



Deficit di Mevalonato Chinasi (MKD) (o Sindrome da Iper-IgD)

Che cos'è?

Il deficit di mevalonato chinasi è una malattia genetica. E' un errore congenito del metabolismo. I pazienti presentano ripetuti attacchi di febbre elevata associati a diversi sintomi. Tra questi troviamo la tumefazione dolorosa dei linfonodi (specialmente di quelli del collo), rash cutaneo, cefalea, faringodinia, afte orali, dolore addominale, vomito, diarrea, dolore e tumefazione articolare. I pazienti con forme più severe possono presentare già nell'infanzia episodi febbrili pericolosi per la vita, ritardo di sviluppo psico-motorio, disturbi della vista e danno renale. In molti pazienti affetti, una componente del sangue, l'immunoglobulina D (IgD) risulta elevata dando origine al termine "Sindrome da Iper-IgD".

Quanto è diffusa?

La malattia colpisce soggetti di tutte le etnie ma è più comune tra i tedeschi. La frequenza della malattia, anche in Germania, è molto bassa. Gli episodi febbrili insorgono, nella maggior parte dei casi, prima dei sei anni di vita, generalmente nella prima infanzia. Il deficit di Mevalonato-kinasi colpisce egualmente maschi e femmine.

Quali sono le cause della malattia?

Il deficit di mevalonato kinasi è un errore genetico del metabolismo. Il gene responsabile si chiama MVK. Ogni gene contiene le istruzioni per la formazione di una proteina specifica. MVK contiene le informazioni per la proteina mevalonato kinase. La Mevalonato kinase è un enzima, cioè una proteina che facilita una reazione chimica nell'organismo. Questa reazione trasforma il mevalonato a mevalonato fosfato.

Nei pazienti affetti da MKD entrambe le copie del gene MVK sono mutate portando a un'insufficiente attività dell'enzima mevalonato-kinasi. Ciò risulta nell'accumulo dell'acido mevalonico che appare nelle urine. Clinicamente, il risultato è una febbre ricorrente. Peggiora il danno al gene MVK, peggiore tende ad essere la malattia. Nonostante la causa sia genetica, gli episodi febbrili possono a volte essere provocati da vaccinazioni, infezioni virali o stress.

E' ereditaria?

Il deficit di Mevalonato kinasi è una malattia trasmessa in modo autosomico recessivo. Ciò significa che per essere affetto da deficit di Mevalonato kinasi il paziente deve essere portatore di due geni mutati, uno proveniente dalla madre e uno dal padre. Così entrambi i genitori risultano portatori (un portatore ha solo una copia del gene mutato ma non la malattia) piuttosto che malati. Per tale coppia di persone, il rischio di avere un altro figlio o figlia con il deficit di mevalonato kinasi è del 25%.

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

Il bambino ha la malattia perché ha una mutazione in entrambe le coppie del gene che produce la mevalonato kinasi. La malattia non può essere prevenuta. In famiglie con quadri gravi, la diagnosi prenatale può essere considerata.

E' contagiosa?

No, non lo è

Quali sono i sintomi principali?

Il sintomo principale è la febbre, che spesso inizia con brividi scuotenti. La febbre dura circa 3-6 giorni e ricorre a periodi irregolari (da settimane a mesi). Lo scoppio della febbre si accompagna a diversi sintomi. Questi possono includere la tumefazione dolorosa dei linfonodi (specialmente di quelli del collo), rash cutaneo, cefalea, faringodinia, afte orali, dolore addominale, vomito, diarrea, dolore e tumefazione articolare. I pazienti con forme più gravi possono presentare nell'infanzia episodi febbrili pericolosi per la vita, ritardo di sviluppo psico-motorio, disturbi della vista e danno renale.

La malattia è uguale in tutti i bambini?

La malattia non è uguale in tutti i bambini. Inoltre, le caratteristiche, la durata e la gravità degli attacchi possono essere differenti di volta in volta, anche nello stesso paziente.

La malattia è diversa tra bambini e adulti?

Quando i bambini crescono, gli attacchi febbrili tendono a ridursi di numero e intensità. Nonostante ciò, un residuo di attività di malattia può persistere nella maggior parte se non in tutti i pazienti affetti. Alcuni soggetti adulti sviluppano amiloidosi che è un danno ad un organo per un'anomala deposizione di proteine.

Come viene diagnosticata?

La diagnosi può essere sospettata con esami di laboratorio e confermata con l'indagine genetica.

Da un punto di vista chimico, l'aumento dell'acido mevalonico può essere riscontrato nelle urine. Laboratori specializzati possono anche misurare l'attività dell'enzima mevalonato-kinasi su sangue o su fibroblasto estratto dal sangue del paziente, dove può essere evidenziato un danno (mutazione) del gene MVK. Il dosaggio delle IgD sieriche non viene più considerato un test diagnostico per il deficit della mevalonato Kinasi.

Qual è l'importanza degli esami di laboratorio?

- 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

infiammazione. 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.

Può essere prevenuta o curata?

Ad oggi non esistono trattamenti per prevenire o curare la malattia.

Quali sono i trattamenti?

I trattamenti per il deficit di Mevalonato kinasi comprendono farmaci antinfiammatori non steroidei come l'indometacina, farmaci corticosteroidi come il prednisolone, statine come la simvastatina e farmaci biologici come Etanercept (Enbrel®) o Anakinra (Kineret®). Nessuno di questi farmaci sembra essere universalmente efficace ma tutti sembrano funzionare in alcuni pazienti. La prova della loro efficacia e sicurezza per il deficit di Mevalonato kinasi non è ancora stata dimostrata.

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.

Per quanto tempo dovrebbe durare il trattamento?

Non ci sono dati che supportino una terapia per la vita. Vista la naturale tendenza al miglioramento della sintomatologia con il passare degli anni, è probabilmente giustificato provare a interrompere la terapia nei pazienti in remissione.

E per quanto riguarda terapia non convenzionali o terapie complementari?

Non ci sono studi di terapie complementari efficaci.

Quali check-up periodici sono necessari?

I bambini trattati dovrebbero effettuare un controllo degli esami del sangue e delle urine almeno due volte l'anno.

Quanto durerà la malattia?

La malattia dura per tutta la vita anche se, con gli anni, la sintomatologia può diventare più lieve.

Qual è la prognosi a lungo termine (outcome predetto e andamento) della malattia?

Il deficit di mevalonato kinasi è una malattia che dura tutta la vita, anche se, con gli anni, la sintomatologia può diventare più lieve. Molto raramente i pazienti sviluppano un danno

d'organo, specialmente al rene per amiloidosi. I pazienti con malattia grave possono sviluppare un ritardo psicologico e cecità notturna.

E' possibile guarire completamente?

No, perché si tratta di una malattia genetica.

Vita di tutti i giorni

Quanto interferisce la malattia nella vita quotidiana del bambino e della famiglia?

Spesso 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 sul cosa fare in caso un episodio febbrile si dovesse presentare 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.

Esiste una dieta particolare?

Non vi è una dieta specifica.

Il clima può 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 il deficit di mevalonato kinasi non hanno problemi con l'attività sessuale e la gravidanza. Durante quest'ultima gli attacchi tendono a diminuire in frequenza. La possibilità di avere un partner portatore di mutazioni a carico del gene della mevalonato kinasi è estremamente bassa, ad eccezione di quando il partner proviene dalla stessa famiglia (consanguineità). Se il partner non è portatore di mutazioni, i figli non possono essere affetti da deficit di mevalonato kinasi.