https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/IT/intro

Febbre Mediterranea Familiare

Versione 2016

1. CHE COS'È LA FMF

1.1 Che cos'è?

La Febbre Mediterranea Familiare (FMF) è una malattia trasmessa geneticamente. I pazienti soffrono di attacchi ricorrenti di febbre, accompagnati da dolore addominale o toracico o dolore e gonfiore articolare. La malattia in genere colpisce le popolazioni di origine mediorientale e mediterranea, in particolare ebrei (soprattutto sefarditi), turchi, arabi e armeni.

1.2 Quanto è comune?

La frequenza di questa malattia nelle popolazioni ad alto rischio è di circa uno su 1000, mentre è rara negli altri gruppi etnici. Tuttavia, dopo la scoperta del gene associato, è stata diagnosticata più spesso anche tra le popolazioni in cui si pensava fosse molto rara, come gli italiani, i greci e gli americani.
Gli attacchi di FMF iniziano prima dei 20 anni di età in circa il 90% dei pazienti. In più della metà dei pazienti, la malattia compare nel primo decennio di vita. I maschi sono leggermente più colpiti delle femmine (1,3:1).

1.3 Quali sono le cause della malattia?

La FMF è una malattia genetica. Il gene responsabile è il MEFV che regolamenta una proteina che svolge un ruolo nella risoluzione naturale dell'infiammazione. Se questo gene ha una mutazione, come nella FMF, questa regolazione non funziona adeguatamente e i pazienti hanno

attacchi di febbre.

1.4 È ereditaria?

È principalmente ereditata come malattia autosomica recessiva, il che significa che i genitori di solito non mostrano i sintomi della malattia. Questo tipo di trasmissione prevede che per avere la FMF una persona abbia entrambe le copie del gene MEFV mutate (una ereditata dalla madre e l'altra dal padre); quindi, entrambi i genitori sono portatori (un portatore ha solo una copia del gene mutato ma non la malattia). Se la malattia è presente in più soggetti della stessa famiglia, il rischio che si presenti in un fratello, un cugino, uno zio o un parente lontano è aumentato. Tuttavia, come dimostrato in una piccola percentuale di casi, se un genitore ha la FMF e l'altro è un portatore, esiste il 50% di possibilità che il loro bambino abbia la malattia. Nella minoranza dei pazienti, una o perfino entrambe le copie del gene possono essere normali.

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

Il vostro bambino ha questa malattia perché è portatore dei geni mutati che causano la FMF.

1.6 È infettiva?

No.

1.7 Quali sono i sintomi principali?

I sintomi principali della malattia sono febbre ricorrente accompagnata da dolore addominale, toracico e articolare. Gli attacchi con dolore addominale sono i più comuni e sono riportati nel 90% dei pazienti; quelli con dolore toracico si verificano nel 20-40% e quelli con dolore articolare nel 50-60%.

Di solito i bambini presentano attacchi caratterizzati da febbre e dolore addominale. Alcuni pazienti possono avere insieme alla febbre la ricorrenza di un solo sintomo doloroso o di più sintomi in combinazione. Questi attacchi si autolimitano (passano senza trattamento) e durano da uno a quattro giorni, successivamente i pazienti si rimettono

completamente e presentano benessere tra un episodio e l’altro. A volte le crisi dolorose sono così intense che il paziente o la famiglia ricorrono all’aiuto del medico. Gli attacchi addominali severi possono mimare l’appendicite acuta e quindi alcuni pazienti potrebbero essere sottoposti a interventi chirurgici non necessari, come l’appendicectomia.
Talvolta alcuni attacchi e anche nello stesso paziente, possono essere tanto lievi da essere confusi con un banale mal di pancia. Questo è uno dei motivi per cui è difficile riconoscere i pazienti con FMF. Durante l’episodio, il bambino di solito è costipato, ma man mano che il dolore addominale aumenta, compaiono feci più morbide.
Il bambino può avere febbre molto alta, durante un episodio e un lieve aumento della temperatura in un altro. Il dolore al torace di solito colpisce solo un lato e può essere così intenso da non consentire al paziente di compiere respiri profondi. Si risolve in pochi giorni.
Di solito, è colpita solo un’articolazione alla volta (monoartrite). Generalmente si tratta di una caviglia o un ginocchio che possono essere talmente gonfi e dolenti da non consentire di camminare. In circa un terzo dei pazienti, si presenta una reazione cutanea rossastra sull’articolazione coinvolta. Gli attacchi alle articolazioni possono durare di più rispetto alle altre forme di attacco e possono essere necessari da quattro giorni a due settimane prima che il dolore si risolva completamente. In alcuni bambini, l’unico sintomo della malattia può essere il dolore e il gonfiore articolare ricorrente, che può essere confuso con la malattia reumatica o con l’artrite idiopatica giovanile.
In circa il 5-10% dei casi l’interessamento articolare diventa cronico e può determinare danni alle articolazioni.
In alcuni casi, si manifesta un caratteristico eritema (eruzione cutanea) della FMF detto "erisipela-like", che di solito si osserva sulle estremità degli arti inferiori, vicino alle articolazioni. Alcuni bambini possono lamentare dolore diffuso alle gambe.
Raramente gli attacchi si presentano con pericardite (infiammazione dello strato esterno del cuore), miosite (infiammazione muscolare), meningite (infiammazione della membrana che circonda il cervello e il midollo spinale) e orchite (infiammazione che interessa i testicoli) ricorrente.

