

La febbre mediterranea familiare e il ruolo dell'ibuprofene

Il trattamento con colchicina e, in caso di resistenza, con inibitori dell'IL-1 è di comprovata efficacia nella febbre mediterranea familiare. I FANS, tra cui l'ibuprofene, possono avere un ruolo nel controllo della febbre e del dolore nelle fasi iniziali della malattia.

Angelo Ravelli

IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Università degli Studi di Genova, Genova

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever is the oldest and most frequent autoinflammatory disease. It is also the first inflammatory condition for which a causative gene was identified. Colchicine represents the medication of choice for the management of FMF and is generally effective and well tolerated. However, a sizeable proportion of patients do not respond to this drug or experience only partial control of fever episodes. The demonstration of the pathogenetic role of interleukin (IL)-1 has led to the introduction of inhibitors of this cytokine for the management of patients refractory or intolerant to colchicine. Ibuprofen may be helpful to reduce fever and to alleviate serositis pain in the initial stages of the illness and has been proposed for the treatment of particular clinical manifestations, especially arthritis and fasciitis.

ABSTRACT

La febbre mediterranea familiare (FMF) è la più antica e frequente malattia autoinfiammatoria e la prima di cui sia stato identificato il gene causativo. La colchicina rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento della malattia ed è in genere efficace e

ben tollerata. Una quota significativa di pazienti non risponde, tuttavia, a questo farmaco o manifesta un miglioramento soltanto parziale. La dimostrazione del ruolo patogenetico dell'interleuchina (IL)-1 ha aperto la strada all'impiego dei farmaci inibitori di questa citochina nel trattamento dei pazienti refrattari o intolleranti alla colchicina. L'ibuprofene ha un ruolo terapeutico nel controllo della sintomatologia febbrile e del dolore da sierosite nelle fasi iniziali della malattia ed è consigliato nel trattamento di particolari manifestazioni cliniche, come l'artrite e la fascite.

INTRODUZIONE

La febbre mediterranea familiare (FMF) è la malattia autoinfiammatoria più antica e frequente. È una sindrome febbrile periodica ereditaria ed è connotata da episodi autolimitanti di febbre e polisierosite e dal rischio di insorgenza di temibili complicanze a lungo termine, prima fra tutte l'amiloidosi renale (1,2). Il gene della FMF, denominato MEFV, è localizzato sul cromosoma 16 ed è stato identificato per la prima volta nel 1997 (3). La proteina codificata dal gene MEFV è stata in un primo tempo definita "marenostrina", in

riferimento al nome latino del mare Mediterraneo, ma è stato successivamente proposto il termine "pirina", derivato dalla denominazione della febbre nella lingua greca.

EPIDEMIOLOGIA

La FMF è particolarmente frequente nelle popolazioni del bacino del Mediterraneo, in particolare nei turchi, armeni, ebrei e arabi. La Turchia è probabilmente il paese con la maggiore prevalenza, che si attesta attorno a 1:1.000 (4). In Italia la malattia è molto più frequente nelle regioni meridionali, presumibilmente in rapporto alle antiche colonizzazioni greca e araba e ai flussi migratori di ebrei (5). È stato ipotizzato che le mutazioni patogeniche del gene MEFV siano comparse nell'era pre-biblica e che la popolazione ebrea, in virtù del suo isolamento genetico, sia il gruppo etnico con la maggiore proporzione di numerose mutazioni comuni del gene. Si riteneva in passato che la frequenza elevata di portatori di mutazioni del gene MEFV in alcune popolazioni conferisse un vantaggio evolutivo nei confronti della tubercolosi e della brucellosi (6,7). La recente dimostrazione che l'inflammasoma centrato sulla pirina è un sensore fondamentale contro le infezioni da germi produttori di esotossine ha indotto a postulare un ruolo protettivo delle mutazioni del gene MEFV rispetto alle infezioni da *Yersinia pestis* durante le epidemie devastanti che si sono susseguite nei secoli nell'area del Mediterraneo (8).

