



www.printo.it/pediatric-rheumatology/BA/intro

Periodični sindrom vezan za receptor faktora tumorske nekroze (TRAPS, engl. Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome) ili familijarna hibernianska groznica

Verzija

1. ŠTA JE TRAPS?

1.1. Šta je to?

TRAPS je infklamatorna bolest koju karakterišu ponavljajuće epizode visoko povišene temperature, obično u trajanju 2 ili 3 sedmice. Febrilnost je tipično praćena gastrointestinalnim poremećajima (bolom u truhu, povraćanjem, proljevom), bolnim crvenim kožnim osipom, mišićnim bolom i otokom oko očiju. Oštećena bubrežna funkcija se može vidjeti u kasnoj fazi bolesti. Moguće je naći slične slučajeve unutar jedne porodice.

1.2. koliko je česta?

TRAPS se smatra rijetkom bolešću ali prava prevalencija je trenutno nepoznata. Aficira muškarce i žene podjednako i početak je obično u djetinjstvu, iako su opisani i pacijenti sa početkom u odrasloj dobi. Prvi slučajevi su otkriveni kod pacijenata irsko-škotskog porijekla; također, bolest je otkrivena i u drugim populacijama: kod Francuza, Italijana, Sefardskih i Aškenazi Jevreja, Armenaca, Arapa i Kabilijancima iz Magriba.

Nije se pokazalo da godišnja doba i klima imaju uticaj na tok bolesti.

1.3. Šta uzrokuje bolest?

TRAPS nastaje zbog nasljedne anomalije proteina (Receptor faktora tumorske nekroze I (TNFRI, engl. Tumor Necrosis Factor Receptor I), što dovodi do pojačanja normalnog akutnog inflamatornog odgovora bolesnika. TNFRI je jedan od ćelijskih receptora specifičnih za potentnu cirkulirajuću upalnu molekulu poznatu kao faktor tumorske nekroze (TNF, engl. Tumor Necrosis Factor). Još uvijek nije otkrivena direktna povezanost teškog ponavljajućeg upalnog stanja i TRAPS-a. Infekcija, povreda ili psihološki stres mogu potaknuti napad.

1.4. Da li je nasljedna?

TRAPS se nasljeđuje kao autosomno dominantna bolest. Ovakav način nasljeđivanja znači da se bolest nasljeđuje od jednog roditelja koji ima bolest i nosi abnormalnu kopiju TNFRI gena. Sve osobe imaju 2 kopije svih gena; stoga, rizik da pogođeni roditelj prenese mutiranu kopiju gena TNFRI svakom djetetu iznosi 50%. Mogu nastati i de novo (nove) mutacije; u takvim slučajevima nijedan od roditelja nema bolest i nijedan ne nosi mutaciju TNFRI gena već do poremećaja TNFRI gena dolazi u vrijeme začeća djeteta. U tom slučaju je rizik da drugo dijete razvije TRAPS slučajan.

1.5. Zašto moje dijete ima bolest? Može li se prevenirati?

TRAPS je nasljedna bolest. Osoba koja je nosilac mutacije može ili ne mora imati kliničke simptome TRAPS-a. Bolest se u ovom momentu ne može spriječiti.

1.6. Da li je infektivna?

TRAPS nije infektivna bolest. Samo genetski-pogođene osobe razvijaju TRAPS.

1.7. Koji su glavni simptomi?

Glavni simptomi su ponavljajuće febrilne epizode koji obično traju dvije ili tri sedmice, no ponekad i duže ili kraće. Spomenute epizode povezane su s tresavicom i intenzivnim bolovima u mišićima, uključujući trup i gornje ekstremitete. Tipični osip je crven i bolan i povezan je s pratećom upalom kože i mišića.

U vrijeme početka napadaja većina pacijenata ima osjećaj duboke grčevite boli u mišićima koja se vremenom intenzivira i počinje se seliti na druge dijelove ekstremiteta te je praćena pojavom osipa. Česta je i difuzna bol u trbuhu s mučninom i povraćanjem. Upala membrane koja pokriva prednju stranu očiju (konjunktivu) ili otok oko očiju karakteristično je za TRAPS, mada se ovi simptomi mogu pojaviti i u drugim bolestima. Opisana je i bol u grudnom košu zbog upale pleure (membrane koja prekriva pluća).

Neki pacijenti, naročito u odrasloj dobi, imaju fluktuirajući i subhronični tok bolesti karakteriziran pogoršanjima bolova u trbuhu, bolovima u zglobovima i mišićima, manifestacijama na oku sa ili bez temperature i trajnim povišenjem laboratorijskih parametara upale. Amiloidoza je najteža dugoročna komplikacija TRAPS-a koja se javlja u 14% bolesnika. Amiloidoza nastaje zbog odlaganja cirkulirajuće molekule koja se proizvodi za vrijeme upale, a naziva se serumski amiloid A. Odlaganje amiloida A u bubregu dovodi do gubitka velike količine proteina u urinu i napredovanja do bubrežnog zatajenja.

1.8. Da li je bolest ista kod svakog djeteta?

Prezentacija TRAPS-a razlikuje se od jednog do drugog pacijenta u smislu trajanja svakog napada i trajanja razdoblja bez simptoma. Kombinacija glavnih simptoma također je različita. Takve razlike djelomično se mogu objasniti genetskim faktorima.

2. DIJAGNOZA I TRETMAN

2.1. Kako se dijagnosticira?

Iskusni ljekar će posumnjati na TRAPS na temelju kliničkih simptoma opaženih tokom fizikalnog pregleda i porodične anamneze.

