



www.printo.it/pediatric-rheumatology/BA/intro

Familijarna mediteranska groznica (FMF)

Verzija

1. ŠTA JE FMF?

1.1 Šta je to?

Familijarna mediteranska groznica (FMF) je genetski prenosiva bolest. Pacijenti pate od ponavljajućih epizoda groznice, koje su praćene bolovima u trbuhu, grudima ili bolom u zglobovima i otokom. Bolest obično pogađa ljude Mediteranskog ili porijekla sa Bliskog istoka, naročito Jevreje (posebno Sefarde), Turke, Arape i Armene.

1.2 Koliko je oboljenje često?

Učestalost bolesti u populacijama visokog rizika je oko 1-3/1000. Rijetka je u drugim etničkim skupinama. Međutim, od kako je otkriven gen odgovoran za ovu bolest, češće se dijagnosticira i u populacijama u kojima se smatrala rijetkom bolesti poput Talijana, Grka i Amerikanaca. FMF napadi počinju prije 20. godine života u oko 90% bolesnika. U više od polovine pacijenata, bolest se javlja u prvoj deceniji života.

1.3 Koji su uzroci bolesti?

FMF je genetska bolest. Odgovorni gen je nazvan MEFV gen i utiče na protein pirin koji igra važnu ulogu u urođenom imunitetu. Ako je taj gen mutiran, kao što je to kod FMF, ovaj proces urođene odbrane ne funkcioniše kako bi trebalo te pacijenti imaju napade bolesti.

1.4 Je li nasljedna?

Većinom se nasljeđuje kao autosomna recesivna bolest, što znači da

roditelji obično nemaju simptome bolesti. Ova vrsta transmisije znači da bi se imala FMF, obje kopije MEFV gena kod pojedinca (jedna od majke, a druga od oca) su mutirane; stoga su oba roditelja nositelji (nositelj ima samo jedan mutirani gen, ali ne i bolest). Ako je bolest prisutna u široj porodici, vrlo vjerovatno je ima brat ili sestra, rođak, amidža/stric ili dalji rođak. Međutim, kod manjeg broja slučajeva, ako jedan roditelj ima FMF, a drugi je nositelj, postoji 50% šansa da će njihovo dijete imati bolest. Kod manjeg broja pacijenata, jedan ili čak obe kopije gena čine se kao normalne.

1.5 Zašto moje dijete ima ovu bolest? Može li se spriječiti?

Vaše dijete ima ovu bolest, jer ono nosi mutirani gen koji uzrokuje FMF.

1.6 Je li zarazna?

Ne, nije.

1.7 Koji su glavni simptomi?

Glavni simptomi bolesti su ponavljajuće episode povišene temperature, praćene bolovima u trbuhu, prsima ili zglobovima. Napadi bola u trbuhu su najčešći, vide se kod oko 90% pacijenata. Napadi s bolovima u prsima javljaju se kod oko 20-40% bolesnika, a bolovima u zglobovima kod oko 50-60% pacijenata.

Djeca se, najčešće, žale na određeni tip napada, kao što je ponavljajući bol u trbuhu uz febrilnost. Ipak, neki pacijenti doživljavaju različite vrste napada, ispoljavajući jedan po jedan simptom zasebno, ili u kombinaciji. Ovi napadi bolesti su samoograničavajući (što znači da prolaze bez liječenja) i traju 1-4 dana. Pacijenti se potpuno oporave na kraju napada i osjećaju sasvim dobro u periodu između napada. Neke episode bolesti mogu biti toliko bolne da sam pacijent ili porodica zatraži ljeckarsku pomoć. Teški abdominalni napadi mogu imitirati akutnu upalu slijepog crijeva i zbog toga neki pacijenti mogu biti podvrgnuti nepotrebnim hirurškim zahvatima, kao što je apendektomija (operacija slijepog crijeva).

Međutim, neki napadi, čak i kod istog bolesnika, mogu biti toliko blagi da se zamjene sa osjećajem nelagode u trbuhu. To je jedan od razloga zašto je teško prepoznati pacijente sa FMF. Tokom bolova u trbuhu,

dijete obično ima zatvor, ali kako bol počne da slabi, javi se mekša stolica.

Dijete može imati veoma visoku temperaturu tokom jednog a sasvim blagi porast temperature tokom druge epizode bolesti. Bol u prsima obično se javlja samo na jednoj strani, a može biti i tako intenzivan da pacijent ne može disati dovoljno duboko. To prolazi unutar par dana. Obično je samo jedan zglob pogođen prilikom napada (monoartritis). To je obično skočni zglob ili koljeno. Ono može biti tako otečeno i bolno da dijete ne može hodati. Kod oko jedne trećine bolesnika, na koži iznad zahvaćenog zgloba javlja se crvenilo. Napad sa bolom u zglobovima može trajati nešto duže nego druge forme ataka i može biti potrebno od 4 dana do 2 sedmice do potpunog oporavka. Kod neke djece, jedini nalaz bolesti može biti ponavljajući bol i otok u zglobovima, a koji se pogrešno dijagnostičira kao akutna reumatska groznica ili juvenilni idiopatski artritis.

