

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Febbraio 2002

numero 2

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Febbre periodica ereditaria

a cura di Giorgio Bartolozzi

<<< parte prima <<<

Sindrome da iper-IgD

I pazienti con sindrome da iper-IgD hanno attacchi ricorrenti di febbre che in generale iniziano prima della fine del primo anno di vita.

Un attacco è caratterizzato da brividi, seguiti da un brusco aumento della febbre, che dura 4-6 giorni, dopo i quali diminuisce gradualmente.

La febbre può essere provocata da stimoli diversi, come la vaccinazione, un piccolo trauma, un intervento o lo stress. L'attacco è usualmente accompagnato da linfadenopatia, dolori addominali, vomito e diarrea. Altri sintomi comprendono epato-splenomegalia, cefalea, artralgie e artrite delle grandi articolazioni, maculo-papule eritematose, insieme a petecchie e porpora. Una minoranza di pazienti ha ulcere aftose, dolorose del cavo orale e della vagina. Fra gli attacchi il paziente è senza sintomi, anche se le lesioni cutanee e articolari scompaiono lentamente. Gli attacchi si ripresentano ogni 4-6 settimane, ma l'intervallo può variare ampiamente da un paziente a un altro.

GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA

La sindrome da iper-IgD è ereditata come carattere autosomico recessivo; metà dei pazienti con questa sindrome ha un fratello colpito, perché la malattia è presente anche allo stato eterozigote. La frequenza del gene colpito è bassa (il rapporto è di 1 a 350). Il registro della sindrome da iper IgD è tenuto in Olanda: i casi fino alla fine del 2001 sono 170 fra quelli pubblicati e quelli non pubblicati. Informazioni sono ottenibili presso questo indirizzo

<http://www.hids.net>

La maggior parte dei pazienti sono bianchi e abitano nell'Europa occidentale; il 60% di loro sono olandesi o francesi.

REPERTI DI LABORATORIO

La sindrome da iper-IgD è diagnosticata sulla base dei reperti clinici caratteristici e sul costante elevato valore delle IgD (più di 100 UI/mL). Nei pazienti più piccoli (sotto i 3 anni di età) il valore delle IgD può essere normale, ma può essere normale in qualche caso anche nelle età successive. Quando la malattia si presenta in due fratelli, può accadere che un

fratello abbia valori elevati di IgD e l'altro valori bassi. Più dell'80% dei pazienti ha anche alti livelli di IgA. Durante l'attacco vi è un improvviso aumento delle proteine della fase acuta con leucocitosi, alti livelli della proteina C reattiva e della amiloide A del siero e attivazione della rete di citochine.

E' stata riscontrata un'elevazione nelle urine della neopterin, un indicatore di una risposta immune cellulare attivata, in rapporto all'attività della malattia.

PATOGENESI

Il gene della suscettibilità alla malattia è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 12. Il rilievo di questa localizzazione, insieme al reperto dell'acido mevalonico nelle urine durante l'attacco acuto in un soggetto con sindrome da iper IgD, ha portato all'identificazione delle mutazioni del gene della mevalonato chinasi, come causa della sindrome. La mevalonato chinasi è un enzima chiave nella via metabolica del colesterolo. Nei pazienti con sindrome da iper IgD l'attività della mevalonato chinasi è ridotta dal 5 al 15% del valore normale; per questo i livelli di colesterolo sono lievemente ridotti e durante l'attacco l'escrezione dell'acido mevalonico si fa lievemente elevata.

La maggior parte dei pazienti è eterozigote per mutazioni missense nel gene della mevalonato chinasi. Una mutazione, la V377I, è presente in oltre l'80% dei pazienti. Questa mutazione determina una leggera riduzione della stabilità della proteina mevalonato chinasi e nell'attività catalitica dell'enzima. Meno dell'1% dei pazienti ha una perdita completa dell'attività della mevalonato chinasi, che si associa alla mevalonico aciduria, un raro disordine ereditario, caratterizzato da ritardo di sviluppo, insufficienza a crescere, ipotonia, atassia, miopatia e cataratta.

