

Il registro della Società Italiana di Reumatologia (SIR) per le malattie autoinfiammatorie sistemiche

The registry for the systemic autoinflammatory syndromes of the Italian Society of Rheumatology

Leonardo Punzi¹, Mauro Galeazzi², Vittorio Modena³, Stefano Bombardieri⁴

¹Cattedra ed Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università di Padova;

²Istituto di Reumatologia, Università di Siena;

³Struttura Complessa di Reumatologia, ASO S. Giovanni Battista, Torino;

⁴Cattedra ed Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università di Pisa

Le malattie autoinfiammatorie sistemiche (MAIS) sono un gruppo di affezioni di recente inquadramento caratterizzate da episodi infiammatori recidivanti, apparentemente primitivi, a carico di vari organi od apparati, in particolare articolazioni e cute (1). La definizione di auto-infiammatorie fa riferimento allo sviluppo apparentemente spontaneo di infiammazione associata ad uno sregolamento del sistema dell'immunità innata, senza coinvolgimento dei linfociti T-specifici o di (auto)anticorpi specifici. Alcune di queste malattie costituiscono un subset delle MAIS chiamate "sindromi delle febbri periodiche ereditarie" che includono le note febbre mediterranea familiare (FMF) e sindrome da IperIgD (HIDS), ma anche la Muckle-Wells syndrome (MWS), l'orticaria da freddo familiare (FCU) e la tumor necrosis factor receptor-1-associated periodic syndrome (TRAPS), di recente definizione. Alcuni autori hanno proposto di includere in questa categoria anche le meno caratterizzate sindromi febbrili quali la periodic fever aphthous stomatitis and adenitis (FPAPA) e la chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA), nota anche come neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID). Sebbene tutte questi sindromi abbiano caratteri-

stiche genetiche distinte e peculiari, esse hanno molte espressioni cliniche comuni e spesso difficilmente distinguibili.

La maggior parte delle crisi recidivanti tipiche di queste malattie sono caratterizzate da febbre, artriti, sierositi ed interessamento cutaneo e, dal punto di vista bioumorale, da una notevole reazione della fase acuta ed una marcata neutrofilia nel sito infiammatorio. Una possibile grave evoluzione per i soggetti affetti è l'amiloidosi, con conseguente grave nefropatia. Molti elementi suggeriscono che queste sindromi delle febbri periodiche ereditarie coinvolgono il sistema dell'immunità innata, un'arma ancestrale di cui dispone il nostro organismo per rispondere rapidamente ad una varietà molto ampia e generica di insulti ad esso arrecati, soprattutto di tipo batterico.

Lo sviluppo più concreto ed interessante delle conoscenze nell'ambito di queste malattie è venuto dalla FMF, la più rappresentativa fra tutte le MAIS, caratterizzata clinicamente da episodi ricorrenti di febbre ed infiammazione articolare, addominale e cutanea. Nel 1997, da un gruppo francese, è stato individuato il gene responsabile della FMF, chiamato MEFV (Mediterranean Fever) (2). Questo gene codifica per una proteina di 781 aminoacidi chiamata pyrin (o marenostrin) che è espressa soprattutto nei polimorfonucleati e nei monociti attivati da citochine. La Pyrin contiene 4 domini funzionali, fra i quali quello N-terminale, costituito da 92 aminoacidi, è chiamato pyrin domain (PyD). Questo dominio è ritrovabile in numerose proteine coinvolte nell'apoptosi e nell'infiammazione ed è membro della superfam-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Leonardo Punzi

Unità Operativa Complessa di Reumatologia

Università di Padova

Via Giustiniani 2

35128 Padova

E-mail: punzireu@unipd.it

miglia "death-domain" che include i domini death-domain (DD), death effector domains (DED) e caspase recruitment domains (CARD) (3). La particolarità di queste proteine è quella di interagire fra di loro in un rapporto molto stretto proteina:proteina. Così, DD interagisce con altre DD, DED con altri DED, CARD con CARD e PyD con PyD, formando complessi macromolecolari. Si è poi osservato che la PyD interagisce specificamente con un altro dominio contenente una PyD, chiamato apoptosis-associated speck-like protein with a CARD (ASC).

