



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/Fl/intro>

Perinnöllinen välimerenkuume

Versio 2016

1. MIKÄ ON PERINNÖLLINEN VÄLIMERENKUUME?

1.1 Mikä se on?

Perinnöllinen välimerenkuume, josta käytetään lyhennettä FMF (lyhenne tulee englanninkielisestä nimestä "Familial Mediterranean Fever"), on perinnöllinen sairaus. Sitä luonnehtivat toistuvat kuumekohtaukset, joihin liittyy vatsa- tai rintakipua tai nivelten turvotusta ja nivelkipuja. Tautia esiintyy tavallisimmin Välimeren ja Lähi-idän kansoilla, erityisesti juutalaisilla (sefardijuutalaiset), turkkilaisilla, arabeilla ja armenialaisilla.

1.2 Kuinka tavallinen se on?

Niissä etnisissä ryhmissä, joissa sairastumisriski on suuri, tautiin sairastuu 1–3 henkilöä tuhannesta. Muissa etnisissä ryhmissä perinnöllistä välimerenkuumetta esiintyy harvoin. Sen jälkeen, kun taudin perinnöllinen syy saatiin selville, sitä on todettu aikaisempaa useammin myös sellaisissa väestöryhmissä, joissa sitä on pidetty erittäin harvinaisena, kuten italialaisissa, kreikkalaisissa ja amerikkalaisissa.

Perinnölliselle välimerenkuumeelle tyypilliset tautikohtaukset alkavat ennen 20 vuoden ikää noin 90 prosentilla potilaista. Yli puolella potilaista tauti puhkeaa ensimmäisten kymmenen elinvuoden aikana.

1.3 Mikä sen aiheuttaa?

Perinnöllinen välimerenkuume eli FMF on perinnöllinen tauti. Sen taustalla on tulehduksen säätelyyn osallistuvaa valkuaisainetta koodaavassa MEFV-geenissä tapahtunut muutos. Geenimuutoksen eli

mutaation seurauksena elimistö ei pysty säätelemään tulehdusta normaalisti ja potilaalla on sen vuoksi ajoittaisia kuumekehtauksia.

1.4 Onko se perinnöllinen?

Perinnöllinen välimerenkuume eli FMF on tavallisesti autosomissa peittyvästi eli resessiivisesti periytyvä tauti, mikä tarkoittaa, että molemmat vanhemmat ovat yleensä oireettomia. Sairastuminen edellyttää, että lapsi on perinyt muuttuneen geenin molemmilta vanhemmiltaan. Tällöin molemmat vanhemmat ovat geenimutaation kantajia, mutta koska FMF periytyy peittyvästi, heistä kumpikaan ei ole sairastunut. Potilaan sukulaisista tautia voi sairastaa joku sisaruksista, serkku, setä tai kaukaisempi sukulainen. Jos toinen vanhemmista sairastaa tautia ja toinen on sen kantaja, lapsen sairastumisen todennäköisyys on 50 %. Pienellä osalla potilaista geeniparin geeneistä toinen tai molemmat näyttäisivät olevan täysin normaaleja.

1.5 Miksi lapsella on perinnöllinen välimerenkuume? Voidaanko se ehkäistä?

Lapsi on sairastunut, koska hänellä on perinnöllisen välimerenkuumeen aiheuttava geenimuutos.

1.6 Tarttuuko se?

Perinnöllinen välimerenkuume eli FMF ei ole tarttuva tauti.

1.7 Mitkä ovat sen pääasialliset oireet?

Taudin tärkeimmät oireet ovat toistuva kuume ja siihen liittyvä vatsa-, rinta- tai nivelkipu. Näistä oireista tavallisin on vatsakipu, jota esiintyy noin 90 prosentilla potilaista. Rintakipuja esiintyy 20–40 prosentilla potilaista ja nivelkipuja on 50–60 prosentilla.

