www.printo.it/pediatric-rheumatology/CH_IT/intro

Sindrome di Blau/Sarcoidosi Giovanile

Versione 2016

1. CHE COS'È LA SINDROME DI BLAU/SARCOIDOSI GIOVANILE

1.1 Che cos'è?

La sindrome di Blau è una malattia genetica. I pazienti affetti presentano rash cutaneo, artrite e uveite. Possono essere interessati anche altri organi e si può avere febbre intermittente. La sindrome di Blau è il termine usato per le forme familiari della malattia ma si possono verificare anche forme sporadiche note come Sarcoidosi a esordio precoce (EOS).

1.2 È diffusa?

La frequenza non è nota. È una malattia molto rara che colpisce i pazienti nella prima infanzia (principalmente prima dei 5 anni di età) e peggiora se non trattata. A partire dalla scoperta del gene associato, è stata diagnosticata più frequentemente e ciò consentirà una stima migliore della sua diffusione e storia naturale.

1.3 Quali sono le cause della malattia?

La sindrome di Blau è una malattia genetica. Il gene responsabile è il NOD2 (sinonimo di CARD15), che codifica una proteina con un ruolo nella risposta immuno-infiammatoria. Se questo gene è mutato, come nella sindrome di Blau, la proteina non funziona correttamente e i pazienti presentano infiammazione cronica con formazione di granulomi nei vari tessuti e organi del corpo. I granulomi sono caratteristiche masse dalla lunga durata di cellule infiammatorie associate all'infiammazione e possono danneggiare la struttura normale e il

funzionamento dei vari tessuti e organi.

1.4 È ereditaria?

È ereditata come malattia autosomica dominante (questo significa che non è collegata al genere e almeno un genitore deve mostrare i sintomi della malattia). Questo tipo di trasmissione indica che per essere affetta da sindrome di Blau, una persona deve avere un solo gene mutato, ereditato dalla madre o dal padre. Nell'EOS, la forma sporadica della malattia, la mutazione si sviluppa nel paziente ed entrambi i genitori sono sani. Se un paziente è portatore del gene, soffrirà della malattia. Se uno dei genitori ha la sindrome di Blau, c'è il 50% di possibilità che suo figlio soffra della stessa malattia.

1.5 Perché mio figlio ha questa malattia? Si può prevenire?

Il bambino ha questa malattia perché è portatore della mutazione del gene che causa la sindrome di Blau. Attualmente, la malattia non può essere prevenuta ma i sintomi possono essere trattati.

1.6 È infettiva?

No.

1.7 Quali sono i sintomi principali?

I sintomi principali della malattia sono una triade clinica caratterizzata da artrite, dermatite e uveite. I sintomi iniziali comprendono un tipico esantema, con piccole lesioni tondeggianti (con colore variabile da rosa pallido a marrone chiaro) o eritema intenso. Nel corso degli anni, le manifestazioni cutanee possono aumentare e diminuire. L'artrite è la manifestazione più comune, a partire dal primo decennio di vita. Si presenta con tumefazioni alle articolazioni con mobilità preservata all'esordio. Con il tempo, si possono sviluppare limitazioni del movimento, deformità ed erosioni. L'uveite (infiammazione dell'iride) è la manifestazione più pericolosa, poiché è spesso associata a complicanze (cataratta, aumento della pressione intraoculare) e, se non trattata, può causare visione ridotta.
In aggiunta, l'infiammazione granulomatosa può influire su un ampio

spettro di altri organi, causando altri sintomi, così come ridotta funzionalità polmonare o renale, aumento della pressione del sangue o febbre ricorrente.

1.8 La malattia è uguale in tutti i bambini?

La malattia non è uguale in tutti i bambini. Inoltre, il tipo e la gravità dei sintomi possono cambiare man mano che il bambino cresce. Se non trattata, la malattia progredisce e i sintomi si evolvono di conseguenza.