Kod oko 5-10% slučajeva, zahvaćenost zglobovima postaje hronična i može izazvati oštećenje zgloba.

U nekim slučajevima, kod FMF-a se javlja karakteristične kožne promjene (rash), koji se naziva erizipeloidni rash (liči na promjene koje se viđaju kod erizipelesa), a obično se javlja kod donjih ekstremiteta i zglobova. Neka djeca se žale na bolove u nogama.

Rijede forme napada se javljaju kao ponavljajućim perikarditis (upala vanjskog omotača srca), miozitisom (upala mišića), meningitisom (upala ovojnice mozga i kičmene moždine) i periorhitisom (upala ovojnice testisa).

1.8 Koje su moguće komplikacije?

Neke druge bolesti koje se karakteriziraju upalama krvnih sudova (vaskulitis) se češće vide kod djece sa FMF, kao što su Henoch-Schönlein purpura i poliartritis nodosa. Najteža komplikacija koja može nastati kod neliječene FMF jeste razvoj amiloidoze. Amiloid je poseban protein koji se odlaže u pojedine organe, kao što su bubrezi, crijeva, koža i srce a uzrokuje postepeni gubitak funkcije, posebno bubrega. To nije specifično samo za FMF i može komplikovati druge hronične inflamatorne bolesti koje nisu adekvatno liječene. Proteini u urinu mogu biti značajan signal za postavljanje dijagnoze. Dokazivanje amiloida u crijevima ili bubrezima će potvrditi dijagnozu. Djeca koja primaju odgovarajuću dozu kolhicina (vidjeti : medikamentozna terapija) nemaju

rizik razvoja ove komplikacije opasne po život .

1.9 Da li je bolest ista kod svakog djeteta?

Nije ista kod svakog djeteta. Štoviše, tip, trajanje i ozbiljnost napada mogu biti različiti svaki put, čak i kod istog djeteta.

1.10 Je li se bolest kod djece razlikuje od bolesti kod odraslih osoba?

Općenito, FMF kod djece nalikuje onoj kod odraslih. Ipak, neke karakteristike bolesti, poput artritisa (upala zglobova) i miozitisa, se češće vide u djetinjstvu. Učestalost napada obično se smanjuje kako pacijent stari. Periorchitis se otkriva češće kod dječaka nego kod odraslih muškaraca. Rizik od amiloidoze je veća kod pacijenata koji nisu bili liječeni od početka bolesti.

2. DIJAGNOZA I LIJEČENJE

2.1 Kako se dijagnosticira?

Općenito, pristup je slijedeći:

Klinička sumnja: Razmotriti mogućnost FMF-a nakon najmanje tri ataka bolesti. Detaljna anamneza etničkog porijekla, kao i podatak o postojanju rođaka sa istim ili sličnim tegobama ili bubrežnoj insuficijenciji

Od roditelja se treba tražiti da daju detaljan opis prethodnih napada.

Praćenje: dijete sa sumnjom na FMF treba pažljivo pratiti prije nego što se uspostavi definitivna dijagnoza. Tokom ovog perioda praćenja, ako je moguće, pacijenta bi trebalo pregledati fizikalno i uraditi analize krvi na prisustvo inflamacije. Generalno, ovi testovi budu pozitivni tokom napada, i vraćaju se u normalu ili blizu normalnih vrijednosti nakon napada. Kreirani su klasifikacioni kriterijumi koji pomažu da se prepozna FMF. Nije uvijek moguće pregledati dijete tokom napada iz različitih razloga. Zbog toga se od roditelja traži da vode dnevnik i opisuju šta se dešava. Oni također mogu koristiti lokalne laboratorije za krvne pretrage.

Odgovor na liječenje kolhicinom: Djeci , koja na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza imaju visoku sumnju na postojanje FMF-a, daje kolhicin u periodu od oko šest mjeseci, nakon čega se ponovo vrši procjena stanja. U slučaju da se radi o FMF-a, napadi ili u potpunosti prestaju ili se smanji njihov broj, težina i trajanje. Tek nakon što se sprovedu navedeni koraci, pacijentu se može postaviti dijagnoza FMF-a i propisati doživotni tretman kolhicinom. Kako FMF utiče na niz različitih sistema u tijelu, različiti stručnjaci mogu biti uključeni u dijagnosticiranje i liječenje FMF-a. Ovo uključuje opšte pedijatre, pedijatrijske ili opće reumatologe, nefrologe (stručnjaci za bubrege) i gastroenterologa (probavni sistem).