Yleensä lapsilla on toistuvasti samantapaisia oireita, esimerkiksi vatsakipuja ja kuumetta. Osalla potilaista voi tautikohtausten aikana kuitenkin olla erilaisia oireita, joko yhtä kerrallaan tai useita yhtä aikaa. Tautikohtaukset kestävät 1–4 päivää ja paranevat itsestään. Oireet paranevat kokonaan ja potilaat ovat täysin terveitä, kunnes tautikohtaus uusiutuu. Joskus potilaalla voi olla niin kovia kipuja, että

hoitoon hakeutuminen on tarpeen. Vaikeat vatsakipukohtaukset saattavat muistuttaa erehdyttävästi äkillistä umpilisäkkeen tulehdusta, ja joskus potilaille tehdäänkin turhia vatsaleikkauksia, esimerkiksi umpilisäkkeen poisto.

Välillä oireet voivat olla samallakin potilaalla niin lieviä, että ne tulkitaan vatsavaivoiksi. Taudin tunnistaminen on tämän vuoksi hyvin vaikeaa. Vatsakipujen aikana lapsi kärsii yleensä ummetuksesta, mutta kivun lievittyessä uloste muuttuu löysemmäksi.

Kuume saattaa nousta tautikohtauksen aikana erittäin korkeaksi, mutta seuraavalla kerralla lapsella saattaakin olla vain lievää lämpöä.

Rintakipua tuntuu yleensä vain toisella puolella ja se saattaa olla niin voimakasta, että potilaan hengitys vaikeutuu. Rintakipu menee itsestään ohi muutamassa päivässä.

Niveltulehdus on yleensä vain yhdessä nivelessä kerrallaan (monoartriitti). Tavallisin paikka on nilkka tai polvi. Nivel saattaa olla niin turvonnut ja kipeä, ettei lapsi pysty kävelemään. Noin joka kolmannella potilaalla tulehtuneen nivelen kohdalla on punoittavaa ihottumaa. Niveloireet saattavat kestää jonkin verran kauemmin kuin muut, perinnölliselle välimerenkuumeelle tyypilliset oireet. Kipu ja saattaa olla neljästä päivästä kahteen viikkoon. Joillakin lapsilla toistuva nivelkipu ja turvotus ovat taudin ainoa oire. Tauti voidaan tulkita tällöin virheellisesti akuutiksi reumakuumeeksi tai lastenreumaksi.

Potilaista 5–10 prosentilla niveloireet kroonistuvat ja saattavat aiheuttaa nivelvaurioita.

Osalla potilaista todetaan taudille tyypillistä, ruusua muistuttavaa ihottumaa, jota esiintyy tavallisesti sääriässä ja jaloissa sekä nivelten alueella. Joillakin lapsilla voi olla jaloissa kipuja, jotka haittaavat normaalia toimintaa.

Harvinaisempia taudin ilmenemismuotoja ovat toistuva sydänpussitulehdus (perikardiitti), lihastulehdus (myosiitti), aivokalvotulehdus (meningiitti) sekä kivistulehdus (periorkiitti).

1.8 Millaisia komplikaatioita tautiin liittyy?

Eräät verisuonitulehdukset (vaskuliitit), kuten Henoch-Schönleinin purppura ja valtimoiden kyhmytulehdus (polyarteritis nodosa, PAN), ovat tavallista yleisempiä perinnöllistä välimerenkuumetta sairastavilla lapsilla. Amyloidoosi on taudin vakavin mahdollinen komplikaatio ja kehittyy, mikäli perinnöllistä välimerenkuumetta ei hoideta.

Amyloidoosissa eri elimiin, esimerkiksi munuaisiin, suoleen, iholle tai sydämeen, kertyy valkuaisainetta (amyloidia). Amyloidin kertyminen (amyloidoosi) johtaa vähitellen elinten, erityisesti munuaisten, toiminnan heikkenemiseen. Amyloidoosi ei ole vain perinnölliselle välimerenkuumeelle ominainen komplikaatio, vaan voi liittyä myös muihin pitkäaikaisiin tulehdussairauksiin, mikäli niitä ei hoideta asianmukaisesti. Valkuaisen esiintyminen virtsassa saattaa olla amyloidoosin oire. Diagnoosi varmistuu, jos amyloidikertymiä löytyy suolesta tai munuaisista. Tämä hengenvaarallinen komplikaatio voidaan välttää asianmukaisella kolkisiinilääkityksellä (kolkisiinihoito on kuvattu tarkemmin jäljempänä).

1.9 Onko tauti samanlainen kaikilla lapsilla?

Perinnöllinen välimerenkuume ei ole samanlainen kaikilla lapsilla. Tautikohtausten pituus ja oireiden vakavuus voivat vaihdella samallakin lapsella.

