



## **Periodični vročinski sindrom povezan z receptorjem za TNF (TRAPS) ali Familiarna hibernijska vročica**

### **Kaj je to?**

TRAPS je vnetna bolezen za katero so značilni ponavljajoči napadi visoke temperature, ki običajno trajajo 2- 3 tedne. V napadih povišano temperaturo spremljajo prebavne težave (trebušna bolečina, bruhanje, driska), boleč rdeč kožni izpuščaj, bolečina v mišicah in oteklina očesnih vek. V kasni fazi bolezni lahko zaradi hude proteinurije (izločanje beljakovin preko ledvic) pride do okvare ledvic. Podobni primeri se lahko pojavljajo v isti družini.

### **Kako pogosta je ta bolezen?**

TRAPS je redka bolezen, ki je bila potrjena pri manj kot 200 bolnikih, vendar natančne pogostnosti bolezni še ne poznamo. Bolezen prizadene enako pogosto dečke in deklice in se običajno začne v kasnem otroštvu ali pri mladih odraslih.

Prve primere bolezni so opisali pri bolnikih z Irsko-Škotskimi predniki, kasneje pa so bolezen opisali tudi pri ostalih populacijah: Francozih, Italijanih, Sefardicnih in Aškenazi Židih, Armencih, Arabcih in Kabilijcih iz Magreba.

Letni časi in podnebne razmere ne vplivajo na potek bolezni, ki se pojavlja z nepričakovanimi zagoni tekom celega življenja.

### **Kaj je vzrok bolezni?**

TRAPS nastane zaradi podedovane spremembe v beljakovini (Tumor Nekroze Faktor Receptor I-TNFR I), ki povzroči prekomerno izražanje bolnikovega akutnega vnetnega odgovora. TNFRI je eden od celičnih receptorjev specifičen za močno vnetno cirkulirajočo molekulo imenovano tumor nekroze faktor (TNF). Direktna povezava med strukturno in funkcionalno spremembo TNFRI proteina in močnim ponavljajočim vnetnim stanjem, značilnim za TRAPS, še ni popolnoma pojasnjena. Napad lahko sprožijo okužbe, poškodbe in psihični stres.

### **Ali je bolezen dedna?**

TRAPS je bolezen z dominantnim dedovanjem, kar pomeni, da je lahko v eni družini prizadetih več članov različnih generacij.

### **Zakaj je moj otrok dobil to bolezen? Ali lahko bolezen preprečimo?**

Otrok bolezen podeduje od enega izmed staršev, ki je nosilec mutiranega gena za receptor za TNF. Druga možnost je, da je pri otroku prišlo do "de novo" mutacije.

Oseba, ki je nosilec mutiranega gena, ima lahko klinične znake TRAPS ali pa tudi ne. Bolezni ne moremo preprečiti.

### **Ali je bolezen nalezljiva?**

TRAPS ni infekcijska bolezen in se razvije samo pri osebah z genetsko okvaro.

### **Kakšni so glavni simptomi?**

Glavni simptomi so ponavljajoči napadi povišane telesne temperature, ki trajajo 2 ali 3 tedne in so povezani z mrzlico in mišično bolečino v trupu in zgornjih udih. Značilen je rdeč in boleč izpuščaj na mestih vnetja v koži in mišicah.

Večina bolnikov na začetku napada navaja občutek "globoke", krčevite bolečine v mišicah, ki kasneje postane močnejša in se seli na končne dele udov, hkrati pa se pojavijo kožni izpuščaji. Pogosto je pridružena difuzna bolečina v trebuhu, slabost in bruhanje. Za TRAPS je značilno tudi vnetje očesne veznice in oteklina vek, podobno kot pri alergiji.

Poleg teh značilnih znakov je lahko potek TRAPS tudi drugačen, z različno dolgim trajanjem napadov. Zaradi vnetja pljučne mreže in/ali osrčnika se lahko pojavi bolečina v prsnem košu. Nekateri bolniki, posebno v odrasli dobi, imajo lahko spremenljiv in sub-kronični potek bolezni za katerega so značilni zagoni bolezni s trebušnimi bolečinami, bolečinami v sklepih in mišicah, spremembami na očeh z ali brez vročine in s perzistentno povišanimi laboratorijskimi vnetnimi kazalci.

Amiloidoza je najresnejši dolgoročni zaplet TRAPS, ki se razvije pri 14% bolnikov in je posledica odlaganja serumskega amiloida A v tkivih. Serumski amiloid A nastane med vnetjem. Odlaganje amiloida A v ledvicah lahko vodi v izgubo velike količine beljakovin z urinom in povzroči končno ledvično odpoved.

### **Ali bolezen poteka enako pri vseh otrocih?**

TRAPS poteka različno predvsem glede trajanja napadov in trajanja vmesnih obdobj, ko je otrok brez znakov bolezni. Prav tako je raznolika prisotnost glavnih simptomov. Razlike v poteku lahko deloma pojasnimo z genetskimi dejavniki.

### **Kako postavimo diagnozo bolezni?**

Izkušen zdravnik posumi na TRAPS na osnovi kliničnih simptomov in družinske anamneze.

