



## **La sindrome PAPA (Artrite Piogenica, Pioderma gangrenoso e Acne)**

### **Che cos'è?**

L'acronimo PAPA significa Artrite Piogenica, Pioderma gangrenoso e Acne. Si tratta di una malattia determinata geneticamente. Tale sindrome si caratterizza per la seguente triade di sintomi: artrite ricorrente, una specie di ulcerazione cutanea, nota come pioderma gangrenoso ed un tipo di acne, conosciuta come acne cistica.

### **Quanto è diffusa?**

La Sindrome PAPA sembra essere molto rara. Ne sono state descritte veramente poche famiglie (meno di dieci). Tuttavia, la frequenza di tale malattia non è nota con esattezza e potrebbe essere sottostimata. Colpisce maschi e femmine in egual misura. Generalmente la malattia si manifesta durante l'infanzia.

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

La sindrome PAPA è una malattia su base genetica dovuta a mutazioni in un gene chiamato PSTPIP1. Tali mutazioni cambiano la funzione della proteina, che gioca un ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria.

### **E' ereditaria?**

La sindrome PAPA viene ereditata come malattia autosomica dominante. Questo significa che la trasmissione della malattia non è legata al sesso. Significa inoltre che un genitore presenta almeno alcuni tra i sintomi della malattia e che solitamente vi è più di un individuo affetto in una singola famiglia; si ritrovano soggetti affetti in ogni generazione. Se una persona affetta sta pianificando di avere un bambino, avrà il 50% di possibilità di avere un figlio con la sindrome PAPA.

### **Perché il mio bambino è malato? E' una malattia che si può prevenire?**

Il bambino ha ereditato la malattia da uno dei suoi genitori che è portatore della mutazione nel gene PSTPIP1. Il genitore portatore della mutazione può presentare o meno tutti i sintomi della malattia. La sindrome PAPA non può essere prevenuta, ma i sintomi possono essere trattati.

### **E' contagiosa?**

La sindrome PAPA non è contagiosa.

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

I più comuni sintomi della malattia sono l'artrite, il pioderma gangrenoso e l'acne cistica. Raramente sono presenti tutti e tre nello stesso paziente nello stesso momento. L'artrite si manifesta in genere precocemente nell'infanzia (primo episodio tra 1 e 10 anni di età): coinvolge generalmente una articolazione alla volta. L'articolazione interessata diventa tumefatta, dolente e rossa. Clinicamente ricorda un'artrite settica (artrite causata dalla presenza di batteri nell'articolazione). L'artrite della sindrome PAPA può causare danno della cartilagine articolare e dell'osso periarticolare.

Le grosse lesioni ulcerative cutanee, note come pioderma gangrenoso, generalmente esordiscono più tardivamente e coinvolgono gli arti inferiori. L'acne cistica solitamente esordisce durante l'adolescenza e può persistere nell'età adulta coinvolgendo il viso e il tronco.

### **La malattia è uguale in tutti i bambini?**

No, non è uguale in tutti i bambini. Un soggetto portatore della mutazione nel gene PSTPIP1 può non presentare tutti i sintomi della malattia o persino avere solo modesti sintomi (penetranza variabile). Inoltre i sintomi possono cambiare, generalmente migliorare, quando il bambino diventa più grande.

### **Come può essere diagnosticata?**

Sospetto clinico: si può prendere in considerazione la sindrome PAPA in un bambino che presenti ripetuti episodi di artrite infiammatoria dolente, che clinicamente ricordano l'artrite settica e non rispondono alla terapia antibiotica. L'artrite e le manifestazioni cutanee possono anche non presentarsi allo stesso tempo e possono non essere presenti in tutti i pazienti. Deve inoltre essere effettuata un'accurata anamnesi familiare: dal momento che si tratta di una malattia autosomica dominante, altri membri della famiglia devono presentare alcuni sintomi della malattia. I risultati degli esami di laboratorio (vedi sotto) possono supportare il sospetto clinico, ma non c'è nessun esame di laboratorio in grado di confermare la diagnosi.

