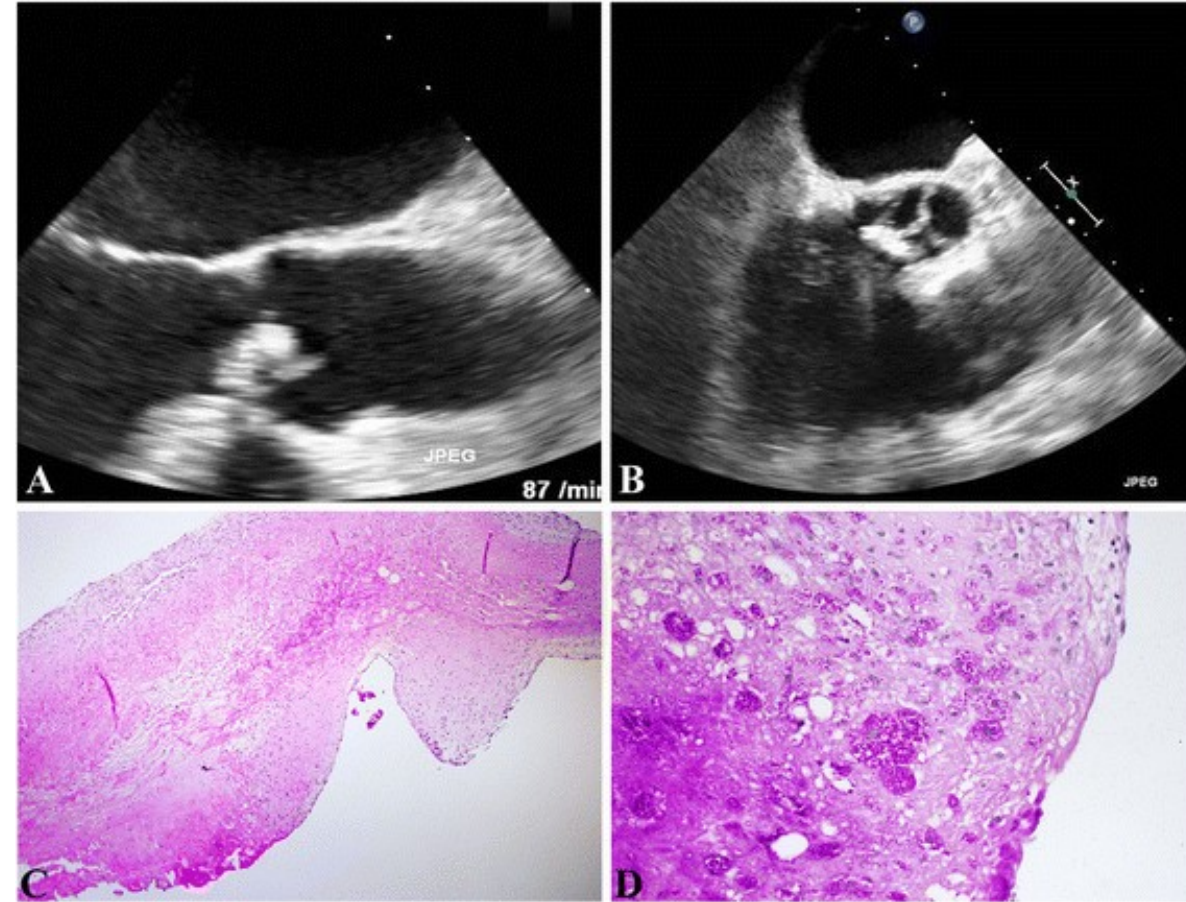
ENDOCARDITE

2-7% di tutte le endocardite infettiva
(in una coorte di 255 soggetti, causa più frequente
di endocardite a cultura negativa)

Anche in forma isolata

Forma di **endocardite cronica**

Diagnosi solitamente eseguita su campione
istologico



WHIPPLEI DISEASE: Diagnosi

DIAGNOSI D'ESCLUSIONE



1) SOSPETTO CLINICO

Soggetti con le principali manifestazioni della forma classica
diarrea, calo ponderale e malassorbimento

