



## **Sindrome Periodica Associata al Recettore del TNF (TRAPS) o Febbre Iberniana Familiare**

### **Che cosa è?**

La TRAPS è una malattia infiammatoria caratterizzata da attacchi febbrili ricorrenti della durata di 1-3 settimane. La febbre è generalmente accompagnata da disturbi gastrointestinali (dolore addominale, vomito, diarrea), eritemi cutanei dolorosi, dolori muscolari e gonfiore periorbitale. Nelle fasi tardive può essere presente anche un coinvolgimento del rene che si manifesta con una perdita di proteine dalle urine. Vista la natura genetica della malattia è possibile osservare più casi nella stessa famiglia.

### **Quanto è frequente?**

TRAPS è ritenuta una malattia rara con meno di cento casi riconosciuti, il numero reale è tuttora sconosciuto. Colpisce entrambi i sessi in egual modo e l'esordio sembra avvenire alla fine dell'infanzia o in età adulta. I primi casi sono stati riportati in pazienti di origine irlandese-scozzese, la malattia è stata identificata anche in altre popolazioni: francesi, italiane, sefardite ed ebrei Ashkenazi, arabi, armeni e i berberi del Maghreb.

Le stagioni e il clima non hanno dimostrato di influenzare il decorso della malattia, che evolve con ricadute imprevedibili per tutta la vita.

### **Qual è la causa della malattia?**

TRAPS è dovuta a un'anomalia ereditaria di una proteina (chiamata Tumor Necrosis Factor Receptor di tipo I, TNFR1) che determina nei pazienti un'estrema facilità ad avviare una risposta di tipo infiammatorio.

Il TNFR1 è uno dei due recettori cellulari per una delle molecole infiammatorie più potenti prodotte dal sistema immunitario, il tumor necrosis factor (TNF). La precisa causa per la quale i soggetti con una mutazione del TNFR1 sviluppano il quadro di infiammazione ricorrente e tuttora poco chiara. Infezioni, traumi e fattori stressanti dal punto di vista psicologico possono scatenare gli attacchi febbrili.

### **È ereditaria?**

TRAPS è principalmente ereditaria, ciò significa che nella stessa famiglia, in ogni generazione, ci può essere più di un caso.

### **Perché un bambino si ammala? Si può prevenire?**

Il bambino ha ereditato la malattia da uno dei genitori che è portatore delle mutazioni del gene recettore TNF, a meno che non sia avvenuta una mutazione "de novo".

La persona portatrice della mutazione può mostrare o meno i sintomi clinici di TRAPS. La malattia non può essere ancora prevenuta.

TRAPS non è una malattia infettiva, ciò significa che solo i soggetti con il gene modificato sviluppano la malattia.

### **Quali sono i sintomi principali?**

I sintomi principali sono ricorrenti attacchi di febbre che durano di solito 2-3 settimane, sono associati a brividi e ad un intenso dolore muscolare nel tronco e gli arti superiori. L'eritema è un segno tipico: rosso e doloroso, si mostra come un'inflammatione a puntini della pelle e dell'aerea muscolare.

La maggior parte dei pazienti provano una sensazione di intenso dolore muscolare, come un crampo all'inizio degli attacchi, che aumenta gradualmente di intensità e comincia poi a migrare in altre parti degli arti (migrazione distale), seguito dalla comparsa dell'eritema. Sono sintomi comuni un dolore addominale diffuso accompagnato da nausea e vomito. L'inflammatione della congiuntiva e/o gonfiore periorbitale sono abbastanza caratteristici della TRAPS, sebbene questi sintomi possono essere osservati anche in altre malattie come l'allergia. Oltre a questi segni tipici, la TRAPS si può presentare in maniera differente con attacchi più brevi o più lunghi. Può essere presente anche dolore al torace dovuto all'inflammatione della pleura e/o del pericardio.

Alcuni pazienti, specie nell'età adulta, possono presentare un andamento più subdolo e cronicizzante. In questo caso i sintomi tipici della malattia, come i dolori addominali, i dolori agli arti e le manifestazioni oculari si possono presentare in modo fluttuante anche senza febbre. In questo caso gli esami di laboratorio dimostrano una persistente, anche se moderata, elevazione degli indici di inflammatione. L'amiloidosi è la complicazione più grave nella TRAPS e si osserva in circa il 15% dei pazienti. Tale complicità è dovuta alla deposizione nei tessuti di una proteina infiammatoria chiamata Siero Amiloide A. L'organo più colpito, almeno inizialmente, è il rene. I pazienti affetti iniziano a presentare negli esami delle urine una perdita di proteine. Tale complicità può portare all'insufficienza renale.

### **La malattia si presenta in modo uguale in tutti i pazienti?**

TRAPS varia da un paziente all'altro soprattutto per quanto riguarda la durata degli attacchi febbrili e dei periodi liberi da sintomi. Anche la combinazione dei sintomi principali nel corso degli attacchi può variare da un paziente all'altro. Queste differenze possono essere spiegate in parte da fattori genetici.

