



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/CY/intro>

## **Ανεπάρκεια Του Ανταγωνιστή Του Υποδοχέα Της IL-1 (DIRA )**

Έκδοση από 2016

### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIRA**

#### **1.1 Τι είναι;**

Η ανεπάρκεια του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist, DIRA) είναι ένα σπάνιο γενετικό νόσημα. Τα προσβεβλημένα παιδιά υποφέρουν από σοβαρή δερματική και οστική φλεγμονή. Άλλα όργανα, όπως οι πνεύμονες, μπορεί να προσβάλλονται. Χωρίς θεραπεία, η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή ακόμα και σε θάνατο.

#### **1.2 Πόσο συχνή είναι;**

Το DIRA είναι πολύ σπάνιο. Μέχρι τώρα, λιγότεροι από 10 ασθενείς έχουν αναγνωρισθεί σε όλο τον κόσμο.

#### **1.3 Ποια είναι τα αίτια της νόσου;**

Το DIRA είναι γενετικό νόσημα. Το υπεύθυνο γονίδιο ονομάζεται IL1RN. Παράγει μια πρωτεΐνη, τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA), που παίζει ρόλο στη λύση της φλεγμονής. Ο IL-1RA εξουδετερώνει την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η οποία είναι ένας ισχυρός φλεγμονώδης μεταβιβαστής στον ανθρώπινο οργανισμό. Αν το γονίδιο IL1RN φέρει μια μετάλλαξη, όπως συμβαίνει στο DIRA, ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει IL-1RA. Ως εκ τούτου, η IL-1 πλέον δεν αναστέλλεται και ο ασθενής αναπτύσσει φλεγμονή.

---

#### **1.4 Κληρονομείται;**

Κληρονομείται ως σωματικό υπολειπόμενο νόσημα (που σημαίνει ότι δεν συνδέεται με το φύλο και ότι κανένας από τους γονείς δεν πρέπει να παρουσιάζει συμπτώματα της νόσου). Αυτός ο τύπος μεταβίβασης σημαίνει ότι για να έχει DIRA, ένα άτομο χρειάζεται δύο μεταλλαγμένα γονίδια, το ένα από τη μητέρα και το άλλο από τον πατέρα. Και οι δύο γονείς είναι φορείς (ένας φορέας έχει μόνο ένα μεταλλαγμένο αντίγραφο, αλλά όχι τη νόσο) αλλά όχι ασθενείς. Οι γονείς που έχουν ένα παιδί με DIRA, έχουν κίνδυνο 25% να έχει επίσης DIRA ένα δεύτερο παιδί τους. Η προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή.

#### **1.5 Γιατί το παιδί μου έχει αυτή τη νόσο; Μπορεί να προληφθεί;**

Το παιδί έχει τη νόσο, επειδή γεννήθηκε με τα μεταλλαγμένα γονίδια που προκαλούν DIRA.

#### **1.6 Είναι μεταδοτική;**

Όχι, δεν είναι.

#### **1.7 Ποια είναι τα κυριότερα συμπτώματα;**

Τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι η φλεγμονή του δέρματος και των οστών. Η φλεγμονή του δέρματος χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, φλύκταινες και απολέπιση. Οι αλλοιώσεις μπορεί να προσβάλουν κάθε σημείο του σώματος. Η δερματική νόσος εμφανίζεται αυτόματα, αλλά μπορεί να επιδεινωθεί από τον τοπικό τραυματισμό. Για παράδειγμα, οι φλεβικοί καθετήρες συχνά οδηγούν σε τοπική φλεγμονή. Η φλεγμονή των οστών χαρακτηρίζεται από επώδυνες οστικές διογκώσεις και το υπερκείμενο δέρμα εμφανίζεται συχνά κόκκινο και ζεστό.

Πολλά οστά μπορεί να προσβάλλονται, συμπεριλαμβανομένων των άκρων και των πλευρών. Η φλεγμονή προσβάλλει συνήθως το περίοστεο, τη μεμβράνη που καλύπτει το οστό. Το περίοστεο είναι πολύ ευαίσθητο στον πόνο. Ως εκ τούτου, τα προσβεβλημένα παιδιά συνήθως είναι ευερέθιστα και δύστροπα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κακή διατροφή και σε διαταραχή της ανάπτυξης. Η φλεγμονή των

---

αρθρώσεων δεν είναι συνήθως χαρακτηριστικό του DIRA. Τα νύχια των ασθενών με DIRA μπορεί να παραμορφωθούν.

### **1.8 Είναι η νόσος η ίδια σε όλα τα παιδιά;**

Όλα τα παιδιά που έχουν προσβληθεί είναι σοβαρά άρρωστα. Ωστόσο, η νόσος δεν είναι η ίδια σε όλα τα παιδιά. Ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια, όλα τα πάσχοντα παιδιά δεν είναι το ίδιο άρρωστα.