L'ASC possiede un dominio Pyrin N-terminale ed un dominio CARD C-terminale che si lega specificamente, a sua volta, con la CARD della procaspasi-1, anche nota come interleukin (IL)-1 β converting enzyme, portando alla sua aggregazione ed autoattivazione. Il risultato è che la derivante caspasi-1 trasforma la pro-IL-1 β in IL-1 β , che viene secreta ed interagisce con il recettore dell'IL-1 per mediare l'infiammazione. L'ASC è una proteina che nelle cellule apoptotiche forma grandi aggregazioni citoplasmatiche chiamate "specks", che fra le altre funzioni hanno il significato di annunciare l'apoptosi. In effetti, il 100% delle cellule che formano questi specks vanno incontro ad apoptosi completa (4). È stato suggerito che la pyrin sia in grado di stimolare l'apoptosi in presenza di ASC, proponendosi come una proteina pro-apoptotica ed antiinfiammatoria. Quindi, nel caso della FMF e di altre malattie ad essa correlate o simili, la pyrin ha un ruolo centrale nell'infiammazione, essendo coinvolta nell'attivazione citochinica e nell'apoptosi. Inoltre, mutazioni del gene della pyrin possono predisporre alcuni soggetti ad altre malattie infiammatorie recidivanti quali la m.di Behçet e le malattie infiammatorie intestinali.

Similmente alla pyrin, anche la cryopyrin, recentemente individuata quale prodotto proteico del gene responsabile (CAIS1) della MWS e della FCU (5) sembra coinvolta in molte sindromi infiammatorie. La cryopyrin è così chiamata per i rapporti del suo sito N-terminale, contenente una PyD, con la PyD della pyrin e per il suo ruolo nell'orticaria da freddo. La cryopyrin è strutturalmente simile alle proteine PYPAF1 (pyrin containing Apaf-1 like protein) e NOD (nucleotide-binding oligomerization domain), membri della stessa famiglia strutturale delle Apaf-1, ma contenenti una CARD piuttosto che una PyD nel sito N-terminale. Tutte queste proteine hanno in comune un sito NBS (nucleotide binding site) e mul-

tipi leucin-rich repeat domains (LRR). A sua volta l'Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor-1) rappresenta un elemento chiave del meccanismo dell'apoptosi, essendo un trasduttore della via mitocondriale od intrinseca dell'apoptosi. L'Apaf-1 ha tre siti, uno CARD, uno NBS ed uno C-terminale WD-40. Quest'ultimo sito si lega al citocromo c rilasciato dai mitocondri, causando un'alterazione strutturale della molecola dell'Apaf-1 che porta al reclutamento di molte caspasi 9 che si aggregano fra di loro, favorite dall'intervento degli altri siti NBS e CARD. Nel caso delle NOD il meccanismo è simile, ma la proteina di reclutamento è la RICK, una CARD che contiene una chinasi che si lega essa stessa per attivare l'IKK γ /NEMO, la subunità regolatrice del complesso I-kB (IKK) che a sua volta porta all'attivazione del sistema NF-kB.

Fra le sindromi delle febbri periodiche ereditarie, la TRAPS è forse quella che ha ricevuto più notorietà negli ultimi tempi, grazie alla constatazione di un importante effetto terapeutico dei nuovi farmaci biologici anti-TNF. La TRAPS è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante dovuta ad alcune mutazioni della super famiglia 1A del recettore solubile del TNF (TNFRF1A) (6). I pazienti con TRAPS hanno attacchi ricorrenti di febbre e dolori a carico di articolazioni, addome, muscoli, cute ed occhio. Nei periodi fra gli attacchi i livelli del TNFRSF1 sono estremamente bassi (<1 ng/ml). Questi possono talvolta aumentare fino alla normalità durante le crisi, in accordo con l'aumento dei livelli del TNF. In questo soggetti è stata ritrovata una mutazione del gene TNFRF1A sul cromosoma 12p13. Questa mutazione colpisce il dominio extra-cellulare del TNFRSF1A, impedendo la sua solubilizzazione e quindi predisponendo la cellula a subire maggiori effetti dal TNF. La TRAPS è la prima malattia in cui sia stata ritrovata una mutazione naturale del recettore del TNF. Tuttavia, alcuni pazienti con un quadro clinico molto simile e suggestivo di TRAPS che non presentano questa mutazione, definiti "TRAPS-negativi", sono probabilmente dovuti ad altre mutazioni simili o aggiuntive. Al contrario, possono aversi soggetti con mutazione del gene del TNFRSF1A che presentano minimi sintomi o addirittura nessun disturbo (7). Un'ulteriore possibilità è che esistano soggetti con livelli costituzionalmente bassi di TNFRF1A, ma senza mutazioni del gene del TRAPS, e quindi probabilmente influenzati da altre vie genetiche. Questi soggetti, dietro stimola-