Poliartriti siero-negative non responsive a csDMARDs e bDMARDs

Interessamento neurologico progressivo

FUO

Linfadenopatia generalizzata

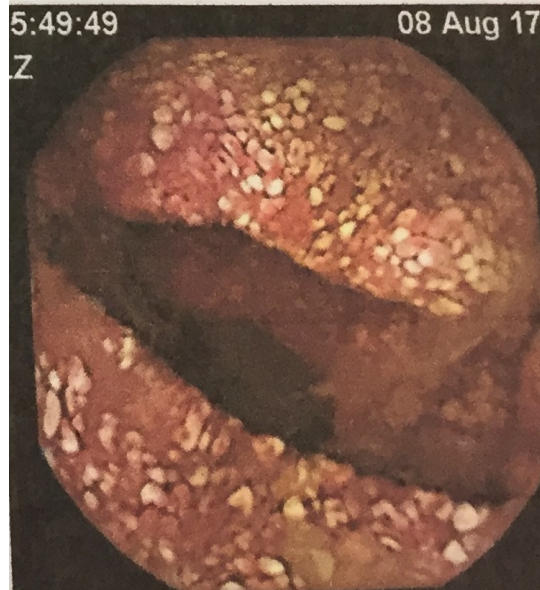
WHIPPLEI DISEASE: Diagnosi

2) CONFERMA DIAGNOSTICA

EGDS/Colonscopia

Aspetto macroscopico?

Lipodistrofia intestinale /
Linfangectasie



Istologico

Infiltrato di **macrofagi schiumosi**
PAS+ nella lamina propria;
Atrofia dei villi

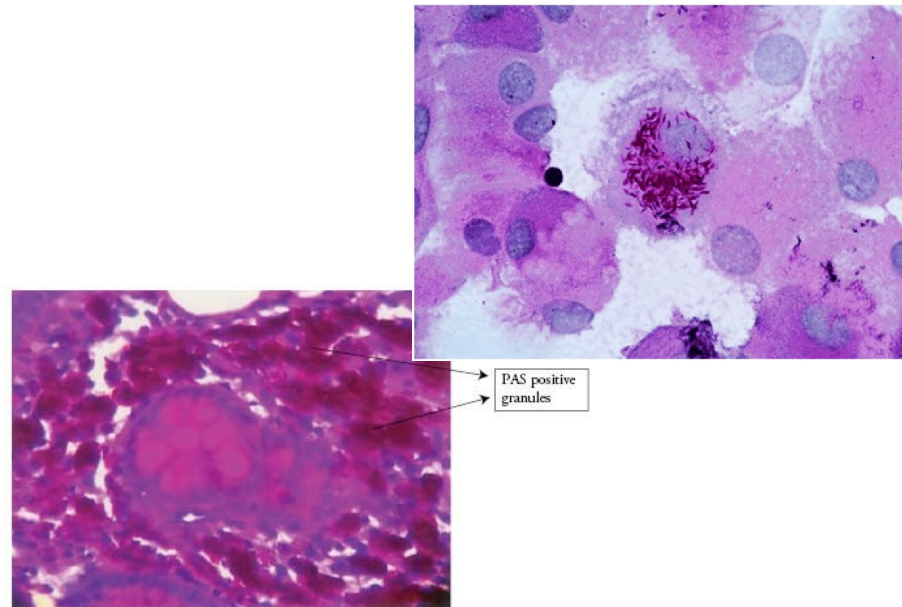


Fig. 2 : Microscopy showing foamy macrophages with PAS positive granules in lamina propria in the small intestine (original magnification X 40, PAS stain)

PCR

Frammento di mucosa intestinale

Saliva, feci, urine, sangue

Liquor

Campioni di altri tessuti
potenzialmente interessati

WHIPPLEI DISEASE: Diagnosi

CRITERI

- 1) Istologia PAS+ su campione biotico di piccolo intestino
- 2) Almeno 2 differenti test positivi sullo stesso campione
- 3) Almeno 2 test positivi su 2 differenti campioni

WHIPPLEI DISEASE: Diagnosi

INDUZIONE



MANTENIMENTO

Forma classica: Ceftriaxone 2 gr EV/die x 2 settimane;