### **1.9 Είναι η νόσος διαφορετική στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες;**

Το DIRA έχει αναγνωρισθεί μόνο σε παιδιά. Στο παρελθόν, πριν υπάρξει διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία, αυτά τα παιδιά πέθαιναν πριν ενηλικιωθούν. Ως εκ τούτου, τα χαρακτηριστικά του DIRA στην ενήλικη ζωή είναι άγνωστα.

## **2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **2.1 Πώς διαγιγνώσκεται;**

Πρώτον, πρέπει να τεθεί η υποψία DIRA με βάση τα χαρακτηριστικά της νόσου του παιδιού. Το DIRA μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο με γενετική ανάλυση. Η διάγνωση του DIRA επιβεβαιώνεται, αν ο ασθενής φέρει δύο μεταλλάξεις, μια από κάθε γονέα. Η γενετική ανάλυση μπορεί να μην είναι διαθέσιμη σε κάθε κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης.

### **2.2 Ποια είναι η σημασία των διαγνωστικών δοκιμασιών;**

Όταν η νόσος είναι ενεργός, οι εξετάσεις αίματος, όπως η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ), η CRP, η γενική εξέταση αίματος και το ινωδογόνο, είναι σημαντικές για την εκτίμηση της έκτασης της φλεγμονής.

Οι εξετάσεις αυτές επαναλαμβάνονται, όταν το παιδί απαλλαγεί από τα συμπτώματα, για να ελεγχθεί αν τα αποτελέσματα έχουν επανέλθει ή είναι κοντά στα φυσιολογικά.

Για τη γενετική ανάλυση απαιτείται επίσης μια μικρή ποσότητα αίματος. Τα παιδιά που βρίσκονται σε θεραπεία εφόρου ζωής με anakinra, πρέπει να δίνουν, τακτικά, δείγματα αίματος και ούρων για

---

παρακολούθηση.

### **2.3 Μπορεί να θεραπευθεί ή να ιαθεί;**

Η νόσος δεν ιάται, αλλά μπορεί να ελεγχθεί με τη διά βίου χρήση anakinra.

### **2.4 Ποιες είναι οι θεραπείες;**

Το DIRA δεν μπορεί να ελεγχθεί ικανοποιητικά με αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να ελεγχθούν εν μέρει τα συμπτώματα της νόσου, αλλά συνήθως με το τίμημα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πausίπινα απαιτούνται συνήθως για τον έλεγχο του πόνου των οστών, έως ότου δράσει η θεραπεία με anakinra. Το anakinra είναι τεχνητά παραγόμενη μορφή του IL-1RA, της πρωτεΐνης που λείπει από τους ασθενείς με DIRA. Η καθημερινή ένεση anakinra είναι η μόνη αποτελεσματική θεραπεία του DIRA. Με τον τρόπο αυτό, η έλλειψη της φυσικής IL-1RA διορθώνεται και η νόσος μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο. Οι υποτροπές της νόσου μπορούν και προλαμβάνονται. Σε αυτή τη θεραπεία, αφού τεθεί η διάγνωση, το παιδί θα πρέπει να κάνει ενέσεις του φαρμάκου για το υπόλοιπο της ζωής του/της. Αν το φάρμακο χορηγείται καθημερινά, τα συμπτώματα στους περισσότερους ασθενείς εξαφανίζονται. Εντούτοις, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν μερική απόκριση. Οι γονείς δεν πρέπει να τροποποιήσουν τη δόση, χωρίς να συμβουλευθούν το γιατρό. Αν ο ασθενής σταματήσει την έγχυση του φαρμάκου, η νόσος θα επανεμφανιστεί. Δεδομένου ότι πρόκειται για μια δυνητικά θανατηφόρο νόσο, αυτό πρέπει να αποφεύγεται.

### **2.5 Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής θεραπείας;**

Οι πιο ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες του anakinra είναι οι επώδυνες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, που είναι συγκρίσιμες με το τσίμπημα εντόμου. Ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι αρκετά οδυνηρές. Λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με anakinra για άλλα νοσήματα εκτός του DIRA. Είναι άγνωστο αν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συμβαίνει το ίδιο και στους ασθενείς με DIRA.

---

Μερικά παιδιά που έλαβαν θεραπεία με anakinra για άλλες διαταραχές, φαίνεται ότι πήραν περισσότερο βάρος από το επιθυμητό. Και πάλι, δεν ξέρουμε αν αυτό ισχύει και στο DIRA. Το anakinra χρησιμοποιείται σε παιδιά από τις αρχές του 21ού αιώνα. Ως εκ τούτου, παραμένει άγνωστο αν θα υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε πολύ μεγάλο βάθος χρόνου.

