



## **Febbre Mediterranea Familiare**

### **Cos'è?**

La febbre mediterranea familiare (FMF) è una malattia genetica. I pazienti affetti soffrono di ricorrenti attacchi di febbre, accompagnati da dolori addominali, al torace e/o alle articolazioni con gonfiore. Generalmente la malattia interessa persone originarie della zona del mediterraneo e del Medio Oriente, cioè Ebrei (specialmente Sefarditi), Turchi, Arabi e Armeni.

### **Quanto è diffusa?**

La frequenza della malattia nelle popolazioni a rischio è di circa 1-3 casi su 1.000. È rara in altre parti del mondo. Dopo la scoperta del gene, è stata però diagnosticata più frequentemente anche tra le popolazioni dove si pensava fosse molto rara, vedi gli italiani, i greci e gli americani. Gli attacchi di FMF, in approssimativamente il 90% dei pazienti, cominciano prima dei 20 anni. In più di metà di questi, la malattia si rivela nella prima decade di vita. La frequenza della malattia è più alta, anche se di poco, nei bambini rispetto alle bambine (13:10).

### **Quali sono le cause della malattia?**

FMF è una malattia genetica. Il gene responsabile si chiama MEFV (febbre mediterranea) e codifica una proteina che ha un ruolo nel naturale abbassamento dell'infiammazione. Se questo gene presenta una mutazione, come nella FMF, questo abbassamento non avviene nel modo giusto ed il paziente ha degli attacchi febbrili.

### **È ereditaria?**

Si eredita come malattia autosomica recessiva (non collegata al genere e nessun genitore mostra sintomi della malattia). Questo tipo di trasmissione significa che per avere FMF bisogna avere due copie mutate, una dalla madre e l'altra dal padre. Entrambi i genitori sono quindi portatori (un portatore ha solo una copia mutata ma non la malattia). La malattia nella famiglia estesa si riscontra di solito in un fratello, un cugino, uno zio o un parente alla lontana. Comunque, come si è visto in una piccola percentuale di casi, se uno dei genitori ha FMF e l'altro è portatore, c'è il 50% di possibilità che il figlio abbia la malattia.

### **Perché il mio bambino ha questa malattia? Può essere prevenuta?**

Il bambino è malato per i geni che causano la malattia. Circa un quarto dei pazienti hanno genitori che provengono dallo stesso albero familiare (discendenti dagli stessi antenati).

### **È contagiosa?**

No. Non lo è.

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

I sintomi principali della malattia sono febbre ricorrente, accompagnata da dolori addominali, al torace o alle articolazioni. I dolori addominali sono i più comuni, osservati in circa il 90% dei pazienti. Attacchi con dolori al torace si hanno nel 20-40% dei casi e con dolori articolari nel 50-60%.

Di solito i bambini si lamentano di dolore addominale ricorrente e febbre. Alcuni pazienti hanno altri tipi di disturbi, uno per volta o in combinazione.

Gli attacchi sono limitati a se stessi (nel senso che si risolvono senza trattamento) e durano da 1 a 4 giorni. I pazienti si rimettono completamente alla fine di un attacco e sono totalmente normali nell'intervallo. Qualche attacco può essere così doloroso che il paziente o la famiglia arrivano a chiedere l'aiuto di un medico. Attacchi addominali particolarmente gravi possono assomigliare all'appendicite acuta, per questo alcuni pazienti sono sottoposti ad interventi chirurgici assolutamente non necessari (appendicectomia).

Al contrario, alcuni attacchi, anche nello stesso paziente, sono così lievi da essere confusi con dolore addominale. Questa è una ragione per cui è difficile fare una diagnosi. Durante il dolore addominale, il bambino di solito è costipato, ma appena il dolore comincia a passare, compaiono delle feci molli.

Il bambino può avere febbre molto alta durante un attacco, o un lieve aumento della temperatura in un altro. Il dolore al torace è di solito unilaterale, ma può essere così forte da impedire al paziente di respirare a fondo, poi passa nel giro di pochi giorni. Di solito è interessata un'articolazione per volta (monoartrite), comunemente si tratta della caviglia o del ginocchio. Può arrivare ad essere così gonfia e dolorosa da non permettere al bambino di camminare. Circa un terzo di questi pazienti ha un eritema sull'articolazione interessata. Gli attacchi alle articolazioni possono durare più a lungo rispetto alle altre forme di attacco.