Forma SNC: Ceftriaxone 2 gr EV/die x 2/4 settimane

Endocardite: Ceftriaxone 2 gr EV/die x 4 settimane

Follow-up:
Biopsie intestinali
annuali per 5 aa, poi
a cadenza triennale

Bactrim 160/800 mg x2/die, x 1 aa;

Doxiciclina 100 mg x 2/die + HCQ 200 mg x 3/die± sulfometossazolo (se coinvolgimento SNC), x 1 aa

Risposta spesso molto rapida (7-21 gg)

Attenzione alla sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) e alle recidive

PCR su mucosa intestinale ha valore predittivo per la recidiva;

Immune reconstitution inflammatory syndrome

IRIS

Dopo poche settimane dall'avvio della terapia

Febbre alta, sintomi che mimano una progressione di malattia

Soggetti a rischio:

- Pz con **lunga storia di terapia immunosoppressiva**, interrotta bruscamente prima della diagnosi
- Pz con **coinvolgimento SNC**

Terapia: corticosteroidi

Recidiva

17-35%

Fino al 50% in soggetti con T.Whipplei-PCR su mucosa intestinale ancora *positiva* dopo la terapia antibiotica

Più frequente nei pz con coinvolgimento SNC, e più spesso si palesa con sintomi neurologici

Terapia: antibiotici

- Ceftriaxone 2 gr ev/die x 4 sett + mantenimento
- Ceftriaxone 4 gr/die ev/die x 4 sett (recidiva SNC) + mantenimento
- Ceftriaxone in cronico

Conclusioni: Whipple Disease

T. Whipplei, batterio gram-positivo ubiquitario

Raramente determina una malattia sistemica, ma è da considerare nella *diagnosi differenziale* delle oligo/poliartriti sieronegative

(caratteristiche atipiche e/o una malattia resistente a molteplici trattamenti)

La Whipple-PCR va effettuata anche su biopsie intestinali che possono risultare negative alla colorazione PAS



Grazie dell'attenzione

Caso - 2



Dati generali

- 55 anni, maschio, caucasico
- HLA B15- B35

Patologie concomitanti

- MRGE in ernia jatale, osteopenia

Patologia remota

- Artrite reumatoide (diagnosi nel 2012)
 - Poliartrite simmetrica a mani, ginocchia e piedi
 - Rigidità mattutina prolungata
 - Flogosi (PCR 130 mg/L)
 - Febbre



Trattamenti

- csDMARDs (methotrexate, idrossiclorochina) → persistono febbre, tumefazioni articolari ricorrenti ed episodi flogistici
- bDMARDs (certolizumab, etanercept, tocilizumab, abatacept) → per ricorrenti episodi febbrili (38°C) e flogosi si sospettava morbo di Still dell'adulto e veniva trattato prima con adalimumab poi anakinra (novembre 2017)
- Anakinra (**novembre 2017**) → peggioramento delle condizioni cliniche con artrite, febbre (39°C), polisierosite, flogosi, linfadenopatia

Dicembre 2017:

- Febbre remittente (durata 2 giorni)
- Dolore toracico
- Linfadenomegalia laterocervicali, ascellare sinistra, polmonari ed addominali diffuse
- Rash cutaneo (collo)



Ricovero



Quadro clinico all'ingresso

- Non artrite né tumefazione articolare
- Linfadenopatia laterocervicale
- Febbre (39°C) con polisierosite (dolore toracico)
- Rash cutaneo

Ematochimici

- VES 14 mm/h
- PCR 6.71 mg/L
- Fibrinogeno 408 mg/dL

Ipotesi eziologiche

- Infezione?
- Malattia auto-infiammatoria?
- Still dell'adulto?



Origine infettiva

- Tampone faringeo: negativo
- sierologia per CMV negativa
- sierologia da EBV → infezione remota
- Coproparassitologico negativo su 3 campioni
- TBC negativa



EGDS (18/12/2017):

Negativa per granuli PAS positivi



Whipple: no

- Test genetici negativi
- Assenza di risposta ad Anakinra
- Parziale risposta alla colchicina



Malattia auto-infiammatoria: no



Si conclude per **Morbo di Still dell'adulto**

Terapia:

0,5 mg/Kg di metilprendisolone



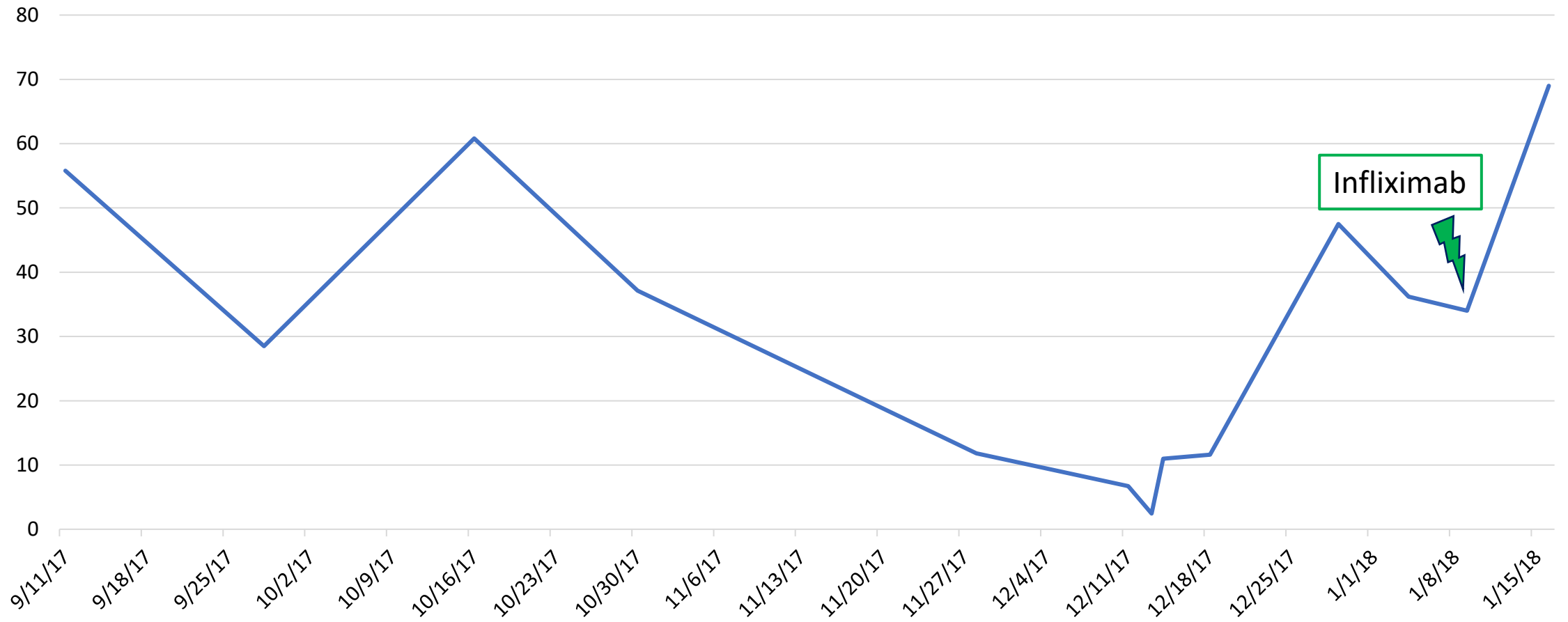
- Completo benessere clinico
- Scomparsa della febbre
- Negatività della flogosi
- Non calo ponderale



infliximab 5 mg/kg



Flogosi - PCR mg/L



Gennaio 2018 : terapia con infliximab e steroide

Clinicamente

Ricomparsa di picchi febbrili recidivanti (fino a 39°C)

Esami ematochimici

- PCR 33.95 → 69 mg/L
- Fibrinogeno 541 → 529 mg/dL
- ANA ed ENA negativi
- Copro-parassitologici negativi



