

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Gennaio 2002

numero 1

## PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

## Febbre periodica ereditaria

a cura di Giorgio Bartolozzi

&gt;&gt;&gt; parte seconda &gt;&gt;&gt;

*Negli ultimi anni è sorto un grande interesse da parte dei pediatri sul problema della febbre periodica. Ne sono testimonianza le numerose lettere su *Pediatria on Line* (vedi un caso descritto dal dottor Tripodi di Reggio Calabria, di cui è stato parlato su *FORUM*) e i numerosi interventi su *Medico e Bambino* (Tommasini A, Lepore L 18:506-10, 1999; Tommasini A, Neri E 20:225-9, 2001; D'Agaro P, Panizon F, Ventura A, Zocconi E 20:231-4, 2001; Besoli G e Gruppo di studio sulla PFAFA del Friuli-Venezia Giulia 20:234-8, 2001).*

*La pubblicazione, sotto la rubrica "Medical Progress" del *New England Journal of Medicine* (Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *NEJM* 2001, 345:1748:57), di una revisione delle forme ereditarie della febbre periodica offre lo spunto per ritornare sull'argomento.*

### DEFINIZIONE

Viene indicata con il nome di febbre periodica una febbre che presenta delle ricorrenze, della durata da pochi giorni a poche settimane, separate da un intervallo senza sintomi, di varia durata.

Questo andamento della febbre può essere dovuto a diverse cause: da forme infettive ricorrenti o malattie neoplastiche ma anche ad alterazioni infiammatorie non infettive. A ben guardare i pazienti che hanno febbre periodica che persiste da più di due anni è difficile che abbiano una malattia infettiva o un tumore maligno.

D'altra parte il susseguirsi di attacchi, con decorso sempre uguale, meglio se in una famiglia che ha qualche componente con attacchi simili, può suggerire la presenza di una forma non infettiva di febbre periodica. Per esempio l'artrite cronica giovanile, o la malattia di Still a inizio nell'adulto, o il morbo di Crohn o la sindrome di Behçet, possono causare febbre periodica, come alcune situazioni patologiche su base ereditaria. E' proprio di queste forme che verrà in seguito parlato:

- La febbre mediterranea familiare

- La sindrome da iper-IgD
- La sindrome periodica associata al recettore del tumor necrosis factor (TNF)

### LA FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE

La malattia è caratterizzata da brevi attacchi di sierosite (peritonite, pleurite, artrite), spesso associata a esantema e sempre a febbre. Il 90% dei pazienti ha il primo attacco prima dei 20 anni di età. Le crisi sono improvvise e durano poco (da 6 a 96 ore) (Vedi Figura n. 1).

Il dolore addominale è un'evenienza quasi costante (95% dei pazienti): esso mima l'appendicite, la colecistite o la peritonite. Molti di questi bambini infatti hanno subito, senza successo, interventi di vario tipo, ora a carico di una sede anatomica, ora di un'altra. Altre volte il quadro è dominato dalla comparsa di una monoartrite con versamento (75% dei pazienti), al ginocchio, alla caviglia o al polso. E' rara la presenza di un'artrite migrante o di un'artrite cronica distruttiva. Il dolore toracico unilaterale si ritrova nel 30% dei pazienti e la pericardite in meno dell'1%.

Un esantema sulle gambe o sui piedi, simile all'eresipela, è presente nel 7-40% dei pazienti: esso compare con la febbre e sparisce appena essa sia scomparsa.

Rare sono le mialgie gravi e persistenti delle gambe.

La principale complicazione della malattia è l'amiloidosi, soprattutto a carico del rene, ma anche dell'intestino, del fegato, della milza o del cuore, dei testicoli o della tiroide. L'amiloidosi è frequente negli ebrei Sefardici e più rara negli ebrei Ashkenazi.

### GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA

La febbre mediterranea familiare è una malattia autosomica recessiva: è la più frequente delle febbri periodiche, perché colpisce circa 10.000 persone in tutto il mondo, soprattutto nel bacino del Mediterraneo (ebrei Sefardici, Arabi, Turchi e Armeni). Pur essendo la malattia rara in altre popolazioni, qualche caso è stato anche descritto fra i Greci, gli Italiani, i Cubani e i Belgi. La frequenza del gene della malattia varia da un popolo all'altro: fra gli Armeni il rapporto fra una persona portatrice del gene e quelle che non lo sono è di 1 a 7, fra gli ebrei Sefardici da 1:5 a 1:16 e fra gli ebrei Ashkenazi di 1:135.