Z različnimi laboratorijskimi preiskavami lahko spremljamo vnetni odgovor v času napadov. Diagnozo potrdimo z genetsko analizo, pri kateri iščemo prisotnost mutacije.

Diferencialno diagnostično moramo upoštevati predvsem ostala stanja s ponavljajočimi vročinami, predvsem okužbe, maligne bolezni in druge vnetne kronične bolezni vključno z drugimi avtoinflamatornimi boleznimi kot je familiarna Mediteranska vročica in pomanjkanje mevalonske kinaze.

### **Katere preiskave so potrebne?**

krvni testi: pomembno prispevajo pri postavitvi diagnoze. Med vročinskim napadom določamo sedimentacijo eritrocitov (ESR), C-reaktivni protein (CRP), serumski amiloid-A-protein (SAA), hemogram in fibrinogen, ki so povišani in kažejo stopnjo vnetja.

Preiskave ponovimo, ko vročinski napad mine in ko otrok nima več simptomov in znakov bolezni. Izven vročinskega napada so rezultati testov spet normalni ali skoraj normalni.

b) urin: v urinskem vzorcu določamo prisotnost beljakovin in rdečih krvničk. V vročinskih napadih so lahko prisotne prehodne spremembe. Bolniki, pri katerih se je razvila amiloidoza, imajo konstantno povišane vrednosti beljakovin v urinu.

c) molekularna analiza TNFR1 gena se izvaja v specializiranih genetskih laboratorijih

### **Kako zdravimo to bolezen?**

Trenutno ne poznamo zdravila, s katerim bi bolezen preprečili ali pozdravili. Z nesteroidnimi antirevmatiki lahko umirimo simptome v času napadov. Visoki odmerki kortikosteroidov so učinkovito zdravilo, vendar pri dolgotrajni uporabi povzročajo številne stranske učinke. Specifična blokada TNF s tip II TNF receptor- imunoglobulin fuzijsko molekulo (Etanercept®) je uspešna pri nekaterih bolnikih in prepreči napade vročine. Nasprotno pa je uporaba monoklonalnega protitelesa proti TNF privedla do ponovnega zagona bolezni. Pred kratkim so poročali o dobrem uspehu zdravljenja s blokatorjem interleukina 1 (IL-1) anakinro pri nekaterih otrocih s TRAPS.

### **Kakšni so stranski učinki zdravljenja?**

Stranski učinki so odvisni od zdravila, ki se uporablja. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzročijo glavobole, razjedo na želodcu in okvaro ledvic, kortikosteroidi in biološka zdravila pa

povečujejo dovzetnost za okužbe. Kortikosteroidi lahko povzročijo tudi vrsto drugih neželenih učinkov.

### **Kako dolgo traja zdravljenje?**

Ni še popolnoma jasno ali je potrebno zdravljenje s anti-TNF receptorjem ali anti-IL 1 blokatorjem kontinuirano ali le v času napada.

### **Kaj pa alternativno/ komplementarno zdravljenje?**

Trenutno ni objavljenih podatkov o učinkovitih komplementarnih metodah.

### **Kako pogosto je potrebno slediti laboratorijske izvide?**

Kontrola krvnih izvidov in urina je pri otrocih, ki prejemajo zdravila, potrebna vsake 2-3 mesece.

### **Kako dolgo traja bolezen?**

Bolezen traja celo življenje. Z leti so simptomi in znaki bolezní blažji kar pa ne prepreči razvoja amiloidoze.

### **Ali je možna popolna ozdravitev?**

Ne, ker gre za genetsko bolezen.

### **Vsakodnevno življenje**

#### **Kako bolezen vpliva na vsakodnevno življenje otroka in družine?**

Pogosti napadi lahko prekinejo normalno družinsko življenje in vplivajo na delo staršev in bolnika. Pogosto je pravilna diagnoza postavljena s precejšnjo zamudo, kar lahko povzroči dodatno zaskrbljenost staršev in včasih nepotrebne medicinske posege.

#### **Kaj pa šola?**

Pogosti napadi povzročijo večji izostanek iz šole. Z učinkovito terapijo se lahko ta problem zmanjša. Učitelji morajo biti seznanjeni s boleznijo in morajo vedeti, kaj je treba narediti v primeru, če se napad začne v šoli.

#### **Kaj pa športna aktivnost?**

Pri športu ni posebnih omejitev. Izostanki na treningih in tekmah lahko otežijo sodelovanje v skupinskih športih.

#### **Kaj pa dieta?**

Ni specifične diete.

#### **Lahko klima vpliva na bolezen?**

Ne.

#### **Je lahko otrok cepljen proti nalezljivim boleznim?**

Da, cepljenje se svetuje, čeprav je možno, da sproži vročinski napad.

#### **Kaj pa spolno življenje, nosečnost in kontracepcija?**

Pacienti imajo lahko normalne spolne odnose in svoje otroke. Bolniki se morajo zavedati, da obstaja 50% verjetnost, da bo njihov otrok dobil bolezen.