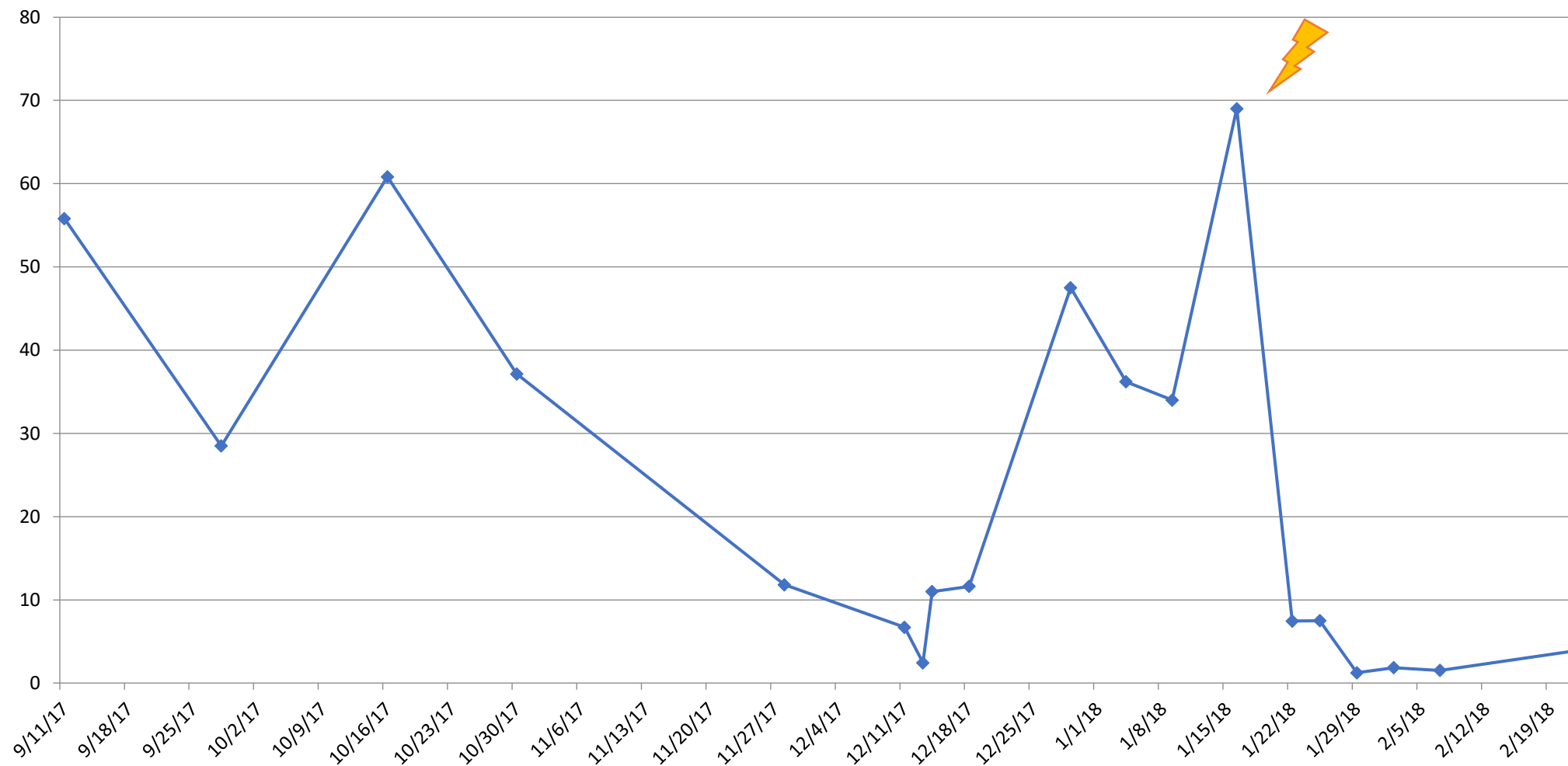


Discussione collegiale

Nonostante la negatività dell'istologico duodenale (assenza di granuli PAS positivi), si decide di ricercare la PCR per *T. Whipplei* su campioni di sangue, saliva, feci e sul pezzo istologico → si inviano i campioni a Marsiglia

Nel frattempo si avvia terapia antibiotica specifica: Ceftriaxone 1 gr x 2/die

Flogosi (PCR mg/L)



Nature prélèvement : Sang total EDTA

RENSEIGNEMENTS

Référence laboratoire :

DETECTION *Tropheryma whipplei*

Technique de PCR en temps réel

Résultat PCR *T.whipplei* : Positif

Morbo di Whipple



Terapia attuata:

- Ceftriaxone 2 gr die per 2 settimane

A seguire

- Doxiciclina 100 mg 1 cp mattino e sera

Alla dimissione dal DH)