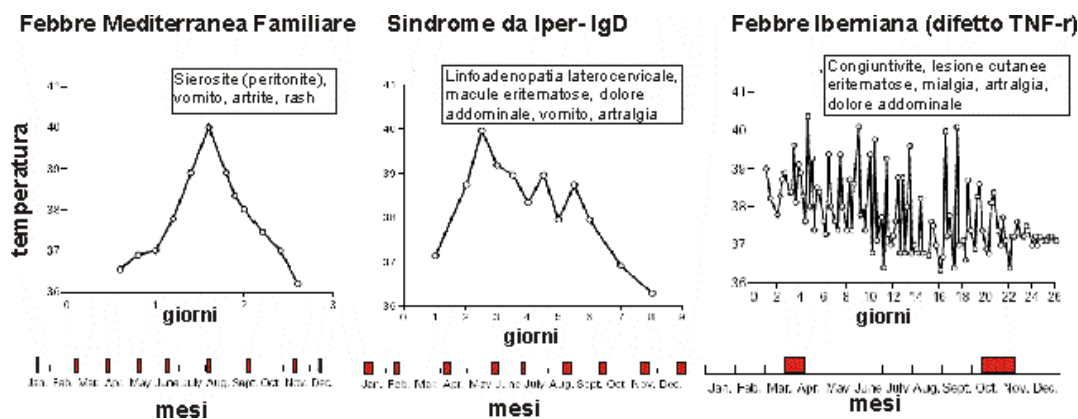


Figura n. 1. Andamento di un episodio tipico di febbre (tracciato superiore), e della ricorrenza degli episodi in un anno (barra inferiore) nelle diverse sindromi. Da N Engl J Med, adattata.

Ogni grafico mostra la temperatura durante l'attacco di febbre e i sintomi che si accompagnano alla febbre. La barra al di sotto del grafico, suddivisa in mesi mostra il numero degli attacchi che il paziente ha in un anno e la loro durata approssimativa. Il paziente con la sindrome periodica associata al recettore del TNF ha attacchi prolungati due volte all'anno, mentre il paziente con febbre mediterranea familiare e il paziente con sindrome da IgD hanno attacchi più corti ma più frequenti.

### ESAMI DI LABORATORIO

Non c'è un esame specifico per la malattia. E' vero che i pazienti colpiti mancano di una proteasi specifica, normalmente presente nei liquidi delle sierose, che inattiva sia l'interleuchina 8 che l'inibitore del fattore 5a chemiotattico del complemento, ma la ricerca di questa proteina non è possibile nella routine clinica.

Fra i reperti non specifici vanno ricordati alcuni mediatori della flogosi, come l'amiloide A del siero, il fibrinogeno e la proteina C reattiva, che si innalzano durante gli attacchi febbrili. La presenza di proteinuria (oltre 0.5 g di proteinuria nelle 24 ore) è indicativa di amiloidosi renale.

### PATOGENESI

Il gene della malattia (MEFV) è stato localizzato sul cromosoma 16. La proteina (pirina o marenostin) è costituita da 781 aminoacidi e ha un peso molecolare di 86.000 daltoni. Il gene MEFV è espresso principalmente nelle cellule mieloidi; i mediatori dell'infiammazione, come l'interferon- $\gamma$  e il tumor necrosis factor sono stimoli efficaci per attivare l'espressione del gene. La precisa funzione della pirina non è ancora chiara: essa è espressa principalmente nel citoplasma dei neutrofili e dei monociti maturi e si pensa sia necessaria per regolare l'infiammazione mediata dai neutrofili.

Sono state individuate almeno 28 mutazioni a carico del gene MEFV, la maggior parte delle quali concentrate in un esone (il numero 10). Due mutazioni missense sono la M694V (ritrovata nel 20-67% dei casi) e la V726A (ritrovata nel 7-35%

dei casi): la loro prevalenza varia con la popolazione studiata. Viene ritenuto che le due mutazioni avvennero in un comune antenato, vissuto circa 2.500 anni fa, nel medio oriente. E' stato ipotizzato, per l'alta frequenza della mutazione, che il portatore di queste mutazioni possa presentare una maggiore resistenza per un patogeno che non è stato ancora identificato.

La mutazione M694V si accompagna a un fenotipo più grave e più facilmente portato all'amiloidosi.

### TRATTAMENTO

La colchicina rappresenta il farmaco di scelta nei pazienti con febbre mediterranea familiare: previene gli attacchi febbrili nel 60% dei pazienti e ne riduce il numero in un altro 20-30%. Non risponde il 5-10% dei pazienti, ma è stato pensato che questo possa essere dovuto a una mancanza di compliance.