Nekoliko krvnih pretraga korisno je tokom napada uraditi radi otkrivanja inflamacije. Dijagnoza se postavlja samo sa genetskom analizom koja pruža dokaz mutacije.

U diferencijalnu dijagnozu spadaju druga stanja koja se iskazuju ponavljajućim febrilnim epizodama, uključujući infekcije, malignitete i ostale hronične upalne bolesti u koje spadaju druge autoinflamatorne bolesti poput familijarne mediteranske groznice (FMF) ili deficita mevalonat kinaze (MKD).

2.2. Koji pregledi su potrebni?

Laboratorijski testovi važni su u dijagnosticiranju TRAPS-a. Testovi poput sedimentacije eritocita (SE), CRP-a, serumskog amiloid A proteina (SAA), kompletne krvne slike (KKS) i fibrinogena važni su tokom napada kako bi se procijenila proširenost upale. Ovi testovi ponavljaju se nakon što se u djeteta povuku simptomi kako bi se vidjelo da li su se vrijednosti vratile na normalu ili blizu normale.

Uzorak urina testira se na prisutnost proteina i crvenih krvnih stanica. Mogu se javiti privremene promjene tokom napadaja. Bolesnici s amiloidozom imati će trajno prisutne proteine u urinu.

Molekularna analiza TNFRI gena obavlja se u specijaliziranom genetskom laboratoriju.

2.3. Kako se liječi?

Do danas ne postoji lijek koji bi spriječio ili izliječio bolest. Ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-ovi poput ibuprofena, naproksena ili indometacina) pomažu u smirivanju simptoma. Visoke doze glukokortikoida često su učinkovite no produžena primjena može dovesti do ozbiljnih nuspojava. Specifična blokada upalnog citokina TNF-a topivim TNF receptorom (etanercept) pokazala se kao efikasan oblik liječenja u nekih bolesnika za sprečavanje napada povišene temperature. Nasuprot tome, upotreba monoklonskih antitijela protiv TNF-a povezana je s pogoršanjem bolesti. Nedavno je u nekih bolesnika opisan dobar odgovor na lijek koji blokira drugi citokin (IL-1).

2.4. koji su neželjeni efekti terapije?

Nuspojave ovise o lijeku koji se koristi. NSAIL-ovi mogu uzrokovati glavobolju, čireve na želucu i oštećenje bubrega. Glukokortikoidi i biološki lijekovi (TNF i IL-1 blokatori) povećavaju osjetljivost za infekcije. Glukokortikoidi k tome uzrokuju vrlo različite nuspojave.

2.5. Koliko dugo traje liječenje?

Zbog vrlo malog broja bolesnika liječenih anti-TNF i anti-IL-1 lijekovima, nije sasvim jasno da li je bolje liječiti svaki novu febrilnu epizodu kada

do njega dođe ili je bolje lijek davati kontinuirano, a u slučaju ovog posljednjeg, koliko dugo lijek treba davati.

2.6. Šta je sa nekonvencionalnim ili komplementarnim lijekovima?

Nema objavljenih izvještaja o efikasnim komplementarnim pripravcima.

2.7. Koja vrsta periodičnih kontrola je potrebna?

Bolesnici koji primaju lijekove trebali bi raditi analizu krvi i urina najmanje svaka 2-3 mjeseca.

2.8. Koliko dugo će bolest trajati?

TRAPS je doživotna bolest, mada se intenzitet napada povišene temperature s godinama može smanjiti te se može opaziti hronični i više fluktuirajući tijek bolesti. Nažalost, takav razvoj bolesti ne sprečava mogući razvoj amiloidoze.

2.9. Da li je moguć potpuni oporavak?

Ne, jer je TRAPS genetska bolest.

3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

3.1. Kako bolest može aficirati dijete i porodični život?

Učestali i dugotrajni napada narušavaju normalni porodični život i mogu utjecati na posao roditelja ili bolesnika. Često je potrebno dosta vremena prije nego što se dođe do ispravne dijagnoze, što može uzrokovati strah roditelja, a neki puta i provođenje nepotrebnih medicinskih postupaka.

3.2. Šta je sa školom?

Česti napada uzrokuju probleme s pohađanjem nastave. Efikasnim liječenjem izostajanje iz škole postaje rjeđe. Učitelji bi trebali biti informisani o bolesti i što trebaju poduzeti u slučaju da napadaj počne u

školi.

3.3. Šta je sa sportom?

Nema ograničenja vezanih uz sport. Ipak, česti izostanci sa utakmica i treninga mogu utjecati na bavljenje kompetitivnim timskim sportovima.

3.4. Šta je sa ishranom?

Ne postoji specifična ishrana.

3.5. Može li hrana uticati na tok bolesti?

Ne, ne može.

3.6. Može li dijete biti vakcinisano?

Da, dijete se može i treba vakcinisati, čak i ako to provocira febrilne epizode. Uz to, ako je dijete liječeno glukokortikoidima ili biološkim lijekovima, vakcinacija je neophodna kako bi se spriječile moguće infekcije.

3.7. Šta je seksualnim životom, trudnoćom, kontrolom rađanja?

Bolesnici s TRAPS-om mogu imati normalan seksualni život i vlastitu djecu. Ipak, trebaju biti svjesni činjenice da postoji 50% vjerovatnoća da njihovo dijete također ima ovu bolest. Porodicama i djeci treba ponuditi genetsko savjetovanje kako bi se o tome razgovaralo.