Analisi genetiche: da cinque anni è possibile effettuare le analisi genetiche per accertare la presenza della mutazione nel gene PSTPIP1.

### **Qual è l'importanza delle analisi?**

Esami ematici: la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C reattiva (PCR) e l'emocromo sono generalmente alterati durante gli episodi di artrite, questi esami sono usati per dimostrare la presenza di un'infezione. Le loro alterazioni non sono però specifiche per la diagnosi di sindrome PAPA.

Analisi del liquido sinoviale: durante gli episodi di artrite viene solitamente effettuata la puntura dell'articolazione per ottenere liquido articolare (chiamato liquido sinoviale). Il liquido sinoviale dei pazienti con la sindrome PAPA è purulento (giallo e denso) e contiene un elevato numero di neutrofili, come nell'artrite settica. Tuttavia, non vengono ritrovati batteri nel liquido sinoviale dei pazienti con sindrome PAPA e le colture batteriche risultano negative.

Analisi genetiche: l'unico esame che permette di porre una diagnosi certa di sindrome PAPA è l'analisi genetica, che mostra la presenza di mutazioni nel gene PSTPIP1. Questa viene effettuata su piccole quantità di sangue.

### **Può essere trattata o curata?**

Dal momento che si tratta di una malattia genetica, non si può essere guarire dalla sindrome PAPA. Tuttavia, può essere trattata con farmaci che controllano l'infiammazione nelle articolazioni, prevenendo il danno articolare. Lo stesso vale per le manifestazioni cutanee, anche se la loro risposta alla terapia è lenta.

### **Quali sono le terapie?**

Il trattamento della sindrome PAPA è variabile, in quanto dipende dalle manifestazioni dominanti. Gli episodi di artrite generalmente rispondono piuttosto prontamente alla terapia steroidea per via orale o alla terapia steroidea per via intraarticolare. Può accadere però che la loro efficacia non sia soddisfacente e che gli episodi di artrite si presentino molto frequentemente, richiedendo terapie prolungate con corticosteroidi, con il rischio di effetti collaterali.

Il pioderma gangrenoso mostra una variabile risposta alla terapia steroidea orale e viene solitamente trattato con terapie immunosoppressive ed anti-infiammatorie topiche (creme). La risposta è tuttavia lenta e le lesioni possono essere dolenti.

Recentemente, in singoli casi, il trattamento con nuovi farmaci biologici che inibiscono l'IL-1 o il TNF si è dimostrato efficace per la cura del pioderma e per trattare e prevenire gli episodi di artrite. Data la rarità della malattia non sono disponibili studi controllati.

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

Il trattamento con corticosteroidi è associato ad aumento di peso, gonfiore del viso e cambiamenti dell'umore. Terapie a lungo termine con questi farmaci possono bloccare l'accrescimento e favorire l'osteoporosi.

### **Quanto deve durare la terapia?**

Il trattamento ha lo scopo di controllare la ricorrenza degli episodi di artrite o delle manifestazioni cutanee e generalmente non viene somministrato continuativamente.

### **Esistono terapie non convenzionali o complementari?**

Non vi sono dati pubblicati sull'efficacia di medicine complementari.

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

Gli individui affetti di solito stanno meglio con il passare degli anni e le manifestazioni della malattia possono scomparire. Tuttavia, questo non si verifica in tutti i pazienti.

**Qual è la prognosi a lungo termine (l'evoluzione prevista e l'outcome) della malattia?**

I sintomi tendono a ridursi con gli anni. Tuttavia, dato che la sindrome PAPA è una malattia molto rara, la prognosi a lungo termine non è conosciuta.

**Vita di tutti i giorni.**

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

Gli episodi acuti di artrite impongono limitazioni delle attività quotidiane. Tuttavia, se trattati in modo appropriato, rispondono piuttosto prontamente alla terapia. Il pioderma gangrenoso può essere dolente e risponde lentamente alla terapia.