zioni ambientali, possono sviluppare delle sindromi simil-TRAPS. L'ipotesi patogenetica riguardante il ruolo del difetto del recettore TNFRSF1A è confermato dall'efficacia terapeutica degli anti-TNF. L'etanercept, una proteina di fusione contenente due copie del recettore p75 del TNF legati ad un frammento costante delle IgG umane è stato impiegato per il trattamento della TRAPS al dosaggio di 25 mg s.c./2 volte/sett. con ottimi risultati (8), senza tuttavia riuscire a prevenire gli attacchi (9).

Un'altra interessante malattia facente parte del gruppo della MAIS è la s.di Blau, una rara malattia ereditaria con trasmissione autosomica dominante caratterizzata da artrite, rash cutaneo ed uveite, ma che può coinvolgere altri organi od apparati (10). In questa malattia però di solito non c'è febbre, rendendo quindi ulteriormente appropriata la nuova definizione di MAIS invece della vecchia classificazione di febbri periodiche ereditarie per tutte queste malattie infiammatorie ereditarie. Al mondo attualmente le famiglie note sono circa 15. In Italia finora si segnala una famiglia con caratteristiche tipiche ed un caso sporadico (11-13). Nella famiglia italiana seguita a Padova da più di vent'anni, l'esordio è stato molto precoce, in età infantile, con un'evoluzione mite per l'artrite e la dermatite, ma grave per l'uveite (11). Il gene di suscettibilità della s.di Blau è stato recentemente identificato come CARD 15 (già noto come NOD2), lo stesso gene che si associa allo sviluppo del m.di Crohn (14). La CARD 15 codifica una proteina di 1040 aminoacidi che contiene strutturalmente due CARD N-terminali legati ad un (NBS) e (LRR) nella porzione C-terminale. La CARD 15 è espressa prevalentemente nei monociti e può interagire con i lipopolisaccaridi (LPS) attraverso i domini LRR che attivano la via del segnale NF-kB. È interessante la constatazione che le mutazioni che coinvolgono i LRR predispongono al m.di Crohn, mentre quelle che coinvolgono la NBS sono specifici per la SB. Nella famiglia di Padova è stata recentemente ritrovata una nuova mutazione del sito NBS, E383K, differente dalle altre tre individuate finora, R334Q, R334W, L469F (12).

Oltre che il m.di Crohn, alcuni autori hanno proposto di includere nelle MAIS altre malattie, fra cui la m.di Behçet (MB), il m.di Still dell'adulto e la s.di Schnitzler. Il rationale per l'inclusione della MB stava nel tipo di evoluzione della malattia a crisi ricorrenti, nella similitudine dell'impegno d'organo con alcune MAIS, nella sospetta

associazione di alcuni quadri clinici particolari con alcune mutazioni della MEVF o della TRAPS e nel fatto che colpisce spesso i giovani. Tuttavia, in contrasto con questa ipotesi, la MB è raro nell'infanzia, le crisi sono più prolungate rispetto a quelle delle MAIS, le sierositi sono poco frequenti, le uveiti hanno carattere differente e, soprattutto, a ben guardare, è stata smentita l'associazione con mutazioni genetiche significative. In questo contesto, è particolarmente decisivo un recente lavoro di Espinosa et al. (15). Questi autori hanno ricercato in 50 pazienti con MB e in 100 soggetti sani di controllo la presenza delle mutazioni genetiche più comuni per la MEVF and per il TNFRSF 1A. Mutazioni eterozigote del MEVF (K695R) sono state ritrovate in un paziente con (2%) MB. Invece, nel gruppo di controllo 5 soggetti (5%) dimostravano queste mutazioni. Per ciò che concerne il TNFRSF 1A, la mutazione genetica R92Q risultava presente con carattere eterozigote in un paziente (2%) con MB ed in 4 (4%) soggetti di controllo. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna associazione fra le manifestazioni cliniche della MB e la presenza di particolari polimorfismi o mutazioni.