2. DIAGNOSI E TERAPIA

2.1 Come viene diagnosticata?

Per la diagnosi della sindrome di Blau in genere si segue il seguente approccio:
a) Sospetto clinico: È importante considerare la sindrome di Blau quando un bambino presenta una combinazione di sintomi (articolazioni, cute, occhi) oltre alla tipica triade clinica. Deve essere considerata un'indagine dettagliata dell'anamnesi familiare, poiché questa malattia è molto rara ed ereditata secondo la modalità autosomica dominante. b) Dimostrazione dei granulomi: per fare la diagnosi della sindrome di Blau/EOS, è essenziale la presenza dei tipici granulomi nel tessuto colpito. I granulomi possono essere visti tramite la biopsia di una lesione cutanea o di un'articolazione infiammata. Devono essere escluse altre cause di infiammazione granulomatosa (come la tubercolosi, l'immunodeficienza o altre malattie infiammatorie come alcune vasculiti) tramite esami clinici approfonditi, esami del sangue, imaging e altri test. c) Analisi genetica: nell'ultimo paio di anni, è stato possibile effettuare un'analisi genetica dei pazienti per accertare la presenza di mutazioni che si ritengono responsabili dello sviluppo della sindrome di Blau/EOS.

2.2 Gli esami sono importanti?

Biopsia cutanea: la biopsia cutanea comporta la rimozione di un piccolo pezzo di tessuto della pelle ed è molto facile da effettuare. Se la biopsia cutanea mostra la presenza di granulomi, viene fatta la diagnosi di sindrome di Blau dopo l'esclusione di tutte le altre malattie associate alla formazione di granulomi. Esame del sangue: gli esami del sangue sono importanti per escludere altre malattie che possono essere

associate all’infiammazione granulomatosa (come l’immunodeficienza o il morbo di Crohn). Sono importanti anche per valutare l’estensione dell’infiammazione e l’interessamento di altri organi (come i reni o il fegato). Test genetico: l’unico test che conferma inequivocabilmente la diagnosi della sindrome di Blau è un test genetico che mostra la presenza di una mutazione nel gene NOD2.

2.3 Può essere trattata o curata?

Non può essere curata ma può essere trattata con farmaci che controllano l’infiammazione alle articolazioni, agli occhi e ad altri organi coinvolti. Il trattamento farmaceutico mira a controllare i sintomi e arresta la progressione della malattia.

2.4 Quali sono i trattamenti?

Al momento, non ci sono prove sul trattamento ottimale per la sindrome di Blau/EOS. I problemi alle articolazioni spesso possono essere trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei e metotrexato. Il metotrexato è noto per la sua capacità di controllare l’artrite in molti bambini con artrite idiopatica giovanile; tuttavia, la sua efficacia nella sindrome di Blau potrebbe essere meno marcata. L’uveite è molto difficile da controllare; per molti pazienti le terapie locali (gocce oculari di steroidi o iniezioni locali di steroidi) potrebbero non essere sufficienti. L’efficacia del metotrexato per controllare l’uveite non è sempre sufficiente e i pazienti hanno bisogno di assumere corticosteroidi orali per controllare infiammazioni oculari gravi.
Nei pazienti con infiammazioni degli occhi e/o delle articolazioni difficili da controllare e nei pazienti con interessamento degli organi interni, può essere efficace l’uso di farmaci biologici come gli inibitori di TNF-α (infliximab, adalimumab).

2.5 Quali sono gli effetti collaterali della terapia farmacologica?

Gli effetti collaterali più frequenti rilevati con il metotrexato sono nausea e dolore addominale nel giorno di assunzione. Sono necessari periodici esami del sangue per monitorare la funzionalità renale e il numero di globuli bianchi. I corticosteroidi sono associati a possibili effetti collaterali come aumento di peso, gonfiore al viso e sbalzi d’umore. Se gli steroidi vengono prescritti per un periodo prolungato,

possono causare problemi di crescita, osteoporosi, ipertensione arteriosa e diabete.
Gli inibitori del TNF-α sono farmaci recenti; possono essere associati a un maggior rischio di infezione, attivazione di tubercolosi e possibile sviluppo di malattie neurologiche o altre malattie immunitarie. È stato discusso un rischio potenziale di sviluppo di malignità ma, al momento, non ci sono dati statistici che dimostrino un maggior rischio di malignità associato a questi farmaci.