PATOGENESI

La pirina, proteina prodotta dal gene MEFV, è una molecola ad azione immunoregolatoria composta da 781 aminoacidi ed è capace di interagire con i componenti dell'inflammasoma attivati in risposta all'incontro con i microorganismi (9). Ad oggi sono state riportate più di 300 varianti del gene, anche se la frequenza relativa e la patogenicità di molte di esse non sono note. La maggior parte delle mutazioni causali della FMF sono localizzate nel dominio B30.2 (10). La mutazione M694V è una di quelle a maggiore penetranza ed è associata a un più severo fenotipo di malattia e a una risposta meno favorevole alla colchicina. La pirina è implicata in maniera diretta nei meccanismi che conducono all'attivazione della caspasi-1, a sua volta responsabile della conversione del precursore della interleuchina

(IL)-1 β nella sua forma attiva (11). L'IL-1 è una delle citochine pro-infiammatorie più potenti e ha una funzione pivotale nei meccanismi dell'immunità innata e, quindi, nella patogenesi delle sindromi autoinfiammatorie. Il ruolo centrale dell'IL-1 spiega il successo dei farmaci capaci di bloccare questa citochina nel trattamento di queste patologie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La FMF si manifesta con episodi parossistici ricorrenti di severo dolore addominale, accompagnato da puntate febbrili che possono raggiungere e superare i 41°C. Gli attacchi febbrili sono a volte accompagnati da brividi di freddo, occasionalmente scuotenti. L'interessamento del peritoneo è comprovato dal sintomo soggettivo di marcato dolore addominale e dal riscontro obiettivo di diffusa dolorabilità addominale, che possono simulare un addome acuto. Anche la sierosa pleurica è spesso colpita e i pazienti possono presentare artrite. Sintomi meno comuni sono rappresentati da mialgie, orchite (secondaria a infiammazione della tonaca vaginale del testicolo), eritemi simil-erisipela, placche eritematose e ulcere orali ricorrenti. Gli esami di laboratorio evidenziano marcata elevazione dei parametri di fase acuta (proteina C-reattiva e amiloide sierica di tipo A). La persistenza di livelli elevati di questi biomarcatori negli intervalli tra gli episodi rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di amiloidosi (1,2,12).

Gli attacchi esordiscono nel 90% dei casi in età infantile e nel 65% prima dei 10 anni, hanno breve durata e vanno incontro a risoluzione spontanea (13). L'esordio prima dei 2 anni di età si associa a decorso più severo, mutazioni con maggiore penetranza e più prolungato ritardo diagnostico. La periodicità non è costante e gli episodi si possono verificare con cadenza settimanale oppure ogni 3 o 4 mesi o più nei pazienti non trattati. Il carattere assai invalidante degli attacchi contrasta con lo stato di completo benessere nei periodi inter-critici. Sono noti alcuni fattori scatenanti, come eventi stressanti, l'esposizione al freddo o il ciclo mestruale (14). Circa la metà dei pazienti avverte sintomi prodromici, con una sensazione generale di malessere e disagio, cui si possono associare disturbi neurologici o dolore addominale.

Per facilitare la diagnosi di FMF e la sua distinzione

dalle altre sindromi autoinfiammatorie febbrili sono stati proposti da vari gruppi di esperti alcuni set di criteri diagnostici, riportati nelle tabelle 1, 2 e 3 (15-17). Nel 2019 sono stati messi a punto da parte del con-

sortio Eurofever/PRINTO nuovi criteri per le febbri ricorrenti ereditarie basati sull'evidenza, che includono per la prima volta l'associazione tra variabili cliniche e genetiche (18).

Criteri di Tel Hashomer per la diagnosi di FMF (nell'adulto)*

Criteri maggiori	<ul style="list-style-type: none"> • Episodi febbrili ricorrenti accompagnati da peritonite, sinovite e pleurite • Amiloidosi AA in assenza di malattie predisponenti • Risposta favorevole alla somministrazione continuativa di colchicina
Criteri minori	<ul style="list-style-type: none"> • Episodi febbrili ricorrenti • Eritema simil-erisipela • Diagnosi di FMF in un parente di primo grado
* Per la diagnosi sono necessari almeno due criteri maggiori oppure un criterio maggiore e due minori	

Modificata da ref. (15)

