



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

Sindrome Periodica Associata al Recettore del Fattore di Necrosi Tumorale (TRAPS) o Febbre Iberniana Familiare

Versione 2016

1. CHE COS'È LA TRAPS

1.1 Che cos'è?

La TRAPS è una malattia infiammatoria caratterizzata da attacchi ricorrenti di febbre con picchi elevati, che di solito durano due o tre settimane. La febbre è in genere accompagnata da disturbi gastrointestinali (dolore addominale, vomito, diarrea), eritemi cutanei dolorosi, dolore muscolare e gonfiore periorbitale. È possibile osservare una funzionalità renale compromessa nella fase tardiva della malattia. È possibile avere più casi nella stessa famiglia.

1.2 È diffusa?

Si pensa che la TRAPS sia una malattia rara ma la reale prevalenza non è attualmente nota. Colpisce i maschi e le femmine in egual misura e la sua insorgenza avviene di solito durante l'infanzia, sebbene siano stati segnalati anche pazienti con insorgenza in età adulta.

I primi casi sono stati segnalati nei pazienti con antenati irlandesi e scozzesi; tuttavia, la malattia è stata rilevata anche in altre popolazioni: Francesi, Italiani, Ebrei Sefarditi e Aschenaziti, Armeni, Arabi e Berberi del Maghreb.

Non è stato dimostrato che le stagioni e il clima influenzino il decorso della malattia.

1.3 Quali sono le cause della malattia?

La TRAPS è dovuta a un'anomalia ereditaria di una proteina (recettore tipo 1 del fattore di necrosi tumorale[TNFR1]), che causa un aumento della normale risposta infiammatoria acuta del paziente. Il TNFR1 è uno dei recettori cellulari specifici di una potente molecola infiammatoria circolante nota come fattore di necrosi tumorale (TNF). Il collegamento diretto tra l'alterazione della proteina TNFR1 e lo stato infiammatorio ricorrente grave osservato nella TRAPS, non è stato ancora completamente identificato. Infezioni, lesioni o stress psicologico possono innescare gli attacchi.

1.4 È ereditaria?

La TRAPS viene ereditata come malattia autosomica dominante. Questa forma di ereditarietà indica che la malattia è trasmessa da uno dei genitori che ha la malattia e trasporta una copia anomala del gene TNFR1. Tutte le persone hanno 2 copie di tutti i geni; quindi, il rischio che ci sia un genitore colpito che trasmetta la copia mutata del gene TNFR1 a ogni bambino è del 50%. Si possono verificare anche mutazioni de novo (nuove); in tali casi, nessuno dei genitori ha la malattia, né porta una mutazione del gene TNFR1, ma tale nuova mutazione si manifesta al concepimento del bambino. In questo caso, il rischio che un altro bambino sviluppi questa alterazione del gene TNFR1 è casuale.

1.5 Perché mio figlio ha questa malattia? Si può prevenire?

La TRAPS è una malattia ereditaria. Una persona che porta la mutazione potrebbe o non potrebbe manifestare i sintomi clinici della TRAPS. Attualmente la malattia non può essere prevenuta.

1.6 È infettiva?

La TRAPS non è una malattia infettiva. Solo i soggetti geneticamente predisposti sviluppano la malattia.

1.7 Quali sono i sintomi principali?

I sintomi principali sono caratterizzati da attacchi ricorrenti di febbre

che in genere durano due o tre settimane ma che a volte hanno una durata minore o maggiore. Questi episodi sono associati a brividi e intenso dolore muscolare che interessa il tronco e gli arti superiori. La tipica manifestazione cutanea è dolente e di colore rosso, e corrisponde a un'infiammazione sottostante della pelle e dell'area muscolare. La maggior parte dei pazienti ha una sensazione di forti crampi muscolari all'inizio degli attacchi che gradualmente aumentano di intensità e iniziano a migrare ad altre parti degli arti, seguiti dalla comparsa della manifestazione cutanea. Dolori addominali diffusi con nausea e vomito sono sintomi comuni. L'infiammazione della membrana che copre la parte anteriore degli occhi (congiuntiva) o il gonfiore intorno agli occhi (edema periorbitario) sono caratteristici della TRAPS, sebbene questi sintomi possano essere osservati anche in altre malattie. Sono segnalati anche casi di dolore al torace dovuto all'infiammazione della pleura (la membrana che circonda i polmoni) o del pericardio (la membrana che circonda il cuore). Alcuni pazienti, soprattutto in età adulta, hanno un decorso subcronico e fluttuante della malattia, caratterizzato da ricomparsa di dolore addominale, dolore articolare e muscolare, manifestazioni oculari con o senza febbre e un aumento persistente dei parametri di laboratorio dell'infiammazione. L'amiloidosi è la complicanza a lungo termine più grave della TRAPS e si verifica nel 14% dei pazienti. L'amiloidosi è dovuta alla deposizione nei tessuti di una molecola circolante prodotta durante l'infiammazione, chiamata siero amiloide A. La deposizione renale dell'amiloide A porta alla perdita di una grande quantità di proteine nelle urine e progredisce fino a insufficienza renale.

1.8 La malattia è uguale in tutti i bambini?

La TRAPS varia da un paziente all'altro in termini di durata di ogni attacco e di durata dei periodi senza sintomi. Anche la combinazione dei principali sintomi è variabile. Queste differenze possono essere spiegate in parte da fattori genetici.