Genetska analiza: odnedavno je moguće obaviti i genetsku analizu bolesnika u svrhu potvrđivanja prisutnosti mutacija koje se smatraju odgovornim za razvoj FMF-a.

Klinička dijagnoza FMF-a se potvrđuje ako pacijent nosi dvije mutacije, jednu od svakog roditelja. Međutim, mutacije koje su dosada opisane, su nađene kod oko 70-80% pacijenata sa FMF. Ovo znači da postoje FMF pacijenti s jednom mutacijom ili čak bez ijedne mutacije; prema tome, dijagnoza FMF-a i dalje ovisi o kliničkoj procjeni. Genetska analiza možda nije dostupna u svakom centru za liječenje.

Febrilnost i bol u trbuhu vrlo su česte tegobe u djetinjstvu. Stoga, ponekad nije lako dijagnosticirati FMF, čak i kod populacijama sa visokim rizikom. Može se desiti da prođe i par godina prije nego što se bolest prepozna. Kašnjenje u postavljanju dijagnoze treba svesti na minimum zbog povećanog rizika od amiloidoze kod neliječenih pacijenata.

Postoji niz drugih bolesti sa ponavljajućim febrilnim epizodama, bolovima u trbuhu i zglobovima. Neke od tih bolesti su također genetske i dijele neka slična klinička obilježja; ipak, svaka od njih se razlikuju po kliničkim i laboratorijskim karakteristikama.

2.2 Koja je važnost testova?

Laboratorijski testovi su važni u dijagnostici FMF. Testovi poput sedimentacije eritrocita (SE), CRP, kompletna krvna slika i fibrinogen su važni za vrijeme napada (najmanje 24-48 h nakon početka napada) u procjeni stepena inflamacije. Ovi testovi se ponavljaju nakon što

dijetetu prestanu svi simptomi i prati se njihova normalizacija. Kod oko jedne trećine bolesnika, testovi se vrata u normalne vrijednosti. U preostale dvije trećine, vrijednosti laboratorijskih analiza se značajno smanje ali i dalje ostanu značajno iznad gornje granice normalnog. Mala količina krvi je također potrebna za genetske analize. Djeca koja se doživotno liječe kolhicinom moraju dva puta godišnje raditi nalaz krvi i urina radi monitoringa.

Uzorak urina se testira na prisutnost proteina i crvenih krvnih zrnaca. Mogu postojati privremene promjene tijekom napada, ali stalno povišene razine proteina u urinu mogu sugerisati amiloidozu. Liječnik tada može obaviti biopsiju rektuma ili bubrega. Biopsija rektuma uključuje uzimanje veoma malog komadića tkiva rektuma, što je veoma lako izvesti. Ako rektalna biopsija ne dokaže prisustvo amiloida, onda je potrebno uraditi biopsiju bubrega da bi se potvrdila dijagnoza. Za biopsiju bubrega, dijete mora provesti noć u bolnici. Tkivo dobijeno biopsijom se oboji i zatim ispita na prisustvo amiloida.

2.3 Može li se liječiti ili izliječiti?

FMF se ne može izliječiti, ali se može tretirati doživotnom upotrebom kolhicina. Na taj način, mogu se prevenirati ili smanjiti napadi bolesti i prevenirati amiloidozu. Ako pacijent prestane uzimati lijekove, onda će ponovno biti u riziku od napada i pojave amiloidoze.

2.4 Koji su lijekovi?

Lijek za FMF je jednostavan, jeftin i ne uključuje ozbiljne nuspojave, pod uvjetom da se uzima u odgovarajućoj dozi. Danas je kolhicin, prirodni proizvod, lijek izbora u profilaktičkom liječenju FMF-a. Nakon što se postavi dijagnoza, dijete mora uzimati lijek do kraja života. Ako se uzima pravilno, napadi nestaju kod oko 60% pacijenata, djelomični odgovor ima oko 30% pacijenata, ali je neefikasan kod oko 5-10% bolesnika .

Ovo liječenje ne kontroliše samo napade, već eliminiše opasnost od nastajanja amiloidoze. Dakle, presudno je da doktori ponavljano objašnjavaju roditeljima i pacijentu koliko je od vitalne važnosti da se uzima propisana doza. Pridržavanje liječenju je vrlo važno. Ako se liječenje ustali, dijete može živjeti normalan život i imati normalan životni vijek. Roditelji ne bi trebali mijenjati dozu bez savjetovanja s

liječnikom.