## **2.6 Πόσο πρέπει να διαρκέσει η θεραπεία;**

Η θεραπεία διαρκεί εφόρου ζωής.

## **2.7 Τι ισχύει σχετικά με τις μη συμβατικές ή με τις συμπληρωματικές θεραπείες;**

Δεν υπάρχει θεραπεία αυτού του είδους για τη συγκεκριμένη νόσο.

## **2.8 Τι είδους περιοδικοί έλεγχοι είναι απαραίτητοι;**

Τα παιδιά που βρίσκονται υπό θεραπεία πρέπει να κάνουν εξετάσεις αίματος και ούρων τουλάχιστον δυο φορές το χρόνο.

## **2.9 Πόσο θα διαρκέσει η νόσος;**

Η νόσος είναι ισόβια.

## **2.10 Ποια είναι η μακροχρόνια πρόγνωση (προβλεπόμενη έκβαση και πορεία) της νόσου;**

Αν η θεραπεία με anakinra ξεκινήσει νωρίς και συνεχιστεί επ' άοριστον, τα παιδιά με DIRA είναι πιθανόν ότι θα ζήσουν μια φυσιολογική ζωή. Αν υπάρξει καθυστέρηση στη διάγνωση ή έλλειψη συμμόρφωσης στη θεραπεία, ο ασθενής διατρέχει τους κινδύνους της προοδευτικής ενεργότητας της νόσου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της ανάπτυξης, σε σοβαρές παραμορφώσεις των οστών, σε παράλυση, στη δημιουργία δερματικών ουλών και τελικά στο θάνατο.

## **2.11 Είναι δυνατή η πλήρης ανάνηψη;**

Όχι, επειδή πρόκειται για γενετικό νόσημα. Η διά βίου θεραπεία, όμως,

---

δίνει στον ασθενή την ευκαιρία να ζήσει μια φυσιολογική ζωή, χωρίς περιορισμούς.

### **3. ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ**

#### **3.1 Πώς μπορεί να επηρεάσει η νόσος την καθημερινή ζωή του παιδιού και της οικογένειας;**

Το παιδί και η οικογένεια αντιμετωπίζουν σοβαρά προβλήματα πριν διαγνωστεί η νόσος. Αφού τεθεί η διάγνωση και αρχίσει η θεραπεία, πολλά παιδιά έχουν μια σχεδόν φυσιολογική ζωή. Μερικά παιδιά πρέπει να διαχειριστούν τις οστικές παραμορφώσεις που μπορεί να επηρεάζουν σοβαρά τις συνήθεις δραστηριότητές τους. Οι καθημερινές ενέσεις μπορεί να αποτελούν ένα πρόβλημα, όχι μόνο λόγω της ταλαιπωρίας, αλλά και επειδή οι απαιτήσεις αποθήκευσης του ανακίνητα μπορεί να επηρεάζουν τα ταξίδια.

Ένα άλλο πρόβλημα μπορεί να είναι η ψυχολογική επιβάρυνση της διάβιου θεραπείας. Αυτό το θέμα μπορεί να αντιμετωπισθεί με εκπαιδευτικά προγράμματα για τον ασθενή και τους γονείς.

#### **3.2 Τι ισχύει σχετικά με το σχολείο;**

Αν η νόσος δεν έχει προκαλέσει μόνιμη αναπηρία και ελέγχεται πλήρως με ενέσεις ανακίνητα, δεν υπάρχουν περιορισμοί.

#### **3.3 Τι ισχύει σχετικά με την άθληση;**

Αν η νόσος δεν έχει προκαλέσει μόνιμη αναπηρία και ελέγχεται πλήρως με ενέσεις ανακίνητα, δεν υπάρχουν περιορισμοί. Η βλάβη του σκελετού κατά τα πρώτα στάδια της νόσου μπορεί να περιορίσει τις φυσικές δραστηριότητες, αλλά δεν υπάρχει καμία ανάγκη για επιπλέον περιορισμούς.

#### **3.4 Τι ισχύει σχετικά με τη διαίτα;**

Δεν υπάρχει ειδική διαίτα.

#### **3.5 Μπορεί το κλίμα να επηρεάσει την πορεία της νόσου;**

---

Όχι, δεν μπορεί.

### **3.6 Μπορεί το παιδί να εμβολιαστεί;**

Ναι, το παιδί μπορεί να εμβολιαστεί. Ωστόσο, οι γονείς πρέπει να συμβουλευτούν τον θεράποντα γιατρό, όταν πρόκειται να γίνει εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

### **3.7 Τι ισχύει σχετικά με τη σεξουαλική ζωή, την εγκυμοσύνη και τον έλεγχο των γεννήσεων;**

Προς το παρόν, δεν είναι διευκρινισμένο, αν το ανακίνηρα είναι ασφαλές κατά την εγκυμοσύνη.