2.6 Quanto deve durare il trattamento?

Attualmente non esistono dati a supporto di una durata ottimale del trattamento. È essenziale controllare l'infiammazione per prevenire danni alle articolazioni, perdita della vista o danni ad altri organi.

2.7 Quali sono le terapie complementari o non convenzionali?

Non ci sono prove in merito a questo tipo di terapia per la sindrome di Blau/EOS.

2.8 Che tipo di check-up periodici è necessario effettuare?

I bambini devono essere visitati regolarmente (almeno 3 volte all'anno) dal reumatologo pediatrico per monitorare il controllo della malattia e adeguare il trattamento medico. È anche importante fare visite regolari con l'oftalmologo, a una frequenza che dipende dalla gravità e dall'evoluzione dell'infiammazione degli occhi. I bambini trattati devono effettuare esami del sangue e delle urine almeno due volte all'anno.

2.9 Quanto dura la malattia?

È una malattia che dura tutta la vita. Tuttavia, l'attività della malattia può essere fluttuante nel tempo.

2.10 Qual è la prognosi a lungo termine della malattia (esito clinico e decorso previsti)?

I dati disponibili sulla prognosi a lungo termine sono limitati. Alcuni bambini sono stati seguiti per più di 20 anni e hanno raggiunto una

crescita quasi normale, un normale sviluppo psicomotorio e una buona qualità della vita grazie a un trattamento medico ben regolato.

2.11 È possibile guarire completamente?

No, perché è una malattia genetica. Tuttavia, un buon follow-up medico e un buon trattamento consentiranno alla maggior parte dei pazienti di avere una buona qualità della vita. Vi sono differenze nella gravità della progressione della malattia tra i pazienti con sindrome di Blau; al momento, è impossibile prevedere il decorso della malattia per i singoli pazienti.

3. VITA QUOTIDIANA

3.1 In che modo la malattia influisce sulla vita quotidiana del bambino e della famiglia?

Il bambino e la famiglia potrebbero avere diversi problemi prima che la malattia venga diagnosticata. Una volta fatta la diagnosi, il bambino dovrà farsi visitare regolarmente dai medici (un reumatologo pediatrico e un oftalmologo) per monitorare l'attività della malattia e adeguare il trattamento medico. I bambini con malattia articolare complicata potrebbero aver bisogno di fare fisioterapia.

3.2 Si può andare a scuola?

Il decorso cronico della malattia può interferire con la frequenza e gli esiti scolastici. Un buon controllo della malattia è essenziale per consentire la frequenza della scuola. Può essere utile informare la scuola sulla malattia, in particolare per fornire consigli su cosa fare in caso di sintomi.

3.3 Si può fare sport?

I pazienti con sindrome di Blau devono essere incoraggiati a fare sport; le limitazioni dipenderanno dal controllo dell'attività della malattia.

3.4 Che dieta bisogna seguire?

Non è prevista una dieta specifica. Tuttavia, i bambini che assumono corticosteroidi devono evitare cibi troppo dolci o salati.

3.5 Il clima può influenzare il decorso della malattia?

No.

3.6 Il bambino può essere vaccinato?

Il bambino può essere vaccinato, a eccezione dei vaccini vivi nel corso del trattamento con corticosteroidi, metotrexato o inibitori TNF-α.

3.7 In che modo la malattia influisce su vita sessuale, gravidanza e contraccezione?

I pazienti con sindrome di Blau non hanno problemi di fertilità dovuti alla malattia. Se sono trattati con metotrexato, deve essere usato un metodo adeguato di contraccezione, poiché il farmaco potrebbe avere effetti collaterali sul feto. Non esistono dati di sicurezza sugli inibitori TNF-α e la gravidanza, quindi, quando intendono iniziare una gravidanza, le pazienti devono interromperne l’uso. Come regola generale, è meglio programmare una gravidanza e adeguare il trattamento in anticipo, nonché proporre un follow-up adatto alla malattia.