Doza kolhicina ne bi trebala biti povećana tokom već aktivnog napada, jer je takvo povećanje neučinkovito. Važno je spriječiti napade. Biološki lijekovi koriste se kod bolesnika rezistentnih na kolhicin.

2.5 Koji su neželjeni efekti lijekova?

Nije lako prihvatiti da dijete mora uzmati tablete zauvijek. Roditelji su često zabrinuti o mogućim neželjenim efektima kolhicina. To je siguran lijek s minimalnim neželjenim efektima koji obično prolaze sa smanjenjem doze. Najčešći neželjeni efekat je proljev.

Neka djeca ne mogu tolesati propisanu dozu zbog čestih vodenastih stolica. U takvim slučajevima, potrebno je smanjiti dozu do nivoa tolerancije, a zatim polako, postepeno povećavati do odgovarajuće doze. Također je moguće smanjeniti unos laktoze u hranu oko 3 sedmice i nakon čega probavni simptomi obično nestan.

Ostali neželjeni efekti uključuju mučninu, povraćanje i grčeve u trbuhu. U rijetkim slučajevima, može uzrokovati slabost u mišićima. Broj perifernih krvnih zrnaca (bijela i crvena krvna zrnca i trombociti) mogu povremeno biti sniženi, ali se normaliziraju sa snižavanjem doze.

2.6 Koliko dugo bi trebalo trajati liječenje?

FMF zahtijeva doživotno preventivno liječenje.

2.7 Što je s nekonvencionalnim ili dopunskim terapijama?

Za FMF nisu poznati dopunski lijekovi.

2.8 Kakve vrste periodičnih pregledi su neophodne?

Djeci koja se liječe od FMF-a trebaju namnaje 2 puta godišnje uraditi testove krvi i urina.

2.9 Koliko će dugo bolest trajati?

FMF je doživotno oboljenje.

2.10 Kakva je dugoročna prognoza (predviđeni ishod i tok) bolesti?

Ako se pravilno liječi doživotnim korištenjem kolhicina, djeca s FMF-om žive normalan život. Ukoliko je dijagnoza kasno postavljena ili ukoliko se pacijent ne pridržava liječenja, povećava se rizik od razvoja amiloidoze, što rezultira lošom prognozom. Djeca koja razviju amiloidozu mogu zahtijevati transplantaciju bubrega.

Zaostajanje u rastu nije najveći problem kod FMF-a.

2.11 Da li je moguć potpuni oporavak?

Ne, jer je to genetska bolest. Međutim, doživotna terapija kolhicinom daje pacijentu priliku da živi normalan život, bez ograničenja i bez rizika od razvoja amiloidoze.

3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

3.1 Kako bolest može da utiče na svakodnevni život djeteta i porodice?

Dijete i porodica doživljavaju glavni stres prije nego što se postavi dijagnoza. Dijete treba česte preglede zbog ozbiljnog bola u trbuhu, grudima ili zglobovima. Neka djeca prolaze kroz nepotrebno operisana zbog neadekvatne dijagnoze. Nakon što se ona postavi, cilj liječenja za dijete i porodicu bi trebao biti postići gotovo normalan život. Bolesnici s FMF-om trebaju imati dugoročan redovan medicinski tretman i a lose pridržavanje liječenju kolhicinom povećava rizik razvoja amiloidoze. Značajan problem je psihološki teret doživotnog liječenja. Psihosocijalna podrška i edukativni programi za pacijenta i roditelje mogu biti od velike pomoći.

3.2 Šta je sa školom?

Česti napadi uzrokuju velike probleme s pohađanjem nastave a liječenje kolhicinom će poboljšati ovaj problem.

Informisanje škole o bolesti djeteta može biti korisno, naročito pružanjem savjeta o tome šta učiniti u slučaju napada.

3.3 Šta je sa sportom?

Bolesnici s FMF koji primaju doživotno kolhicin se mogu baviti bilo kojim sport kojim žele. Jedini problem mogli bi biti napadi sa produženom upalom zglobova, koji mogu izazvati ograničenost pokreta u pogođenim zglobovima.

3.4 Šta je sa ishranom?

Nema specifične ishrane.

3.5 Može li klima uticati na tok bolesti?

Ne, ne može

3.6 Može li dijete biti vakcinisano?

Da, dijete može biti vakcinisano.

3.7 Šta je sa seksualnim životom, trudnoćom, kontracepcijom?

Bolesnici s FMF-om mogu imati problema s plodnošću prije nego počnu koristiti kolhicin, ali nakon uključivanja kolhicina, ovaj problem nestaje. Smanjenje broja spermija je vrlo rijetko u terapeutiskim dozama. Ženski pacijenti ne moraju prestati uzimati kolhicin tokom trudnoće ili dojenja.