Come la deficienza di mevalonato chinasi sia collegata alla sindrome periodica infiammatoria non è ancora chiaro.

TRATTAMENTO

Non esiste un trattamento specifico della sindrome. Sono presenti solo descrizioni aneddotiche di efficacia dei corticosteroidi, delle Ig per via venosa, della colchicina o della ciclosporina. La talidomide è risultata senza effetto.

PROGnosi

Gli ammalati di sindrome da iper IgD hanno attacchi febbrili per tutta la vita, tuttavia gli attacchi si fanno meno frequenti con il passare dell'età. A volte può capitare che un paziente non presenti attacchi per mesi o per anni. In questa malattia non è stata descritta amiloidosi. Gli attacchi di artrite non portano a distruzione articolare.

STRATEGIA DIAGNOSTICA

Un'accurata storia clinica è elemento essenziale per la diagnosi: in generale la malattia si sviluppa nell'infanzia. In un paziente che presenti una storia simile debbono essere valutati i livelli di IgD e di IgA. Se essi risultano elevati, viene posta la diagnosi. Tuttavia, per conferma, si può ricercare la mutazione V377I. Se il risultato viene negativo e il quadro clinico è tipico, potrebbe trattarsi di un'altra mutazione. E' possibile anche ricercare l'attività della mevalonato chinasi, ma la tecnica non è stata ancora messa a punto.

Il dosaggio dell'acido mevalonico nelle urine non è utile, perché esso è solo di poco più elevato durante l'attacco.

Sindrome periodica, associata al recettore del TNF

La sindrome periodica associata al recettore del TNF è stata descritta per la prima volta in una famiglia irlandese: a questa malattia venne dato il nome di febbre familiare Iberiana. I membri della famiglia hanno una febbre ricorrente con mialgia ed eritema doloroso localizzato. L'ereditarietà autosomica dominante di questa malattia e la sua risposta ai corticosteroidi differenziano quest'affezione dalla febbre mediterranea familiare.

I pazienti con questa sindrome hanno attacchi che durano almeno 1-2 giorni, ma nella maggioranza dei casi l'attacco dura più di una settimana: l'intervallo fra l'uno e l'altro può essere di qualche mese (vedi la figura, riportata nella prima parte). Il dolore localizzato e la consistenza di un gruppo muscolare, insieme all'andamento migratorio dei sintomi, rappresentano gli aspetti preminenti della malattia, quale si presentano in oltre l'80% dei casi. E' comune il dolore addominale, di tipo colico, a volte associato a diarrea o stitichezza, nausea e vomito. Sono comuni anche (50% dei pazienti) una congiuntivite dolorosa, associata a meno a edema periorbitario o dolore toracico dovuto a pleurite sterile. Durante gli attacchi di febbre si sviluppano lesioni dolorose cutanee al tronco o alle estremità con tendenza a migrare distalmente. In oltre le metà dei pazienti si hanno macule eritematose e placche edematose, dovute infiltrati perivascolari e interstiziali di cellule mononucleate. Le artralgie sono comuni, mentre le artriti sono rare. Fra gli altri sintomi sono da ricordare il dolore testicolare e la cefalea. Il quadro clinico e la sua durata differenziano bene questa malattia dalle altre sindromi periodiche. Va ricordato che in alcuni pazienti la sintomatologia è assolutamente vaga.

GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA

Sebbene la malattia sia caratteristica di famiglie irlandesi e scozzesi, essa è stata descritta anche in altri gruppi etnici: Australia, Francia, Porto Rico, Stati Uniti e Olanda.

La malattia viene ereditata come carattere autosomico dominante.

ESAMI DI LABORATORIO

Durante un attacco tipico c'è neutrofilia, un aumento dei livelli della proteina C reattiva e una lieve attivazione del complemento. Sono aumentati i livelli di Ig, specialmente quelli di IgA; anche i livelli di IgD possono essere aumentati, ma mai viene superato il valore di 100 UI.

Il reperto tipico della malattia è il basso livello serico del recettore solubile tipo 1 del tumor necrosis factor (TNF).