Tabella 1

Criteri di Livneh per la diagnosi di FMF*

Criteri maggiori	<ul style="list-style-type: none"> • Tipico attacco[‡] di peritonite generalizzata • Tipico attacco[‡] di peritonite monolaterale o di pericardite • Tipico attacco[‡] di monoartrite • Presenza di febbre isolata (temperatura rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
Criteri minori	<ul style="list-style-type: none"> • Attacco incompleto[§] con coinvolgimento addominale • Attacco incompleto[§] con coinvolgimento toracico • Attacco incompleto[§] con coinvolgimento di una grande articolazione • Dolore agli arti indotto dall'esercizio • Risposta favorevole alla colchicina
Criteri di supporto	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi familiare di FMF • Appropriata origine etnica • Età minore di 20 anni all'esordio della malattia • Severità degli attacchi tale da richiedere il riposo a letto • Remissione spontanea dei sintomi • Presenza di intervalli liberi da sintomi • Elevazione transitoria dei parametri di fase acuta • Proteinuria o ematuria episodiche • Laparotomia non produttiva con rimozione di un'appendice "bianca" • Consanguineità dei genitori
* La diagnosi richiede la presenza di almeno un criterio maggiore oppure di due criteri minori oppure di un criterio minore più almeno 5 criteri di supporto oppure di un criterio minore più almeno quattro dei "primi" cinque criteri di supporto.	
[‡] Gli attacchi tipici sono definiti come ricorrenti (≥ 3 episodi con le medesime caratteristiche), febbrili (temperatura rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e brevi (di durata compresa fra 12 ore e 3 giorni).	
[§] Gli attacchi incompleti sono definiti come riaccensioni dolorose e ricorrenti che differiscono dagli attacchi tipici per una o più delle seguenti caratteristiche: 1) temperatura normale o minore di 38°C ; 2) durata superiore a una settimana o inferiore a 6 ore; 3) assenza di segni di peritonite in presenza di sintomatologia addominale acuta; 4) attacchi addominali localizzati; 5) artrite a carico di articolazioni diverse da quelle specificate.	

Modificata da ref. (16)

Tabella 2

Criteria di Yalcinkaya-Ozen per la diagnosi di FMF in età pediatrica*

- Febbre (temperatura ascellare > 38 °C, durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Dolore addominale (durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Dolore toracico (durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Oligoartrite (durata di 6-72 ore, ≥ 3 attacchi)
- Anamnesi familiare di FMF

* La diagnosi richiede la presenza di almeno 2 dei 5 criteri

Modificata da ref. (17)

Tabella 3

TERAPIA

Il progresso principale nel trattamento della FMF è stato introdotto nel 1972, quando è stata riportata la segnalazione aneddotica dell'efficacia della colchicina (19). Negli anni successivi è stata confermata la capacità di questo farmaco di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi di febbre e dolore addominale e di prevenire l'amiloidosi renale. Quest'ultimo effetto è ritenuto secondario alla capacità della colchicina di arginare la secrezione incontrollata dei parametri di fase acuta, responsabili principali dello sviluppo dell'amiloidosi. Il meccanismo d'azione della colchicina nella FMF è, tuttavia, noto soltanto in parte (20). La colchicina è un farmaco sicuro, ma ha uno stretto indice terapeutico e la sua somministrazione si accompagna frequentemente a effetti collaterali, anche ai dosaggi terapeutici (21). I più comuni eventi avversi sono soprattutto gastrointestinali e sono rappresentati da crampi, dolore addominali, accentuazione della peristalsi, diarrea e vomito. Si osservano nel 10-15% dei pazienti e tendono a risolversi con il tempo oppure riducendo la posologia. Un eccesso cronico di dosaggio può indurre discrasie ematologiche e neuropatia, mentre concentrazioni molto elevate del farmaco sono estremamente tossiche e possono portare a severa alterazione del sistema microtubulare. Sebbene la colchicina costituisca il trattamento ottimale della FMF, circa il 5% dei pazienti non risponde alla massima dose tollerata e una percentuale più elevata (20-40%) manifesta una risposta incompleta, con riduzione soltanto parziale della febbre (2).

La dimostrazione che la pirina è implicata nella produzione dell'IL-1, uno dei più potenti induttori