La dose media per un soggetto adulto è di 1 mg al giorno, ma se la malattia non risponde è possibile dare anche 2 o 3 mg al giorno. La maggioranza dei pazienti tollera queste dosi, ma se insorgesse diarrea e dolori addominali è necessario ridurle. Fra gli effetti collaterali sono da ricordare anche la miopatia, la neuropatia e la leucopenia in soggetti con interessamento epatico o renale. La colchicina non arresta un attacco quando questo sia già iniziato. Il diclofenac può essere usato alla dose di 75 mg per intramuscolo in un adulto per calmare il dolore.

La sospensione della colchicina può accompagnarsi alla comparsa di un attacco entro pochi giorni.

L'uso di altri farmaci non ha retto a un controllo approfondito dell'efficacia.

### PROGnosi

La prognosi è collegata strettamente alla presenza o meno di amiloidosi. Quando essa non ci sia, la prognosi quod vitam è buona. Prima dell'uso della colchicina l'amiloidosi insorgeva nel 60% dei pazienti che avevano superato i 40 anni di età. Essa rappresentava la causa più frequente di morte. Anche se la colchicina non riesce a prevenire gli attacchi di febbre, essa comunque impedisce lo sviluppo dell'amiloidosi.

## STRATEGIA DIAGNOSTICA

Per prima cosa è essenziale una precisa raccolta dell'anamnesi. In secondo luogo sarebbe bene vedere il paziente durante un attacco.

Se il paziente ha la storia clinica caratteristica e appartiene a un gruppo etnico, nel quale sia presente un'alta prevalenza della malattia, porre la diagnosi non è difficile (Vedi Tabella n. 1). Certo, per porre la diagnosi, bisogna avere prima di tutto la conoscenza dell'esistenza della malattia e la capacità (elemento più difficile) di applicare nella pratica, la propria cultura.

Poiché il gene MEFV è stato clonato, è possibile ottenere una diagnosi molecolare della febbre mediterranea familiare, ma

a questo proposito esistono alcune limitazioni. I laboratori ricercano le 5 mutazioni che si riscontrano più di frequente (M694V, V726A, V680I, E148Q e V694I) e non ricercano le altre mutazioni più rare, per cui può risultare negativo anche un soggetto che in effetti sia colpito dalla malattia.

Inoltre, le mutazioni MEFV avvengono in ambedue gli alleli nel 70% dei casi tipici; nel rimanente 30% può esserci la mutazione in un solo allele o più di rado in nessuno. Tuttavia nonostante queste limitazioni la prova molecolare può essere usata come una prova di conferma nei casi in cui ci sia un elevato grado di sospetto. Se il quadro è molto sospetto, anche se le prove molecolari sono negative, va ugualmente usato il trattamento con colchicina.

>>> parte seconda >>>

| Aspetti                              | Febbre mediterranea familiare                               | Sindrome da Iper-IgD              | S. periodica associata al recettore del TNF                    |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Origine                              | Ebrei, Turca                                                | Olandese, Francese                | Scotese, Irlandese                                             |
| Trasmissione familiare               | Orizzontale <sup>1</sup>                                    | Orizzontale <sup>1</sup>          | Verticale <sup>2</sup>                                         |
| Età all'inizio in anni               | < 20 anni                                                   | < 1 anno                          | < 20 anni                                                      |
| Durata tipica dell'attacco in giorni | < 2                                                         | 4-6                               | > 14                                                           |
| Sintomi, oltre la febbre             | Sierosità, interessamento dello scroto, eritema             | Linfoadenopatia cervicale         | Congiuntivite, mialgia, localizzata                            |
| Reperti di laboratorio               | Bassi livelli di inibitore del C5 nei liquidi delle sierose | IgD sieriche elevate (>100 UI/mL) | Bassi livelli sierici del recettore del TNF tipo 1 (< 1 ng/mL) |
| Gene                                 | MEFV                                                        | Gene della mevalonato chinasi     | Gene del recettore del TNF tipo 1                              |
| Proteina                             | Pirina                                                      | Mevalonato chinasi                | Recettore del TNF tipo 1                                       |
| Terapia                              | Colchicina                                                  | Cure non disponibili              | Corticosteroidi, etanercept                                    |

<sup>1</sup> Trasmissione autosomica recessiva (orizzontale). <sup>2</sup> Trasmissione autosomica dominante (verticale).