1.8 Quali sono le possibili complicanze?

Alcune malattie caratterizzate dall’infiammazione dei vasi sanguigni

(vasculite) sono più frequenti tra i bambini con FMF, come la porpora di Schönlein-Henoch e la poliarterite nodosa. La complicanza più grave della FMF nei casi non trattati è lo sviluppo di amiloidosi. L'amiloide è una proteina che si deposita in alcuni organi, come reni, intestino, pelle e cuore e causa una perdita graduale delle funzioni, soprattutto dei reni. Non è specifica della FMF e può complicare altre malattie infiammatorie croniche non trattate adeguatamente. Le proteine presenti nelle urine possono essere un indizio per la diagnosi. La presenza di amiloide nell'intestino o nei reni è una conferma diagnostica. I bambini che ricevono una dose adeguata di colchicina (vedere terapia farmacologica) sono al sicuro dal rischio di sviluppare questa complicanza potenzialmente mortale.

1.9 La malattia è uguale in tutti i bambini?

La malattia non è uguale in tutti i bambini. Inoltre, il tipo, la durata e la gravità degli attacchi possono essere diversi ogni volta, anche nello stesso bambino.

1.10 La malattia nei bambini è diversa da quella negli adulti?

In generale, la FMF nei bambini è simile a quella negli adulti. Tuttavia, alcune caratteristiche della malattia, come l'artrite (infiammazione delle articolazioni) e la miosite, sono più comuni nei bambini. La frequenza degli attacchi di solito diminuisce man mano che il paziente diventa più grande. L'orchite viene individuata più spesso nei maschi più piccoli che negli uomini adulti. Il rischio di amiloidosi è maggiore tra i pazienti non trattati con esordio precoce della malattia.

2. DIAGNOSI E TRATTAMENTO

2.1 Come viene diagnosticata?

In genere si segue il seguente approccio:

Sospetto clinico: È possibile considerare la FMF solo dopo che il bambino ha un minimo di tre attacchi. Deve essere valutata l'anamnesi dettagliata, background etnico, così come la presenza di parenti con problemi simili o con insufficienza renale.

I genitori devono fornire una descrizione dettagliata degli attacchi precedenti.

Follow-up: Il bambino con sospetta FMF deve essere monitorato attentamente prima di poter fare una diagnosi definitiva. Durante questo periodo di follow-up, se possibile, il paziente deve essere esaminato durante un attacco per una valutazione clinica approfondita e per eseguire esami del sangue volti a valutare gli indici di infiammazione. In genere, questi esami sono alterati durante un attacco e tornano alla normalità o quasi normali alla risoluzione del quadro clinico. Devono essere valutati i criteri di classificazione in modo da poter riconoscere la FMF. Per diversi motivi, non è sempre possibile osservare un bambino durante un attacco. Quindi, i genitori devono tenere un diario e descrivere cosa succede. Possono anche usare un laboratorio locale per gli esami del sangue.

Risposta al trattamento con colchicina: ai bambini con quadro clinico e di laboratorio che rende la diagnosi di FMF molto probabile viene somministrata la colchicina per circa sei mesi dopodiché i sintomi vengono rivalutati. In caso di FMF, gli attacchi scompaiono completamente o diminuiscono di numero, gravità e durata.
Solo dopo il completamento dei suddetti passaggi, il paziente può ricevere la diagnosi di FMF ed è possibile prescrivere la colchicina per tutta la vita.
Poiché l'FMF colpisce diversi organi ed apparati, possono essere coinvolti vari specialisti nella sua diagnosi e gestione: pediatri, reumatologi pediatri e dell'adulto, nefrologi (specialisti del rene) e gastroenterologi (sistema digestivo).