Invece, per il m.di Still dell'adulto gli studi sono ancora in corso da parte di qualche gruppo e non vi è alcun dato definitivo né per l'inclusione, né per l'esclusione dalle MAIS. Per la s.di Schnitzler la rassomiglianza clinico-patogenetica con la MWS è stata ulteriormente suffragata dalla brillante risposta terapeutica all'anakinra (16, 17), così candidandone l'inserimento nelle MAIS.

Dunque, come traspare da quanto esposto finora, nelle MAIS il distretto più frequente interessato è quello articolare, seguito da quello cutaneo ed oculare. È probabilmente il motivo principale dell'interesse per le MAIS dei Reumatologi, cui spetta talvolta il riconoscimento iniziale di queste malattie soprattutto nelle forme a trasmissione autosomica recessiva, con espressione più tardiva rispetto a quelle a trasmissione dominante, di quasi esclusiva pertinenza dei Pediatri. Inoltre, c'è la comune constatazione, negli ambienti più esperti di queste affezioni in ambito internazionale, che queste mutazioni genetiche siano molto più frequenti di quello che si pensi. Spesso hanno carattere eterozigote o non sono completamente espresse, ma possono lo stesso, spesso in associazione con altre malattie infiammatorie note, condizionarne o modificarne il quadro clinico. Quindi, vi sono tutti i presupposti perché i Reumatologi vi prestino adeguato interesse.

Per questo, con grande sensibilità e tempestività, il consiglio direttivo della SIR, durante il triennio presieduto da Bianca Canesi, decise di costituire un Registro Italiano per le MAIS affidandone la responsabilità a Leonardo Punzi. Formato un board ristretto con l'aiuto di Mauro Galeazzi e Vittorio Modena, sono state tracciate le basi per la costituzione effettiva in tempi rapidi del registro, attraverso una sequenza temporale organizzativa così delineata:

1. Individuazione di Centri di Riferimento territoriali, sulla scorta di documentata esperienza sull'argomento.
2. Pubblicazione dell'Editoriale su Reumatismo con l'annuncio della costituzione del registro.
3. Costituzione di un sito, in link con il sito SIR, in cui si illustrano tutte le principali caratteristiche di queste malattie e si indicano i Centri di riferimento.
4. I medici, presumibilmente soprattutto ma non solo Reumatologi, che riterranno di aver qualche paziente con caratteristiche compatibili con quelle di una MAIS, invieranno il paziente al Centro di riferimento più vicino.
5. Il Centro di riferimento, visitato il paziente, se ritiene di confermare il sospetto di MAIS, effettua il prelievo per la determinazione genetica, compilando la scheda di inserimento dati.

Per il momento, in Italia, i Centri di Reumatologia disponibili per la determinazione genetica sono due, uno a Siena (Mauro Galeazzi) già attrezzati per le mutazioni più comuni di MEFV, TRAPS ed HIDS e l'altro a Padova (Leonardo Punzi) per TRAPS e HIDS.

Comunque, contiamo di rendere operativo il tutto e darne l'annuncio durante il prossimo Congresso della SIR.

BIBLIOGRAFIA

1. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 61-9.
2. French FMF. Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
3. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, et al. Fire and Ice: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl 26): S45-S53.
4. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 39320-9.
5. Hoffman HM, Mueller JL, Brode DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-5.
6. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extra-cellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFRSF1A, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
7. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
8. Drewe E, McDermott EM, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1044-5.
9. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 235-9.
10. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, rash. *J Pediatr* 1985; 107: 689-93.
11. Valente M, Parenti A, Cipriani R, Punzi L, Peserico A. Familial histiocytic dermatoarthritis. *Int J Dermatol* 1986; 23: 67.
12. van Duist MM, Albrecht M, Posdwiadek M, Giachino D, Lengauer T, Punzi L, et al. A new CARD 15 mutation in Blau syndrome. *Eur J Hum Gen* 2005; 13: 742-7.
13. Priori R, Bombardieri M, Spinelli FR, Merlin F, Miceli-Richard C, La Cava M, et al. Sporadic Blau syndrome with a double CARD15 mutation. Report of a case with lifelong follow-up. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 228-31.
14. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur A-M, Manouvrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD 15 mutations in Blau syndrome. *Nature Gen* 2001; 29: 19-20.
15. Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yague Y, et al. Behcet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (suppl 38): S64-S66.
16. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 607-12.
17. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2226-7.