In circa il 5-10% dei casi, l'interessamento articolare può diventare cronico e causare cambiamenti irreversibili. Un eritema caratteristico della FMF è un eritema simile all'erisipela, osservato di solito nelle estremità più basse a livello delle articolazioni. Alcuni bambini si lamentano di dolori alle gambe.

Raramente sono presenti la pericardite ricorrente (infiammazione dello strato esterno del cuore), miosite (infiammazione muscolare), meningite e orchite (infiammazione testicolare). Alcune malattie caratterizzate dall'infiammazione dei vasi sanguigni (vasculiti), come la porpora di Henoch Schonlein e la poliarterite nodosa, sono più frequenti tra i bambini con FMF. In casi non curati, la complicanza più importante della FMF è lo sviluppo di amiloidosi. L'amiloide è una proteina speciale che si deposita su certi organi come i reni, l'intestino, la pelle, il cuore e causa una graduale perdita di funzionamento, specialmente dei reni. Non è specifica per la FMF e può complicare altre malattie infiammatorie croniche se non trattate nel modo giusto, vedi l'artrite reumatoide, l'artrite cronica giovanile o la tubercolosi.

I bambini che ricevono la giusta dose di colchicina (vedi la terapia farmacologica) sono al riparo dal rischio di sviluppare questa complicazione così pericolosa per la vita del bambino.

### **La malattia è la stessa in ogni bambino?**

Non è la stessa in ogni bambino. Inoltre, il tipo, la durata e la gravità degli attacchi possono essere diversi anche nello stesso bambino.

### **La malattia nei bambini è diversa da quella degli adulti?**

In generale la FMF dei bambini assomiglia a quella vista negli adulti. Alcune caratteristiche della malattia, come l'artrite (infiammazione delle articolazioni) e la miosite sono più comuni nell'infanzia e la loro frequenza diminuisce mano a mano che il paziente diventa grande. L'orchite specialmente è più caratteristica dei bambini che degli adulti. È importante l'età d'inizio della FMF. Il rischio di amiloidosi è più alto nei pazienti non curati con un inizio di malattia precoce.

### **Come è diagnosticata?**

Non esiste uno strumento specifico per la diagnosi di FMF. Generalmente si seguono i seguenti passi.

a) Sospetto clinico: è possibile considerare FMF solo dopo che il bambino ha avuto un minimo di tre attacchi. Dovrebbe essere considerata una storia dettagliata delle origine etniche e dei parenti con simili problemi o di insufficienza renale.

Si dovrebbe anche chiedere ai genitori una descrizione dettagliata degli attacchi precedenti.

b) Follow up: un bambino con sospetta FMF deve essere seguito attentamente prima che sia fatta una diagnosi definitiva. Durante questo periodo, se possibile il paziente dovrebbe essere visto durante un attacco con un esame fisico e degli esami del sangue per controllare l'eventuale presenza di infiammazione.

Generalmente questi esami diventano positivi durante un attacco per poi ritornare alla normalità o quasi, alla fine dell'attacco. Ci sono dei criteri di classificazione designati ad aiutare a riconoscere FMF che si possono usare a questo stadio della diagnosi. Non è sempre possibile vedere un bambino durante un attacco per svariate ragioni, allora si chiede ai genitori di scrivere un diario e descrivere cosa succede. Possono anche usare un laboratorio locale per gli esami del sangue.

c) Risposta al trattamento con la colchicina: ai bambini con risultati clinici e di laboratorio che fanno sospettare altamente FMF, si prescrive la colchicina per circa sei mesi per valutare la risposta. Se il paziente ha FMF, o non ci saranno attacchi, o il numero, la gravità e la durata degli attacchi saranno inferiore di quello previsto.

Solo dopo che i passi sopra menzionati sono stati completati, al paziente sarà diagnosticata FMF e gli sarà prescritta la colchicina a vita.