1.10 Onko tauti lapsilla erilainen kuin aikuisilla?

Perinnöllinen välimerenkuume (FMF) on lapsilla hyvin samantyyppinen kuin aikuisilla. Eräät taudin oireet, kuten niveltulehdus (artriitti) ja lihastulehdus (myosiitti), ovat yleisempiä lapsuudessa. Iän myötä tautikohtausten väli yleensä pitenee. Kivistulehdus (periorkiitti) on pojilla yleisempi kuin miehillä. Amyloidoosin riski on suurempi niillä potilailla, joilla tauti on alkanut varhain eikä sitä hoideta.

2. DIAGNOOSI JA HOITO

2.1 Miten tauti todetaan?

Yleensä taudin määrittelyssä edetään seuraavasti:

Kliininen epäily: Perinnöllistä välimerenkuumetta (FMF) aletaan epäillä vasta, kun lapsella on ollut vähintään kolme tautikohtausta. Yksityiskohtainen sukuselvitys voi olla tarpeen potilaan etnisen taustan selvittämiseksi. Lisäksi selvitetään, onko muilla suvun jäsenillä samankaltaisia oireita tai munuaisten vajaatoimintaa. Vanhempia pyydetään kuvailemaan yksityiskohtaisesti lapsen

aikaisemmat oireet.

Seuranta: Jos perinnöllistä välimerenkuumetta (FMF) epäillään, lapsen tilaa seurataan huolellisesti ennen lopullisen diagnoosin määrittämistä. Jos potilaalla on tautikohtaus seurannan aikana, lääkärin tulisi tutkia potilas tarkoin, ja potilaalta tulisi ottaa verinäytteet tulehduksen toteamiseksi. Yleensä laboratoriolöydökset ovat tautikohtauksen aikana positiivisia ja palautuvat jälleen normaaleiksi tai lähes normaaleiksi, kun kohtaus hellittää. Perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) toteamisen helpottamiseksi on laadittu luokittelukriteerit. Lääkäri ei kuitenkaan aina pääse tutkimaan lasta tautikohtauksen aikana. Vanhempia pyydetään tällöin pitämään päiväkirjaa, jossa he kuvailevat tarkasti lapsen tilaa ja oireita. Verinäytteet voidaan toimittaa tutkittaviksi paikalliseen laboratorioon.

Kolkisiinilääkitys: Jos taudin oireiden, lääkärintarkastuksen ja laboratoriolöydösten perusteella vaikuttaa erittäin todennäköiseltä, että lapsella on FMF, hänelle annetaan kolkisiinia noin puolen vuoden ajan, ja sitten oireita arvioidaan uudelleen. Jos lapsella on FMF, tautikohtaukset loppuvat tai niitä on harvemmin, ne kestävät lyhyemmän aikaa eivätkä ole yhtä vaikeita kuin aikaisemmin. Kun kaikki edellä kuvatut vaiheet on suoritettu, FMF voidaan todeta, ja potilaalle määrätään koko eliniän kestävä kolkisiinilääkitys. Koska vaikuttaa useisiin eri elimiin, taudin toteamisessa ja potilaan hoidossa tarvitaan usein eri alojen erikoislääkäreiden asiantuntemusta. Hoitotiimiin kuuluu yleensä lastenlääkäreitä, lasten tai aikuisten reumalääkäreitä, munuaistautien erikoislääkäreitä ja vatsatautilääkäreitä.

Geenitesti: Muutaman viime vuoden ajan on ollut mahdollista tutkia, onko potilaalla sellaisia geenimutaatioita, jotka voisivat aiheuttaa perinnöllisen välimerenkuumeen.

Oireiden ja löydösten perusteella tehty diagnoosi varmistuu, jos potilaalla on mutaatio molemmissa geeniparin geeneistä (toinen on äidiltä ja toinen isältä). Julkaisujen mukaan mutaatioita on kuitenkin toistaiseksi löydetty vain noin 70–80 prosentilla FMF-potilaista, mikä tarkoittaa, että on myös sellaisia FMF-potilaita, joilla geenimutaatio on tapahtunut vain geeniparin toisessa geenissä tai ei ollenkaan. Niinpä perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) toteaminen perustuukin

edelleen taudin oireisiin ja lääkärin arvioon. Kaikissa terveydenhuollon yksiköissä ei pystytä tekemään geenitestejä.