2. DIAGNOSI E TRATTAMENTO

2.1 Come viene diagnosticata?

Un medico esperto sospetterà la TRAPS sulla base dei sintomi clinici

identificati durante un esame obiettivo e dall'anamnesi familiare. Diverse analisi del sangue sono utili per individuare l'infiammazione durante gli attacchi. La diagnosi è confermata solo tramite l'analisi genetica che mette in evidenza la presenza delle mutazioni. La diagnosi differenziale si effettua con altre condizioni che presentano febbre ricorrente, comprese infezioni, malignità e altre malattie infiammatorie croniche, incluse altre malattie autoinfiammatorie, come la Febbre familiare mediterranea (FMF) e il Deficit di mevalonato chinasi (MKD).

2.2 Quali esami sono necessari?

Gli esami di laboratorio sono importanti nella diagnosi della TRAPS. Gli esami come velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), siero amiloide A (SAA), emocromo e il dosaggio del fibrinogeno sono importanti durante un attacco per valutare il grado dell'infiammazione. Questi esami vengono ripetuti quando i sintomi non ci sono più per osservare se i valori sono tornati alla normalità. Viene esaminato anche un campione di urine per valutare la presenza delle proteine e dei globuli rossi. Durante gli attacchi potrebbero verificarsi cambiamenti temporanei. I pazienti con amiloidosi presenteranno persistenti livelli elevati delle proteine nelle analisi delle urine.

L'analisi molecolare del gene TNFR1 viene eseguita in laboratori specializzati.

2.3 Quali sono i trattamenti?

A oggi, non esiste nessun trattamento per prevenire o curare la malattia. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS come l'ibuprofene, il naprossene o l'indometacina) aiutano ad alleviare i sintomi. Dosi elevate di corticosteroidi sono spesso efficaci ma l'uso prolungato può causare effetti collaterali gravi. È stato dimostrato che il blocco specifico della citochina infiammatoria TNF tramite il suo recettore solubile (etanercept) è un trattamento efficace in alcuni pazienti per la prevenzione degli attacchi di febbre. Invece, l'uso di anticorpi monoclonali contro il TNF è stato associato all'intensificazione della malattia. Recentemente, è stata riportata una buona risposta a un farmaco che blocca un'altra citochina (IL-1) in alcuni bambini affetti da

TRAPS.

2.4 Quali sono gli effetti collaterali della terapia farmacologica?

Gli effetti collaterali dipendono dal farmaco usato. I FANS possono dar luogo a mal di testa, ulcere allo stomaco e danni ai reni. I corticosteroidi e gli agenti biologici (inibitori di IL-1 e TNF) aumentano la suscettibilità alle infezioni. Inoltre, i corticosteroidi possono causare un'ampia varietà di effetti collaterali.

2.5 Quanto deve durare il trattamento?

Visto il numero piuttosto piccolo di pazienti trattati con anti-TNF e anti-IL-1, non è completamente chiaro se sia meglio trattare ogni nuovo attacco di febbre man mano che si presenta o trattare in maniera continua e, in questo caso, per quanto tempo.

2.6 Quali sono le terapie complementari o non convenzionali?

Non esistono casi pubblicati su rimedi complementari efficaci.

2.7 Che tipo di check-up periodici è necessario effettuare?

I pazienti trattati devono effettuare esami del sangue e delle urine almeno ogni 2-3 mesi

2.8 Quanto dura la malattia?

La TRAPS è una malattia che dura per tutta la vita, anche se gli attacchi di febbre possono diminuire di intensità con l'età e si può osservare un decorso più cronico e fluttuante. Sfortunatamente, questa evoluzione non previene il possibile sviluppo dell'amiloidosi.

2.9 È possibile guarire completamente?

No, perché la TRAPS è una malattia genetica.

3. VITA QUOTIDIANA

3.1 In che modo la malattia influisce sulla vita quotidiana del bambino e della famiglia?

Attacchi frequenti e duraturi disturbano la normale vita familiare e possono interferire con il lavoro dei genitori o del paziente stesso. Spesso il ritardo prima che venga fatta una diagnosi corretta è considerevole, e ciò potrebbe causare ansia nei genitori e a volte procedure mediche non necessarie.

3.2 Si può andare a scuola?

Attacchi frequenti causano numerose assenze da scuola. Effettuando un trattamento efficace, la frequenza scolastica diventa più regolare. Gli insegnanti devono essere informati sulla malattia e su cosa fare nel caso in cui si abbiano attacchi a scuola.

3.3 Si può fare sport?

Non ci sono limitazioni alle attività sportive. Tuttavia, l'assenza frequente da partite e allenamenti può ostacolare la partecipazione a sport di squadra competitivi.

3.4 Che dieta bisogna seguire?

Non è prevista una dieta specifica.

3.5 Il clima può influenzare il decorso della malattia?

No.

3.6 Il bambino può essere vaccinato?

Sì, il bambino può essere vaccinato, anche se i vaccini possono causare attacchi di febbre. In particolare, se il bambino viene trattato con corticosteroidi o agenti biologici, i vaccini sono essenziali per proteggere da possibili infezioni.

3.7 In che modo la malattia influisce su vita sessuale, gravidanza e contraccezione?

I pazienti con TRAPS possono avere una normale vita sessuale e avere bambini. Tuttavia, devono essere a conoscenza del fatto che esiste una probabilità del 50% che i loro bambini siano colpiti ed è preferibile ricevere una consulenza genetica per parlare di questo aspetto con i bambini e le famiglie.