dell'infiammazione, ha aperto la strada ad un nuovo approccio terapeutico basato sull'inibizione di questa citochina (22). Ad oggi sono disponibili tre farmaci capaci di frenare le attività dell'IL-1 con un approccio differente. L'anakinra è un analogo ricombinante non glicosilato dell'antagonista recettoriale dell'IL-1. Negli ultimi anni è stata dimostrata la sua capacità di prevenire gli attacchi di sierosite nei pazienti resistenti alla colchicina. Questo farmaco ha breve emivita, che richiede una iniezione sottocutanea quotidiana. Il suo principale effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni nel sito di iniezione, che, ancorché spesso molto fastidiose, tendono a risolversi nell'arco di 2-3 settimane dall'inizio del trattamento, anche se occasionalmente sono tanto severe da obbligare alla sospensione del farmaco. La breve emivita conferisce all'anakinra una sicurezza maggiore rispetto ad altri farmaci biologici. Il canakinumab è un anticorpo monoclonale di classe IgG1 pienamente umanizzato che agisce specificamente sull'IL-1 β . È l'unico farmaco attualmente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana per la terapia della FMF. Ha una lunga emivita, che ne consente la somministrazione sottocutanea con cadenza mensile. Il suo impiego in pazienti con amiloidosi renale ha condotto alla diminuzione significativa della proteinuria. L'efficacia del canakinumab nella FMF resistente alla colchicina è stata comprovata in un trial randomizzato contro placebo. Il rilonacept ha affinità molto elevata per l'IL-1 e ha la capacità di "intrappolare" la citochina, bloccandone l'azione pro-infiammatoria. Viene sintetizzato attraverso la fusione tra la regione costante di una immunoglobulina IgG e la porzione extracellulare di due recettori per l'IL-1. L'efficacia e la tollerabilità del

riloncept sono state dimostrate in un trial controllato contro placebo in un gruppo di 12 pazienti.

L'ibuprofene nella FMF

Sebbene non dotati di effetto risolutivo sulla malattia, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare l'ibuprofene, sono frequentemente impiegati nella terapia iniziale della FMF per attenuare la febbre e il dolore secondario alla sierosite e nel trattamento di particolari manifestazioni cliniche, ad esempio l'artrite e la fascite (23,24). Le raccomandazioni terapeutiche 2016 della *European League of Associations for Rheumatology* (EULAR) per il trattamento della FMF suggeriscono l'impiego dei FANS nella mialgia febbrile protratta e nel dolore agli arti inferiori esacerbato dall'esercizio (25).

CONCLUSIONI

La FMF è la prima condizione infiammatoria di cui sia stato identificato il gene causativo e costituisce il prototipo delle sindromi autoinfiammatorie monogeniche. La colchicina rimane il farmaco di prima scelta per il trattamento della FMF ed è efficace e ben tollerato in una consistente percentuale di pazienti. Gli importanti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici compiuti negli ultimi anni hanno aperto la strada all'impiego dei farmaci inibitori dell'IL-1 nel trattamento dei pazienti refrattari o intolleranti alla colchicina. L'ibuprofene è utile in fase iniziale nel controllo della sintomatologia febbrile e del dolore da sierosite ed è consigliato nel trattamento di alcune specifiche manifestazioni cliniche della malattia.

Bibliografia

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:1707–13.
2. Lancieri M, Bustaffa M, Palmieri S, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci* 2023;24:9584.
3. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
4. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1–11.
5. Piazza A, Cappello N, Olivetti E, Rendine S. A genetic history of Italy. *Ann Hum Genet* 1988;52:203–13.
6. Cattani D. Familial Mediterranean fever: is low mortality from tuberculosis a specific advantage for MEFV mutations carriers? Mortality from tuberculosis among Muslims, Jewish, French, Italian and Maltese Patients in Tunis (Tunisia) in the first half of the 20th Century. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S53–S54.
7. Ross JJ. Goats, Germs, and Fever: Are the pyrin mutations responsible for familial Mediterranean fever protective against brucellosis? *Med Hypotheses* 2007;68:499–501.
8. Park YH, Remmers EF, Lee W, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol* 2020;21:857–67.
9. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004;50:3679–89.
10. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914–21.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982–7.
12. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Padeh S., Migdal A., Sohar E., Pras M. The changing Face of Familial Mediterranean Fever. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996;26:612–27.
13. Rigante D, La Torraca I, Ansuini V, Compagnone A, Sallì A, Stabile A. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:163–71.
14. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application

- of the case-crossover design. *Am J Epidemiol* 2012;175:1054–61.
15. Sohar E et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227–53.
 16. Livneh A et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879–85.
 17. Yalçinkaya F et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395–8.
 18. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1025–32.
 19. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
 20. Taylor EW. The mechanism of colchicine inhibition of mitosis. I. kinetics of inhibition and the binding of h3-colchicine. *J Cell Biol* 1965;25:145–60.
 21. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018;57:i4–i11.
 22. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75–80.
 23. Özçelik E, Çelikel E, Tekin ZE, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: A rare joint involvement of the disease. *J Paediatr Child Health*. 2024 Jul 25. Online ahead of print.
 24. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S77-86.
 25. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016 Apr;75(4):644-51.