Visto che FMF colpisce diverse parti dell'organismo, sono coinvolti diversi specialisti nella diagnosi e nel trattamento: pediatri reumatologi e dell'adulto che si prendono cura dei bambini con reumatismi, nefrologi (specialisti del rene) e gastroenterologi.

d) Analisi genetica: negli ultimi due anni l'analisi genetica dei pazienti viene eseguita per rilevare l'eventuale presenza di mutazioni che si pensa siano responsabili per lo sviluppo di FMF.

L'analisi clinica di FMF è confermata se il paziente ha due mutazioni, una da ogni genitore. Comunque le mutazioni che sono state descritte finora si manifestano in circa il 70-80% dei pazienti con FMF. Ciò significa che ci sono pazienti con FMF senza mutazione e che in questi casi la diagnosi dipende da una valutazione clinica. L'analisi genetica non è sempre disponibile in tutti i centri di tutti i paesi.

La febbre e i dolori addominali sono disturbi comuni dell'infanzia. Per questo non è facile diagnosticare FMF anche nelle popolazioni ad alto rischio. Per riconoscerla ci vogliono circa due anni. Questo ritardo nella diagnosi è molto importante per l'alto rischio di amiloidosi in pazienti non curati adeguatamente.

Ci sono altre malattie che presentano attacchi ricorrenti di febbre e dolore articolare e addominale. La maggior parte di queste malattie sono anche genetiche e condividono alcune caratteristiche cliniche con FMF, ma ognuna ha le proprie caratteristiche cliniche e di laboratorio.

### **Qual è l'importanza degli esami?**

a) Esami del sangue: gli esami di laboratorio, come già detto, sono importanti per diagnosticare FMF. Esami come la velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), PCR, emocromo, fibrinogeno, devono essere eseguiti durante un attacco per verificare l'estensione dell'infiammazione.

Questi esami sono poi ripetuti quando il bambino non presenta sintomi per vedere se i risultati sono tornati alla normalità o quasi. In circa un terzo dei pazienti, gli esami tornano a livelli normali, nei rimanenti due terzi i livelli si abbassano significativamente, anche se sono sempre sopra il limite normale massimo.

Piccole quantità di sangue sono necessarie per l'analisi genetica. I bambini che sono sotto un trattamento a vita di colchicina devono eseguire esami del sangue e delle urine due volte all'anno per un controllo.

b) Esame delle urine: si analizza un campione di urine per l'eventuale presenza di proteine e di globuli rossi. Durante gli attacchi febbrili ci possono essere dei cambiamenti temporanei. Nei pazienti con amiloidosi persisterà la presenza di proteine nelle urine e il medico farà più esami per appurare il rischio di amiloidosi.

c) Biopsia renale o rettale: la biopsia rettale è il prelievo di un piccolo frammento di tessuto dal retto. È molto facile da eseguire; se la biopsia rettale non mostra la presenza di amiloidosi allora è necessaria una biopsia renale per confermare la diagnosi. Per la biopsia renale il bambino deve passare una notte in ospedale. I tessuti presi con la biopsia sono colorati e poi esaminati con il microscopio per rilevare depositi di amiloide.

### **Può essere trattata/curata?**

Non si può guarire dalla FMF, ma la malattia può essere trattata con l'assunzione della colchicina per tutta la vita. In questo modo si riesce a prevenire futuri attacchi e lo sviluppo dell'amiloidosi.

### **Quali sono i trattamenti?**

Il trattamento delle FMF è semplice, economico e senza effetti collaterali maggiori. Oggi la colchicina è la sola medicina che è usata nel trattamento della FMF. Dopo che la diagnosi è stata fatta, il bambino deve continuare la terapia per tutta la vita. Se presi in tempo gli attacchi scompaiono nel 60% dei casi, una risposta parziale si ottiene nel 30% dei casi ed è inefficace nel 5-10% dei pazienti.

Questo trattamento non solo controlla gli attacchi, ma elimina anche il rischio di amiloidosi. È importante che i dottori spieghino ai pazienti e ai genitori quanto sia importante prendere il farmaco ogni giorno alla dose prescritta. L'aderenza alla terapia è molto importante. Se si seguono queste istruzioni il bambino può vivere una vita normale. La dose non deve essere modificata dai genitori senza consultare il medico. La dose di colchicina non deve essere aumentata durante una riacutizzazione dell'attacco febbrile perché non dà nessun risultato. L'importante è prevenire gli attacchi usando la colchicina. Non ci sono interazioni importanti con altri farmaci.