- Completo benessere clinico
- Apiretico
- No artralgie
- No astenia
- PCR negativa (1,24 mg/L)
- Fibrinogeno negativo (292 mg/dL)

Al mese + 24

- Completo benessere clinico
- Associata idrossiclorochina + doxiciclina
- Colonscopia annuale (ricercar dei granuli PAS)

TABELLA COMPARATIVA

Paziente	R.O.	Z.L	C.C.	M. + altri 2 casi
DATI GENERALI				
Età all'esordio	33	41	49	70
Età alla diagnosi	44	48	55	82
Precedente diagnosi	AR sieronegativa	Spondiloartrite Still-Like	AR sieronegativa/Morbo di Still	Artrite indifferenziata sieronegativa
CLINICA – COINVOLGIMENTO:				
Articolare	Esordio: Artralgie ai polsi; Dopo 2 aa: Poliartrite asimmetrica polsi, gomito sn, ginocchia + lombalgia;	Esordio: Lombalgia, sciatica mozza, coxalgia; Dopo 2 aa: Poliartralgie infiammatorie migranti caviglie, polsi, mani, MTF piede dx Dopo 5 aa: Spondiloartrite	Esordio: Poliartrite simmetrica sostitutiva mani, ginocchia e piedi	Esordio: Poliartrite simmetrica aggiuntiva polsi e caviglie. Decorso: coinvolgimento di ginocchia e mani (valutata da noi prima volta 2015)
Gastro-enterico	Esordio: diarrea intermittente; A 8 aa: Episodio di rettorragia	Alla diagnosi: Dolori addominali + diarrea → Emorragia GE con necessità trasfusioni	Esordio: diarrea intermittente	Dopo 9 aa: diarrea con malassorbimento e anemizzazione

TABELLA COMPARATIVA

Paziente	R.O.	Z.	C.C.	M.
Calo ponderale	<u>Dopo 10 aa:</u> Calo ponderale complessivo di 15 kg	<u>Dopo 6 aa:</u> Calo ponderale complessivo di 14 kg	ASSENTE	<u>Dopo 10 aa:</u> Calo ponderale complessivo di 15-20 kg
SNC	<u>Alla diagnosi:</u> Oftalmoplegia con dolore oculare al movimento, sotto Ceftriaxone?.	ASSENTE	Non sintomi SNC	<u>Dopo 11 aa:</u> Rallentamento ideomotorio (<i>RMN compatibile con coinvolgimento da Whipple</i>)
Sistemico (febbre)	<u>Dopo 10 aa:</u> Prima febbricola ricorrente, dopo 3-4 mesi febbre recidivante	<u>Dopo 3 aa:</u> Prima febbricola ricorrente, poi ingravescente <u>Alla diagnosi:</u> Febbre fissa	<u>Dopo 2 aa:</u> febbricola alternante; <u>Dopo 4 aa:</u> febbre remittente	ASSENTE
Dermatologico	<u>Dopo 10 aa:</u> Lesioni ulcerative AAIL (<i>istologico: pioderma gangrenoso</i>) <u>Alla diagnosi:</u> eritema nodoso atipico; iperpigmentazione cutanea	<u>A 6 aa:</u> Eritema nodoso/ porpora psoriasiforme alla radice cosce	ASSENTE	ASSENTE

TABELLA COMPARATIVA

Paziente	R.O.	Z.	C.C.	M.
Cardiaco <i>(endocardite)</i>	ASSENTE	ASSENTE	ASSENTE	ASSENTE
Linfonodale	Ascellari, inguinali, iliaco-femorali	Addominali e mediastiniche	Migranti	Addominali
Laboratorio				
Flogosi	<u>Esordio:</u> ad andamento ingravescente (<i>PCR fino a 130 alla diagnosi</i>)	<u>Esordio:</u> persistentemente mosso	<u>Esordio:</u> persistentemente mosso ad alti livelli (<i>punte di 130</i>)	<u>Primo dato dopo 5 aa:</u> poi persistentemente mosso
Emocromo: Neutrofili	<u>Dopo 4 aa:</u> Neutrofilia ondulante	<u>Decorso:</u> Isolati picchi neutrofilici	<u>Dopo 2 aa:</u> Neutrofilia stabile	<u>Dopo 5 aa:</u> Neutrofilia ondulante
Emocromo: Linfociti	<u>Dopo 10 aa:</u> Linfopenia stabile	<u>Dopo 2 aa:</u> Linfopenia ondulante, valori sempre ai limiti inferiori	NORMALE	<u>Dopo 9 aa:</u> Linfopenia ondulante
HLA	B14, B18	NON ESEGUITO	B15, B35	NON ESEGUITO