Lapsilla on usein kuumetta ja vatsakipuja, ja siksi perinnöllisen välimerenkuumeen toteaminen ei aina ole helppoa edes niissä väestöryhmissä, joissa sairastumisriski on suuri. Taudin tunnistaminen saattaa kestää parikin vuotta. Diagnoosi olisi kuitenkin tärkeää saada mahdollisimman nopeasti, koska sen viivästymisellä voi olla vakavia seurauksia: amyloidoosin riski kasvaa hoitoa vaille jäävillä potilailla. On olemassa lukuisia muita tauteja, joiden oireisiin kuuluvat toistuvat kuumekohtaukset sekä vatsa- ja nivelkiput. Osa niistä on perinnöllisiä ja ilmenee samoin kuin FMF. Kaikilla taudeilla on kuitenkin juuri niille tyypilliset oireet ja laboratoriolöydökset.

2.2 Mikä merkitys laboratorikokeilla ja muilla tutkimuksilla on?

Laboratorikokeet ovat tärkeä apuväline perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) toteamisessa. Verikokeet, kuten lasko (La), C-reaktiivinen proteiini (CRP), verokuva ja fibrinogeeni, tehdään tautikohtauksen aikana (vähintään 24–48 tuntia oireiden alkamisesta) ja tulosten avulla arvioidaan tulehduksen laajuutta. Kokeet uusitaan, kun lapsi on jälleen oireeton, jotta nähtäisiin, ovatko arvot palautuneet normaaleiksi tai lähes normaaleiksi. Noin joka kolmannella potilaalla verikokeiden arvot palautuvat normaaleiksi. Potilaista kahdella kolmanneksella arvot laskevat merkittävästi, mutta jäävät silti viitearvoja suuremmiksi.

Pieni verinäyte tarvitaan myös geenitestiä varten. Jos lapselle on määrätty elinikäinen kolkisiinilääkitys, hänen tilaansa seurataan ottamalla virtsa- ja verikokeet kaksi kertaa vuodessa.

Virtsanäytteestä tutkitaan, onko siinä valkuaista tai punasoluja.

Tulokset saattavat vaihdella tautikohtausten aikana, mutta jos virtsassa esiintyy jatkuvasti valkuaista, se saattaa olla merkki amyloidoosista. Jos amyloidoosia epäillään, lääkäri voi ottaa koepalan potilaan peräsuolesta (rektumbiopsia) tai munuaisista (munuaisbiopsia). Peräsuolibiopsia on yksinkertainen toimenpide, jossa lääkäri ottaa pienen koepalan peräsuolen kudoksesta. Jos peräsuolen kudoksenäytteestä ei löydy merkkejä amyloidoosista, diagnoosi varmistetaan ottamalla kudoksenäyte myös munuaisista. Munuaisbiopsia on vaativampi toimenpide, ja silloin lapsi joutuu jäämään yöksi sairaalaan. Kudoksenäytteet värjätään, minkä

jälkeen lääkäri tutkii mikroskoopilla, onko näytteissä amyloidikertymiä.

2.3 Voidaanko tauti hoitaa? Voiko taudista parantua?

Tautia voidaan hoitaa koko eliniän kestävällä kolkisiinilääkityksellä, mutta siitä ei voi parantua. Kolkisiinihoidolla ehkäistään oireiden uusiutuminen joko osin tai kokonaan ja estetään amyloidoosin kehittyminen. Jos potilas lopettaa lääkkeen käytön, oireet uusiutuvat ja hänellä on riski sairastua amyloidoosiin.

2.4 Miten tautia hoidetaan?

Perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) hoitaminen on helppoa ja edullista eikä lääkeshoidolla ole vakavia haittavaikutuksia, mikäli lääkärin määräämää annostusta noudatetaan. Ensisijainen lääke perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) ennaltaehkäisevässä hoidossa on kolkisiini. Kun diagnoosi on varmistunut, lapsen on käytettävä lääkettä lopun ikäänsä. Jos lääkärin määräämää annostusta noudatetaan, oireet katoavat täysin noin 60 prosentilla ja osittain 30 prosentilla potilaista. Kolkisiinilääkitys ei tehoa taudin oireisiin 5–10 prosentilla potilaista.