Analisi genetica: Da alcuni anni, è possibile effettuare l'analisi genetica dei pazienti per accertare la presenza di mutazioni responsabili della FMF.
La diagnosi clinica di FMF è confermata se il paziente è portatore di 2 mutazioni, una da ognuno dei genitori. Tuttavia, le mutazioni descritte fino a oggi si riscontrano in circa il 70-80% dei pazienti. Questo significa che esistono pazienti con FMF con una o nessuna mutazione; quindi, la diagnosi dipende ancora dal giudizio clinico. L'analisi genetica potrebbe non essere disponibile in ogni centro di trattamento.
La febbre e il dolore addominale sono problemi molto comuni

nell’infanzia. Quindi, a volte non è facile diagnosticare la FMF, perfino nelle popolazioni ad alto rischio. Potrebbero essere necessari anni, prima che venga riconosciuta. Questo ritardo nella diagnosi dovrebbe essere minimizzato visto il maggior rischio di amiloidosi nei pazienti non trattati.
Esistono diverse altre malattie con attacchi ricorrenti di febbre, dolore addominale e articolare. Anche alcune di queste malattie sono genetiche e condividono alcune caratteristiche cliniche; tuttavia, ognuna ha le proprie peculiarità cliniche e di laboratorio.

2.2 Gli esami sono importanti?

Gli esami di laboratorio sono utili nella diagnosi della FMF. La velocità di eritrosedimentazione (VES), la PCR, l’emocromo e il fibrinogeno sono importanti durante l’attacco (almeno 24-48 ore dopo l’inizio dei sintomi) per valutare lo stato infiammatorio. Questi esami vengono ripetuti quando i sintomi scompaiono per controllare se i valori alterati sono tornati alla normalità o quasi. In circa un terzo dei pazienti, gli esami tornano ai livelli normali. Nei restanti due-terzi, i valori diminuiscono significativamente ma restano al di sopra del limite superiore della norma.
È necessaria anche una piccola quantità di sangue per l’analisi genetica. I bambini che sono in trattamento con colchicina a vita devono sottoporsi a esami di sangue e urine due volte all’anno a scopo osservazionale.
Viene esaminato un campione di urine per valutare la presenza di proteine e di globuli rossi. Durante gli attacchi si possono verificare alterazioni temporanee, ma livelli di proteine elevati e persistenti nelle urine possono far pensare all’amiloidosi. Il medico può quindi effettuare una biopsia rettale o renale. La biopsia rettale comporta la rimozione di un pezzo molto piccolo di tessuto dal retto ed è molto facile da effettuare. Se la biopsia rettale non mostra depositi di amiloide, è necessario effettuare una biopsia renale per confermare la diagnosi. Per la biopsia renale, il bambino deve essere ricoverato in ospedale per una notte. I tessuti ottenuti dalla biopsia vengono colorati e quindi esaminati per verificare i depositi di amiloide.

2.3 Può essere trattata o curata?

La FMF non può essere curata ma può essere trattata con l’uso di colchicina a vita. In questo modo, gli attacchi ricorrenti scompaiono o si riducono e l’amiloidosi può essere prevenuta. Se il paziente interrompe l’assunzione del farmaco, gli attacchi e il rischio di amiloidosi si ripresentano.

2.4 Quali sono i trattamenti?

Il trattamento della FMF è semplice, economico e senza nessun particolare effetto collaterale, purché venga assunto nella dose adeguata. Attualmente, il farmaco comprovato per il trattamento profilattico della FMF è un prodotto naturale, la colchicina. Dopo la diagnosi, il bambino dovrà assumere il farmaco per il resto della sua vita. Se assunto adeguatamente, gli attacchi scompaiono in circa il 60% dei pazienti; una risposta parziale è ottenuta nel 30% dei casi, ma è inefficace nel 5-10%.
Questo trattamento non solo controlla gli attacchi ma elimina anche il rischio di amiloidosi. Quindi, è importante che i medici spieghino ripetutamente ai genitori e al paziente quanto sia vitale assumere questo farmaco nella dose prescritta. L’aderenza al trattamento è molto importante. Se il trattamento viene seguito, il bambino può avere un’aspettativa di vita normale. I genitori non devono modificare la dose senza aver prima consultato il medico.
La dose di colchicina non deve essere aumentata durante un attacco già attivo poiché tale aumento non sarà efficace. La cosa importante è prevenire gli attacchi.
Gli agenti biologici sono usati nei pazienti resistenti alla colchicina.