TABELLA COMPARATIVA

Paziente	R.O.	Z.	C.C.	M.
Endoscopia: aspetto macroscopico	NORMALE	Linfangectasie duodeno- digiunali; edema mucosale; microgranulie biancastre	Mucosa antro-corpale marezzata	Linfangectasie duodenali
Istologico: Ricerca PAS	- (Unico granulo PAS+)	+	-	+
PCR su sangue	-	+	-	+
PCR su saliva	+	+	+	+
PCR su feci	+	+	+	+
PCR su campione istologico	-	NON ESEGUITO	+	+
PCR su altri campioni	NON ESEGUITO	Urine: -	NON ESEGUITO	Urine: +

TABELLA COMPARATIVA

Paziente	R.O.	Z.	C.C.	M.
TERAPIE PRECEDENTI				
Steroide	Dopo 3 aa: media 8-12 MP. Moderato beneficio ma impossibile interruzione	Dopo 2 aa: A dosi progressivamente crescenti, con temporaneo beneficio costituzionale ma non della flogosi. Alla diagnosi ad alte dosi, inefficace	Dall'esordio: media 18-24 MP. Buona risposta ma ricomparsa sintomatologia al decalage per livelli progressivamente crescenti	Dall'esordio: media 4 MP. Risposta sulle artralgie ma non sulla tumefazione
cDMARDS	• MTX • HCQ • LFN	• MTX • HCQ • Colchicina	• MTX • HCQ • Colchicina	• MTX • HCQ
bDMARDS	• Certolizumab: 1 aa. Modesto beneficio • Abatacept: 3 mesi. ADR • Tocilizumab: 3 aa. Buon controllo ma interrotto per comparsa verruche e peggioramento diarrea.	• Etanercept: 2 mesi. Beneficio ma perdita risposta. • Tocilizumab: efficace per 1 aa. • Anakinra: 2 mesi. Poca risposta. • Adalimumab: 1 sola somministrazione pre-diagnosi. Inefficace.	• Certolizumab: efficace per 1 aa. • Etanercept: efficace per 1 aa. • Tocilizumab: 2 mesi. ADR. • Abatacept: Inefficace. • Adalimumab: Efficace solo su articolare. Interrotto dopo 1 aa. • Anakinra: peggioramento, interrotto pre-diagnosi. • Infliximab: inefficace, sospeso per diagnosi di Whipple	NESSUNO

TABELLA COMPARATIVA

Paziente	R.O.	Z.	C.C.	M.
TERAPIA PER MORBO DI WHIPPLE E RISULTATI				
Terapia	Ceftriaxone x 3 sett + Doxiciclina + HCQ + MP 8 → 32 a scalare	Ceftriaxone x 2 sett + Bactrim + P 37.5 a scalare	Ceftriaxone x 2 sett + Doxiciclina + HCQ + MP 16 a scalare	Ceftriaxone x 4 sett + Bactrim + P 5 in mantenimento
Outcome primario della terapia	Iniziale ripresa, poi peggioramento clinico associato a coinvolgimento oculare (<u>sospetta IRIS</u>) per cui si è aumentato il dosaggio di corticosteroide. Dall'aumento, dimissione in pieno benessere e riacquisto di peso.	Risoluzione del quadro clinico con riacquisto del peso.	Pronto miglioramento del quadro clinico, transitorio peggioramento circa 1 mese dopo (<i>risolto</i>)	Risoluzione del quadro clinico con riacquisto del peso e recupero psicomotorio. Dopo 2 settimane dall'avvio del ceftriaxone crisi febbrile in <u>DD tra sepsi/ IRIS</u>
Recidiva	Follow up in corso	ASSENTE	• ASSENTE; ha sviluppato artrite	ASSENTE