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

Non è facile per i genitori accettare che il loro bambino debba prendere assumere una terapia per tutta la vita. Di solito sono preoccupati per i potenziali effetti collaterali della colchicina. È una medicina sicura con effetti collaterali minori che di solito spariscono con una riduzione della dose. L'effetto collaterale più frequente è la diarrea.

Alcuni bambini non riescono a tollerare la dose per la comparsa di scariche di feci liquide. In questi bambini, la dose dovrebbe essere diminuita fino a quando venga tollerata, per poi riportarla ai livelli normali con piccoli aumenti.

Altri effetti collaterali sono nausea, vomito e crampi addominali. In rari casi può causare debolezza muscolare. Il numero dei globuli rossi periferici (globuli bianchi e rossi, piastrine) alle volte può abbassarsi ma migliora immediatamente con un abbassamento della dose.

L'abbassamento nel numero di spermatozoi è un caso raro durante il trattamento. Le pazienti non devono smettere di prendere la colchicina durante la gravidanza o l'allattamento.

### **Quanto dura il trattamento?**

È un trattamento di prevenzione che dura per tutta la vita.

### **Terapie complementari/non convenzionali?**

Non esistono.

### **Quali controlli regolari sono necessari?**

I bambini sotto trattamento devono fare gli esami del sangue e delle urine almeno due volte l'anno.

### **Quanto durerà la malattia?**

Per tutta la vita.

### **Qual è l'evoluzione della malattia (prognosi)?**

Se trattata nel modo appropriato con l'assunzione della colchicina per tutta la vita, i bambini con FMF possono condurre una vita normale. Tuttavia se c'è un ritardo nella diagnosi, o mancanza di aderenza al trattamento, allora il rischio di sviluppare l'amiloidosi aumenta, e la prognosi non è più delle migliori. I bambini che sviluppano l'amiloidosi renale possono arrivare a richiedere un trapianto di rene.

Il ritardo nella crescita non è un grosso problema con FMF, anche se alcuni bambini in pubertà riprendono lo sviluppo solo dopo l'inizio del trattamento con la colchicina.

### **È possibile guarire completamente?**

No, perché è una malattia genetica. Il trattamento con la colchicina dà però al paziente la possibilità di vivere una vita normale, senza restrizioni o rischio di sviluppare l'amiloidosi.

### **La vita di tutti i giorni**

#### **La malattia quanto influenza la vita quotidiana del bambino e della famiglia?**

Il bambino e la sua famiglia devono affrontare i maggiori problemi prima che la malattia sia diagnosticata. Il bambino deve andare spesso in ospedale per i forti dolori addominali, al torace e i dolori articolari. Alcuni bambini sono anche operati per una diagnosi errata. Dopo che la diagnosi è stata fatta, bambino e genitori conducono una vita praticamente normale. Alcuni dimenticano persino che il loro bambino soffre di FMF. Questo può però essere pericoloso per la possibile negligenza nel seguire il trattamento.

Il solo problema è il peso psicologico di un trattamento a vita, che può però essere superato con dei programmi di educazione per paziente e genitori.

#### **Per quanto riguarda la scuola?**

Gli attacchi frequenti causano dei problemi per la frequenza scolastica. Tuttavia dopo che si inizia il trattamento con la colchicina, anche questo non è più un problema serio.

Gli insegnanti dovrebbero essere informati della malattia e del cosa fare nel caso in cui un attacco dovesse iniziare a scuola.

#### **Per quanto riguarda lo sport?**

Il paziente con FMF in terapia con la colchicina, può fare qualsiasi sport. Il solo problema può essere un'inflammatione articolare protratta che può causare una limitazione nei movimenti delle articolazioni colpite.

#### **È indicata una dieta particolare?**

No, non c'è una dieta specifica.

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

No.

**Il bambino può essere vaccinato?**

Sì, il bambino può essere vaccinato.

**Vita sessuale, gravidanza, contraccettivi?**

I pazienti con FMF hanno dei problemi di fertilità prima di cominciare il trattamento con la colchicina, dopo l'inizio del trattamento, il problema scompare. La colchicina deve essere presa anche durante la gravidanza.