### **Come viene diagnosticata?**

Un medico esperto sospetta la TRAPS sulle basi dei sintomi clinici e della storia familiare. Le analisi del sangue sono necessarie per scoprire il livello d'inflammatione durante gli attacchi. La diagnosi si raggiunge solo tramite l'analisi genetica che ci fornisce la prova della mutazione.

Tra le altre malattie che presentano febbri ricorrenti, vi è la febbre mediterranea familiare e la sindrome da iperIgD. Bisogna comunque escludere anche le infezioni, alcune forme tumorali ed altre malattie reumatiche.

### **Quali sono gli esami di laboratorio da effettuare?**

1) Esami del sangue: gli esami ematici sono importanti nella diagnosi di deficit di mevalonato kinasi. Esami come la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C reattiva (PCR), la siero amiloide A (SAA), l'emocromo con formula leucocitaria e il dosaggio del fibrinogeno sono importanti nel corso degli episodi per valutare il grado di inflammatione.

Questi esami devono essere ripetuti in benessere per controllarne la normalizzazione dopo l'attacco acuto.

- 2) Esame delle urine: viene effettuato per valutare la presenza di proteine e globuli rossi. Durante gli episodi febbrili vi può essere un'alterazione temporanea dell'esame urine. I pazienti con amiloidosi presentano invece un'alterazione (presenza di proteine) permanente.
- 3) L'analisi molecolare del gene TNFR1 viene effettuata da laboratori specializzati di genetica per identificare eventuali mutazioni

### **Come si cura? Con quali farmaci?**

Ad oggi, non esistono trattamenti per prevenire o curare la malattia. Agenti non specifici anti-infiammatori aiutano a ridurre l'intensità dei sintomi durante gli attacchi. Un'alta dose di steroidi è spesso efficace, ma un uso continuato può portare a gravi effetti collaterali. L'inibizione specifica del TNF con un farmaco basato sull'unione di una porzione delle immunoglobuline umane con il recettore di tipo II per il TNF (Etanercept) si è dimostrata efficace nel prevenire l'insorgenza di nuovi episodi febbrili. Al contrario l'uso di anticorpi monoclonali contro il TNF (tipo Infliximab) è stato associato ad un peggioramento delle manifestazioni della malattia. Ultimamente in alcuni pazienti affetti da TRAPS è stata dimostrata l'efficacia del trattamento con gli inibitori dell'IL-1 (Anakinra).

### **Quali sono gli effetti collaterali della terapia?**

Questo dipende dal farmaco usato. I farmaci antinfiammatori non steroidei possono causare cefalea, ulcere gastriche e danno renale; i farmaci corticosteroidi e i biologici aumentano la suscettibilità alle infezioni. In aggiunta i farmaci corticosteroidi possono avere diversi altri effetti collaterali.

### **Quanto deve durare il trattamento?**

Visto il numero relativamente limitato di pazienti con TRAPS trattati con farmaci anti-TNF e IL-1 al momento non è ancora chiaro se questi farmaci possano essere dati al momento dell'attacco febbrile o in modo continuativo.

### **Esistono trattamenti non convenzionali o alternativi?**

Non vi è alcun dato scientifico che supporti l'uso di questi trattamenti nella TRAPS.

### **Che tipi di controlli periodici sono necessari?**

I pazienti sotto trattamento devono effettuare gli esami del sangue e delle urine almeno ogni due o tre mesi.

### **Quanto dura la malattia?**

La malattia dura tutta la vita, anche se con il tempo gli attacchi febbrili si possono ridurre di intensità. In tal caso la malattia può avere un andamento meno drammatico, ma più ondulante. Purtroppo questa evoluzione non previene la possibilità del possibile sviluppo dell'amiloidosi.

**E' possibile la completa risoluzione della malattia?**

No, perché si tratta di una malattia genetica.

**La vita di tutti i giorni****Quanto interferisce la malattia nella vita quotidiana del bambino e della famiglia?**

Frequentemente gli attacchi influiscono sulla normale vita familiare e possono interferire con il lavoro del paziente e/o dei genitori. C'è spesso un ritardo considerevole nella diagnosi che provoca ansietà nei genitori e, alcune volte, l'esecuzione di procedure mediche invasive non necessarie.

**Per quanto riguarda la scuola?**

Attacchi frequenti determinano numerose assenze a scuola. Con un trattamento efficace, questo problema si riduce molto. Gli insegnanti dovrebbero essere informati sulla malattia e su cosa fare in caso un episodio febbrile si presenti a scuola.

**Per quanto riguarda lo sport?**

Non vi è restrizione per lo sport. Tuttavia le frequenti assenze negli allenamenti e nelle competizioni possono influenzare lo svolgimento di attività sportiva a livello agonistico.

**Per quanto riguarda la dieta?**

Non vi è una dieta specifica.

**Può il clima influenzare il decorso della malattia?**

No, non può.

**I bambini possono essere vaccinati?**

Sì, i bambini possono e devono essere vaccinati, anche se questo può scatenare episodi di febbre.

**Per quanto riguarda l'attività sessuale, la gravidanza, i metodi contraccettivi?**

I pazienti con TRAPS hanno generalmente una normale vita sessuale. Tuttavia devono considerare la possibilità del 50% di trasmettere la malattia a ogni gravidanza.