



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

Periodički sindrom vezan uz receptor čimbenika tumorske nekroze (TRAPS, engl. tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome) ili obiteljska hibernianska groznica

Verzija 2016

1. ŠTO JE TRAPS?

1.1 Što je to?

TRAPS je upalna bolest karakterizirana ponavljajućim napadajima visoke temperature koji obično traju dva do tri tjedna. Temperatura je obično praćena poremećajima gastrointestinalnog sustava (bolovi u abdomen, povraćanje, proljev), bolnim crvenim osipom kože, bolovima u mišićima i oticanjem oko očiju. Poremećaj bubrežne funkcije može se opaziti u kasnoj fazi bolesti. Moguće je da se slični slučajevi pojave unutar iste obitelji.

1.2 Koliko je čest?

TRAPS se smatra rijetkom bolesti no stvarne prevalencija trenutno nije poznata. Bolest jednako pogađa osobe muškog i ženskog spola i obično se javlja u djetinjstvu, mada su opisani i bolesnici u kojih se javila u odrasloj dobi.

Prvi slučajevi opisani su u bolesnika Irsko-Škotskog podrijetla; no, bolest je otkrivena i u drugim populacijama: Francuzima, Talijanima, Sefardima i Aškenaze Židovima, Armencima, Arapima i Kabilijancima iz Magreba. Nije se pokazalo da godišnja doba i klima utječu na tijek bolesti.

1.3 Koji su uzroci bolesti?

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

1.4 Je li nasljedan?

TRAP 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 je moje dijete bolesno? Može li se bolest spriječiti?

TRAPS je nasljedna bolest. Osoba koja ima mutacija može ili ne mora iskazati kliničke simptome TRAPS-a. Bolest se trenutno ne može spriječiti.

1.6 Je li zarazan?

TRAPS nije zarazna bolest. Samo osobe s promjenom u genima razviju bolest.

1.7 Koji su glavni simptomi?

Glavni simptomi su ponavljajući napadaji vrućice koji obično traju dva ili tri tjedna, no ponekad i duže odnosno kraće. Spomenute epizode povezane su s tresavicom i intenzivnim bolovima u mišićima, uključujući trup i gornjeg ekstremitete. Tipični osip je crven i bolan i povezan je s pratećom upalom kože i mišića.

U vrijeme početka napadaja većina bolesnika 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 abdomenu s mučninom i povraćanjem. Upala membrane koja pokriva prednju stranu očiju (konjuktivu) ili oticanje oko očiju karakteristično je za TRAPS, mada se ovi simptomi mogu pojaviti i u drugim bolestima. Opisana je i bol u prsištu zbog upale pleure (membrane koja prekriva pluća).

Neki bolesnici, osobito u odrasloj dobi, imaju fluktuirajući i subkronični tijek bolesti karakteriziran pogoršanjima bolova u abdomenu, 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 Je li bolest ista u svakog djeteta?

Prezentacija TRAPS-a razlikuje se od jednog do drugog bolesnika u smislu trajanja svakog napadaja i trajanja razdoblja bez simptoma. Kombinacija glavnih simptoma također je raznolika. Takve razlike djelomično se mogu objasniti genetskim čimbenicima.

2. DIJAGNOZA I LIJEČENJE

2.1 Kako se dijagnosticira?

Iskusni liječnik posumnjat će na TRAPS na temelju kliničkih simptoma opaženih tijekom fizikalnog pregleda i obiteljske anamneze.

Nekoliko krvnih pretraga korisno je tijekom napadaja u otkrivanju upale. Dijagnoza se postavlja samo sa genetskom analizom koja pruža dokaz mutacija.

U diferencijalnu dijagnozu spadaju druga stanja koja se iskazuju ponavljajućim vrućicama, uključujući upale, malignitete i ostale kronične upalne bolesti u koje spadaju druge autoinflamatorne bolesti poput obiteljske mediteranske groznice (FMF) i nedostatka mevalonat kinaze (MKD).

2.2 Koji testovi 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 tijekom napadaja 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 tijekom 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 učinkovit oblik liječenja u nekih bolesnika za sprečavanje napadaja vrućice. 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).

2.5 Koje su nuspojave lijekova?

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 prijemljivost za infekcije. Glukokortikoidi k tome uzrokuju vrlo različite nuspojave.

2.5 Koliko dugo treba trajati liječenje?

Zbog vrlo malog broja bolesnika liječenih anti-TNF i anti-IL-1 lijekovima, nije sasvim jasno da li je bolje liječiti svaki novi napadaj vrućice kada do

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

2.6 Što je s nekonvencionalnim ili komplementarnim oblicima liječenja?

Nema objavljenih izvještaja o učinkovitim komplementarnim pripravcima.

2.7 Kakvo praćenje je potrebno?

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 napadaja vrućice s godinama može smanjiti te se može opaziti kronični i više fluktuirajući tijek bolesti. Nažalost, takav razvoj bolesti ne sprečava mogući razvoj amiloidoze.

2.9 Postoji li mogućnost potpunog oporavka?

Ne, zbog toga što je TRAPS kronična bolest.

3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

3.1 Kako može bolest utjecati na svakodnevni život djeteta i njegove obitelji?

Učestali i dugotrajni napadaji narušavaju normalni život obitelji 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 Što je sa školom?

Česti napadaji uzrokuju probleme s pohađanjem nastave. Učinkovitim

liječenjem izostajanje iz škole postaje rjeđe. Učitelji bi trebali biti informirani o bolesti i što trebaju poduzeti u slučaju da napadaj počne u školi.

3.3 Što je sa sportom?

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

3.4 Što je sa prehranom?

Nema posebne prehrane.

3.5 Može li klima utjecati na tijek bolesti?

Ne, ne može.

3.6 Može li se dijete cijepiti?

Da, dijete se može i treba cijepiti, čak i ako to provocira napadaje vrućice. K tome, ako je dijete liječeno glukokortikoidima ili biološkim lijekovima, cijepljenje je neophodno kako bi se spriječile moguće infekcije.

3.7 Što je sa spolnim životom, trudnoćom, kontracepcijom?

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