



Sindrome di Blau/Sarcoidosi ad esordio precoce (EOS)

Che cos'è?

La sindrome di Blau è una malattia genetica. I pazienti affetti presentano rash cutaneo, artrite e uveite. Anche altri organi possono essere coinvolti e inoltre alla malattia può essere associata una febbre intermittente. Il termine “Sindrome di Blau” viene utilizzato per le forme familiari di malattia; le forme sporadiche sono conosciute con il termine “Sarcoidosi ad esordio precoce” (EOS).

Quanto è diffusa?

La frequenza di questa malattia è sconosciuta. E' una malattia molto rara che colpisce pazienti in giovanissima età (in genere prima dei 5 anni di età) e che peggiora se non curata. Dalla scoperta del gene responsabile, la malattia è stata diagnosticata più frequentemente, il che permette una migliore conoscenza della sua prevalenza e della sua storia naturale.

Quali sono le cause della malattia?

La sindrome di Blau è una malattia genetica. Il gene responsabile NOD2 (o CARD15) codifica per una proteina che gioca un ruolo importante nella risposta immuno-autoinfiammatoria. Se questo gene è mutato, come nella sindrome di Blau, la proteina non funziona correttamente e il paziente presenta uno stato di infiammazione cronica con formazione di granulomi in vari organi e tessuti del corpo. I granulomi sono formazioni di lunga durata di cellule infiammatorie e che possono intaccare la normale struttura e il funzionamento dei vari tessuti e organi.

E' ereditaria?

E' trasmessa con modalità autosomica dominante (il che significa che non è legata al sesso e che almeno un genitore deve avere sintomi della malattia). Questo tipo di trasmissione significa che per avere la sindrome di Blau basta che sia presente anche un solo un gene mutato trasmesso o dalla madre o dal padre. In EOS, la forma sporadica della malattia, la mutazione compare “de novo” nel paziente stesso ed entrambi i genitori sono sani. Se un paziente è portatore della mutazione a carico del gene sarà affetto. Se uno dei genitori ha la sindrome di Blau, la possibilità che il figlio/a abbia la malattia è del 50%.

Perché mio figlio ha questa malattia? Può essere prevenuta?

Il bambino soffre della malattia perché presenta almeno una mutazione del gene che determina la sindrome di Blau. Al momento la malattia non può essere prevenuta, ma i suoi sintomi possono essere curati.

E' contagiosa?

No, non lo è.

Quali sono i principali sintomi?

I sintomi clinici principali della malattia sono rappresentati dalla triade artrite, dermatite e uveite. Il sintomo iniziale comprende un tipico esantema (con piccole lesioni rotondeggianti che possono variare nel colore, da un rosa pallido a marrone) o intenso eritema. Durante il corso degli anni le eruzioni cutanee possono aumentare e diminuire ciclicamente.

L'artrite è la manifestazione più comune e generalmente compare nella prima decade di vita. All'esordio è presente un'importante tumefazione articolare in assenza di limitazione funzionale. Con il tempo si possono sviluppare limitazioni funzionali, deformità ed erosioni ossee.

L'uveite (infiammazione dell'iride) è la manifestazione più pericolosa, dal momento che è spesso associata a complicanze (cataratta, aumento della pressione intraoculare) e, se non trattata, può causare diminuzione della vista.

Inoltre infiammazioni granulomatose possono colpire molti altri organi, causando sintomi così come una compromissione funzionale polmonare o renale, aumento della pressione sanguigna e febbre persistente.

La malattia è la stessa in ogni bambino?

Non è la stessa in tutti i bambini. Inoltre il tipo e la gravità dei sintomi possono cambiare nel bambino stesso con la crescita. La malattia progredisce con il peggioramento dei sintomi se non trattata.

Come è diagnosticata?

Generalmente per la diagnosi della sindrome di Blau, viene seguito il seguente approccio:

a) Sospetto clinico: è possibile sospettare la sindrome di Blau quando un bambino presenta una combinazione di sintomi (articolari, cutanei, oculari) tipica triade clinica. Dovrebbe essere effettuata un'anamnesi dettagliata della storia familiare, dal momento in cui questa malattia è molto rara ed è trasmessa con modalità autosomica dominante.

b) Presenza di granulomi: per diagnosticare la sindrome di Blau/EOS, è fondamentale la presenza di granulomi tipici nei tessuti colpiti. I granulomi possono essere visti con una biopsia della cute lesionata o di un'articolazione infiammata. Altre cause di infiammazione granulomatosa (come per esempio la tubercolosi, l'immuno-deficienza e altre malattie infiammatorie come alcune vasculiti) possono essere escluse attraverso un esame clinico, un test cutaneo per la tubercolosi ed esami del sangue.

c) Analisi genetiche: negli ultimi due anni è stato possibile eseguire analisi genetiche per accertarsi della presenza di mutazioni, che si ritiene essere responsabili dello sviluppo della sindrome di Blau/EOS.

Qual è l'importanza degli esami?

a) Biopsia cutanea: una biopsia cutanea consiste nell'asportazione di un piccolo pezzo di cute ed è molto facile da eseguire. Se la biopsia mostra granulomi, la diagnosi della sindrome di Blau può essere posta dopo l'esclusione di tutte le altre malattie associate alla formazione di granulomi.

b) Esami del sangue: gli esami del sangue sono importanti per escludere altre malattie che possono essere associate a infiammazioni granulomatose (come ad esempio immunodeficienza e la malattia di Cronh). Sono importanti sia per vedere il grado di infiammazione sia per valutare il coinvolgimento di altri organi come fegato e reni.

c) Analisi genetiche: l'unico test che può confermare senza ambiguità la sindrome di Blau è un'analisi genetica che mostri la presenza di una mutazione nel gene NOD2.