PATOGENESI

Il gene suscettibile è stato mappato sul braccio corto del cromosoma 12. Sono state identificate molte mutazioni missense.

Il recettore è espresso su molti tipi di cellule. Il TNF- α determina la secrezione di citochine, attiva i leucociti, induce febbre e cachessia. L'attivazione del recettore è responsabile della rottura della molecola e della liberazione in circolo della sua parte extracellulare; nella circolazione il recettore agisce come un inibitore del TNF- α . Sono state trovate almeno 16 mutazioni nel recettore tipo 1 del TNF: le alterazioni strutturali che ne derivano interferiscono con la liberazione del recettore e con la conseguente elevazione dei livelli di TNF- α , responsabile di conseguenza dell'infiammazione non controllata.

TRATTAMENTO

I pazienti con sindrome associata al recettore del TNF rispondono ad alte dosi di prednisone (più di 20 mg/dose). La risposta iniziale è drammatica, ma in seguito bisogna aumentare la dose. La colchicina non ha alcun effetto.

Per neutralizzare l'effetto del TNF- α è sembrato essenziale inibire l'azione del TNF, per far questo è stato usato l'etanercept. L'etanercept è una proteina dimerica ricombinante di fusione, che consiste di due copie del dominio solubile extracellulare del recettore tipo 2 del TNF- α , che si lega alla porzione costante (Fc) delle IgG1 umane. L'etanercept si lega strettamente al TNF- α sia solubile che legato alle cellule e attenua quindi i suoi effetti biologici. La presenza della porzione Fc delle IgG1 porta a un allungamento della metà vita del farmaco. Il trattamento con 25 mg di etanercept, due volte per settimana, ha portato a un evidente miglioramento in 6 di 8 pazienti. In un caso il trattamento per 3 giorni consecutivi di 25 mg al giorno, in un caso grave di sindrome periodica associata al recettore TNF, ha portato a una remissione per 6 mesi.

PROGnosi

La prognosi è legata alla presenza di amiloidosi; questa complicanza si riscontra nel 25% dei casi. I depositi di amiloide alterano principalmente la funzione del rene, ma a volte anche quella del fegato. Poiché l'amiloidosi renale si manifesta con proteinuria, è bene nei pazienti, colpiti dalla sindrome, controllare di frequente le urine per ricercare la proteinuria.

STRATEGIA DIAGNOSTICA

Nei pazienti con sindrome periodica associa al recettore TNF, il livello del recettore tipo 1 del TNF è in quantità inferiore a 1 ng/mL nella maggioranza dei pazienti. In qualche caso tuttavia il valore può anche essere normale, durante l'attacco. L'analisi molecolare conferma la diagnosi: la sequenza DNA del gene rivelerà le mutazioni conosciute, ma può metterne in evidenza anche delle nuove. Va ricordato che non tutti i pazienti con la mutazione hanno sintomi, perché la malattia è a penetranza incompleta.

Ulteriori considerazioni

Nonostante la scoperta dell'alterazione genetica nei 3 tipi di febbre periodica ereditaria, la caratteristica periodicità degli attacchi di febbre rimane ancora da chiarire. Si può pensare che le proteine mutate funzionino normalmente in condizioni basali, ma che la funzione di scompensi quando ci si trovi in situazioni di stress. Questa spiegazione è in accordo con quanto si rileva di norma: la maggior parte dei pazienti ha un attacco quando si verifichi un trauma localizzato o un piccolo intervento chirurgico. Altri fattori precipitanti possono essere: le infezioni virali, la vaccinazione e altro.

A parte le 3 forme descritte vi sono altre sindromi febbrili periodiche, meno caratterizzate: fra queste l'orticaria familiare da freddo e altre. Al momento attuale le 3 sindromi sopra descritte coprono solo il 50% di tutte le sindromi, caratterizzate da febbre periodica.

Al contrario delle forme di cui abbiamo parlato fino a ora, nella PFAFA non è stato trovato alcun difetto genetico; essa d'altra parte ha una prognosi buona e risponde bene al trattamento con prednisone.

Drenth JPH, van der Meer JWM Hereditary periodic fever N Engl J Med 345:1748-57, 2001