



Febbri periodiche ereditarie

Le febbri ricorrenti ereditarie sono malattie caratterizzate da episodi febbrili recidivanti senza causa infettiva, ma in relazione con mutazioni di geni coinvolti nell'immunità innata. Sono associate alla presenza di un'inflammatione generata spontaneamente dall'organismo umano, cioè sono autoinfiammatorie. Vanno distinte dalle malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide, che sono associate alla presenza di autoanticorpi prodotti dal sistema immunitario.

Attualmente sono note più di 20 forme genetiche autosomiche dominanti o recessive di febbri ricorrenti ereditarie. Le più frequenti sono la febbre mediterranea familiare (FMF), il deficit di mevalonato chinasi (MVK), la sindrome periodica associata al recettore del tumor necrosis factor, TNF (TRAPS) e le criopirinopatie (CAPS), che sono associate a mutazioni del gene della criopirina (NLRP3) e comprendono 3 entità cliniche: l'orticaria familiare da freddo, la sindrome di Muckle-Wells e la sindrome cronica infantile neurologica, cutanea e articolare (CINCA), che è la più rara. L'analisi genetica di queste quattro forme più frequenti è indispensabile per la diagnosi differenziale, per instaurare una terapia adeguata e per la presa a carico dei familiari. La febbre mediterranea familiare (FMF) è la malattia autoinfiammatoria ereditaria più frequente e colpisce essenzialmente persone di origine ebraica sefardita, araba magrebina, armena, turca e di altri paesi dell'area mediterranea.

Le manifestazioni cliniche delle febbri ricorrenti autoinfiammatorie sono simili e accomunate da accessi di febbre intermittenti, intervallati da episodi di remissione. I sintomi sono molto variabili e comprendono periodi febbrili, accompagnati da attacchi infiammatori con interessamento delle sierose, delle articolazioni, dei muscoli e con eruzioni cutanee. Alcuni segni più specifici sono riportati nella tabella seguente. La complicità più grave è l'amiloidosi renale, che può svilupparsi anche in assenza di sintomi. Malgrado la loro presentazione clinica tipicamente infiammatoria, le febbri periodiche non hanno cause infettive o autoimmuni, ma sono dovute a una disregolazione della risposta immunitaria innata e a un eccesso di citochine. Di conseguenza le terapie si basano spesso su inibitori dell'interleuchina 1 (anti-IL1) o su anti-TNF.

Prelievo

- Adulti: ≥ 3 ml di sangue intero con EDTA da inviare a synlab entro 72 ore (non congelare) Bambini <8 anni: il test si può effettuare tramite striscio boccale con eSwab
- L'analisi genetica delle febbri periodiche non viene automaticamente presa a carico dall'assicurazione di base. La domanda di presa a carico va presentata prima di effettuare le analisi. synlab è a vostra disposizione per fornirvi i formulari necessari.
- I test sono eseguiti in base alle raccomandazioni internazionali 2012 (di cui i nostri genetisti Michael Morris e Isabelle Moix sono co-autori).
- Tempi di refertazione: una settimana

Tabella 1: Febbri periodiche ereditarie

Malattia	Esordio	Particolarità cliniche	Autosomico	Terapia
Febbre mediterranea familiare, FMF (gene MEFV)	< 20 anni	Episodi di 1 – 3 giorni di febbre alta e sierosite dolente (soprattutto peritonite, pleurite). Eruzione erisipeloide a livello delle caviglie. Mialgia e artrite, anche interepisodiche. Amiloidosi renale.	Recessivo, talvolta dominante	Colchicin
Deficit di mevalonato chinasi, “sindrome da iper-IgD” (gene MVK)	< 1 anno	Accessi di febbre con raffreddamento, adenopatia cervicale e dolore addominale. Poliartroalgia, eruzioni maculopapulari, epatomegalia o splenomegalia, diarrea e vomito. Aumento dell’acido mevalonico urinario durante gli episodi febbrili. Evoluzione favorevole.	recessivo	Anti-IL-1
TRAPS, (gene TNFRSF1A)	10 anni	Episodi febbrili da alcuni giorni a qualche settimana, macule eritematose migranti e dolorose. Mialgia, uveite anteriore o congiuntivite, edema periorbitale, artralgia e cefalee frequenti. Rischio importante di amiloidosi renale.	dominante	anti-TNF e/o anti-IL-1
Criopirinopatie (geni NLRP3, NLRP12)	variabile	Attacchi scatenati dall’esposizione al freddo. Febbre, orticaria, congiuntivite e artralgia. Sordità.	dominante	anti-IL1 β Canakinumab

Tabella 2: Aspetti pratici

Malattia	Gene	Singolo CHF	Pacchetto base CHF	Pacchetto completo CHF
Deficit MVK	MVK	1605.00	2250.00	2680.00
FMF	MEFV	745.00		
TRAPS	TNFRSF1A	745.00		
CAPS	NLRP3	745.00		
CAPS	NLRP12	1175.00		

Riferimento bibliografico: Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2012

Autore: Dr Michael Morris

Redazione: Prof em Dr med Raymond Auckenthaler

Centro di competenza Lausanne, Telefon +41 21 641 61 00, www.synlab.ch

© SYNLAB Suisse SA, settembre 2015