Può essere curata o guarita?

Non si può guarita, ma può essere curata con farmaci che controllano l'infiammazione delle articolazioni, degli occhi e degli organi interessati.

Lo scopo del trattamento farmacologico è quello di controllare dei sintomi e bloccare la progressione della malattia.

Quali sono i trattamenti?

Al momento non si conosce quale sia il trattamento ottimale della sindrome di Blau/EOS. I problemi articolari possono spesso essere trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei e metotrexate. Metotrexate è conosciuto per la sua capacità di controllo dell'artrite in molti pazienti con artrite cronica idiopatica giovanile; la sua efficacia nella sindrome di Blau, può essere meno marcata.

L'uveite è molto difficile da controllare; terapie locali (steroidi topici), o infiltrazioni steroidee locali possono non essere sufficienti per molti pazienti. L'efficacia del metotrexate per controllare l'uveite non risulta sempre sufficiente e i pazienti possono aver bisogno di assumere corticosteroidi via orale per controllare la severa infiammazione oculare.

Nei pazienti con infiammazione difficilmente controllabile a carico di occhi e o articolazioni e nei pazienti con coinvolgimento di organi interni, l'uso dei farmaci biologici come gli inibitori del TNF- α (Infliximab, Adalimumab), può essere utile.

Quali sono gli effetti collaterali della terapia farmacologica?

I più frequenti effetti collaterali associati al metotrexate sono nausea e dolori addominali il giorno dell'assunzione. Gli esami del sangue servono per monitorare la funzionalità epatica e il numero di globuli bianchi. I cortico-steroidi possono essere associati ad effetti indesiderati come per esempio incremento ponderale, gonfiore del viso, acne e alterazioni di umore. Se gli steroidi sono assunti per un periodo prolungato, possono causare la riduzione della crescita e osteoporosi.

Gli inibitori di TNF- α sono farmaci di nuova concezione. Possono essere associati ad un aumento del rischio di infezioni, riattivazione della tubercolosi e a un possibile sviluppo di malattie neurologiche o altre malattie immuni. Il rischio potenziale di sviluppo di tumori è stato preso in considerazione; al momento non c'è evidenza statistica di un aumentato rischio di tumori con questi farmaci.

Quanto dura il trattamento?

Non ci sono al momento dati che permettano di stabilire una durata ottimale del trattamento. E' essenziale continuare a controllare l'infiammazione per prevenire il danno articolare, la perdita della vista o danni ad altri organi.

Esistono terapie complementari o non convenzionali?

No, non esistono.

Quali controlli regolari sono necessari?

I bambini dovrebbero essere seguiti regolarmente (almeno tre volte l'anno) dal reumatologo pediatrico per valutare lo stato del controllo della malattia e modificare, se necessario, il trattamento medico. E' anche importante effettuare visite regolari dall'oculista - con una frequenza che dipende dal grado di severità dell'infiammazione oculare. I bambini in trattamento dovrebbero effettuare esami del sangue e delle urine almeno due volte all'anno.

Quanto durerà la malattia?

Dura per tutta la vita. L'attività della malattia tuttavia può però variare nel tempo.

Qual è la prognosi a lungo termine della malattia?

Ci sono pochissimi dati riguardanti la prognosi nel lungo periodo. Alcuni bambini sono stati seguiti per più di 20 anni e hanno raggiunto una crescita normale, uno sviluppo psicomotorio normale e una buona qualità della vita con cure mediche adeguate.

È possibile guarire completamente?

No, perché è una malattia genetica. Comunque un buon follow-up medico e un buon trattamento possono dare alla maggioranza dei pazienti una buona qualità della vita. Ci sono differenze nella gravità e nella progressione della malattia tra i pazienti che soffrono di questa malattia. Al momento è impossibile prevedere il decorso della malattia per ciascun paziente.

La vita di tutti i giorni

Quanto è influenzata la vita quotidiana del bambino e della famiglia della malattia?

Il bambino e la sua famiglia possono avere diversi problemi prima che la malattia sia diagnosticata. Una volta che la malattia è stata diagnosticata, i genitori devono portare il bambino dal medico (reumatologo pediatrico e oculista) regolarmente per monitorare l'andamento della malattia e modificare se necessario la terapia.

La scuola?

L'artrite, i disturbi oculari e le visite dal dottore possono causare dei problemi per la frequenza scolastica. E' importante che gli insegnanti siano informati della malattia e dei suoi effetti sul bambino.

Sport?

Il paziente con sindrome di Blau può fare qualsiasi sport se la malattia è ben controllata.

La dieta?

Non esiste una dieta specifica.

Il clima può influenzare il decorso della malattia?

No.

Il bambino può essere vaccinato?

Il bambino può essere vaccinato tranne che con vaccini vivi attenuati anche se in trattamento con methotrexate e inibitori del TNF- α

Vita sessuale, gravidanza, contraccettivi?

I pazienti con la sindrome di Blau non hanno problemi di fertilità, ma il metotrexate è un farmaco teratogeno. Non ci sono dati certi riguardo l'uso degli inibitori del TNF in gravidanza e pertanto i pazienti devono interrompere il trattamento se hanno intenzione di instaurare una gravidanza.