2.5 Quali sono gli effetti collaterali della terapia farmacologica?

Non è facile accettare che un bambino debba assumere pillole per sempre. I genitori spesso sono preoccupati dei potenziali effetti collaterali della colchicina. Si tratta di un farmaco sicuro con effetti collaterali minimi che di solito rispondono alla riduzione della dose. L’effetto collaterale più frequente è la diarrea.
Alcuni bambini non tollerano la dose somministrata a causa di evacuazioni frequenti di feci liquide. In tali casi, la dose deve essere ridotta fino a un livello di tolleranza e quindi aumentata gradatamente,

con piccole quantità, fino alla dose adeguata. E’ possibile anche ridurre il lattosio presente nella dieta per circa 3 settimane, spesso con scomparsa dei sintomi gastrointestinali.
Altri effetti collaterali includono nausea, vomito e crampi addominali. In rari casi, può causare debolezza muscolare. Il numero di cellule del sangue periferico (globuli rossi, bianchi e piastrine) può diminuire a volte, ma si risolve con la riduzione della dose.

2.6 Quanto deve durare il trattamento?

La FMF richiede un trattamento preventivo a vita.

2.7 Quali sono le terapie complementari o non convenzionali?

Non si conosce nessuna terapia complementare per la FMF.

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

I bambini trattati devono effettuare esami del sangue e delle urine almeno due volte all’anno.

2.9 Quanto dura la malattia?

La FMF è una malattia che dura tutta la vita.

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

Se trattati adeguatamente con colchicina a vita, i bambini con FMF hanno una vita normale. In caso di ritardo nella diagnosi o non aderenza al trattamento, il rischio di sviluppare l’amiloidosi aumenta, con conseguente cattiva prognosi. I bambini che sviluppano l’amiloidosi possono aver bisogno di un trapianto di rene.
Il ritardo della crescita non è un problema importante nella FMF. In alcuni bambini, il ritardo di crescita al momento della pubertà si risolve solo dopo il trattamento con colchicina.

2.11 È possibile guarire completamente?

No, perché è una malattia genetica. Tuttavia, la terapia a vita dà al paziente l’opportunità di vivere una vita normale, senza limitazioni e senza rischio di sviluppare l’amiloidosi.

3. VITA QUOTIDIANA

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

Il bambino e la famiglia affrontano le principali sofferenze già prima che la malattia venga diagnosticata. Il bambino ha bisogno di visite frequenti a causa del forte dolore all’addome, al torace e alle articolazioni. Alcuni pazienti vengono sottoposti a interventi chirurgici non necessari a causa di diagnosi errate. Dopo aver effettuato la diagnosi, l’obiettivo del trattamento medico deve essere ottenere, sia per il bambino, sia per i genitori, una vita quasi normale. I pazienti con FMF hanno bisogno di un trattamento medico regolare a lungo termine e per questo, l’aderenza al trattamento con colchicina potrebbe essere bassa, ciò potrebbe mettere il paziente a rischio di sviluppare l’amiloidosi.
Un problema significativo può essere il peso psicologico del trattamento a vita. Il sostegno psicologico e i programmi formativi per il paziente e per i genitori possono essere di grande aiuto.

3.2 Si può andare a scuola?

Gli attacchi frequenti sono il principale problema per la frequenza scolastica e il trattamento con colchicina migliorerà questo aspetto. Può essere utile informare la scuola della malattia, in particolare dare consigli su cosa fare in caso di un attacco.

3.3 Si può fare sport?

I pazienti con FMF che assumono colchicina a vita possono fare qualsiasi sport. L’unico problema potrebbero essere gli attacchi di infiammazione articolare prolungata, che causano limitazione dei movimenti nelle articolazioni colpite.

3.4 Che dieta bisogna seguire?
Non è prevista una dieta specifica.

3.5 Il clima può influenzare il decorso della malattia?
No.

3.6 Il bambino può essere vaccinato?
Sì, il bambino può essere vaccinato.

3.7 In che modo la malattia influisce su vita sessuale, gravidanza e contraccezione?
I pazienti con FMF possono avere problemi di fertilità prima del trattamento con colchicina ma, una volta prescritta, questo problema scompare. A dosi terapeutiche, è molto raro che si presenti una riduzione nel numero degli spermatozoi. I pazienti di sesso femminile non devono interrompere l’assunzione di colchicina durante la gravidanza o l’allattamento.