Lääkityksen avulla tautikohtaukset pysyvät kurissa ja amyloidoosin kehittyminen voidaan estää. Siksi on tärkeää, että potilaalle ja hänen vanhemmilleen tehdään kerta toisensa jälkeen selväksi, miten tärkeää on, että potilas ottaa määrätyn lääkeannoksen lääkärin ohjeiden mukaan. Hoito-ohjeiden noudattaminen on erittäin tärkeää. Mikäli potilas noudattaa lääkärin antamia hoito-ohjeita, hän voi elää täysin normaalia elämää eikä hänen odotettu elinikäänsä poikkea muista. Vanhemmat eivät saa muuttaa lääkkeen annostusta ilman lääkärin määräystä.

Kolkisiiniannosta ei saa suurentaa tautikohtauksen aikana. Annoksen suurentaminen ei vaikuta oireisiin. Tärkeintä on ehkäistä tautikohtaukset ennakolta.

Ellei kolkisiinilääkitys tehoa, potilaalle voidaan määrätä biologisia lääkkeitä.

2.5 Mitä ovat lääkeshoidon haittavaikutukset?

Vanhempien voi olla vaikea hyväksyä sitä tosiseikkaa, että lapsen on

käytettävä lääkkeitä koko loppuelämänsä ajan. Vanhemmat ovat usein huolissaan kolkisiinin mahdollisista haittavaikutuksista. Se on kuitenkin turvallinen lääke, jolla on vain lieviä haittavaikutuksia, jotka saadaan yleensä kuriin annosta pienentämällä. Tavallisin haittavaikutus on ripuli. Joillekin lapsille lääkärin määräämä annos aiheuttaa vetistä ripulia. Annosta tulee tällöin pienentää sellaiselle tasolle, että potilas sietää sen. Sen jälkeen annos nostetaan vähitellen takaisin alkuperäiselle tasolle. Yleensä maha- ja suolisto-oireet katoavat, jos ruokavaliosta poistetaan maitotuotteet (laktoosi) osittain tai kokonaan noin kolmeksi viikoksi.

Muita haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu ja äkilliset vatsakivut. Osalle potilaista kolkisiini voi aiheuttaa lihasheikkoutta. Verisolujen (valko- ja punasolut sekä verihiutaleet) määrä voi ajoittain laskea, mutta palautuu ennalleen, kun kolkisiiniannosta pienennetään.

2.6 Kuinka kauan hoito kestää?

Hoito kestää potilaan koko eliniän.

2.7 Onko tautiin olemassa vaihtoehtoisia tai täydentäviä hoitomuotoja?

Perinnöllisen välimerenkuumeen hoitoon ei ole vaihtoehtoisia tai täydentäviä hoitomuotoja.

2.8 Minkälaista säännöllistä seurantaä tarvitaan?

Jos lapsella on elinikäinen kolkisiinilääkitys, hänen tilaansa tulisi seurata ottamalla virtsa- ja verikokeet vähintään kaksi kertaa vuodessa.

2.9 Kauanko tauti kestää?

Perinnöllinen välimerenkuume (FMF) on elinikäinen sairaus.

2.10 Millainen on taudin ennuste?

Jos potilas noudattaa lääkärin määräämää kolkisiinihoitoa, hän voi elää täysin normaalia elämää. Jos diagnoosi viivästyy tai jos potilas ei noudata hoito-ohjeita, amyloidoosin todennäköisyys kasvaa, mikä

heikentää taudin ennustetta. Jos lapselle kehittyy amyloidoosi, hän saattaa tarvita munuaisensiirron.

Kasvun viivästyminen ei ole merkittävä perinnölliseen välimerenkuumeeseen liittyvä ongelma.

2.11 Voiko siitä parantua kokonaan?

Perinnöllinen välimerenkuume (FMF) on perinnöllinen sairaus, joka ei parane. Koko eliniän kestävä kolkisiinihoito antaa kuitenkin potilaalle mahdollisuuden elää normaalia elämää ilman erityisiä rajoituksia ja ilman amyloidoosin vaaraa.

3. VAIKUTUS JOKAPÄIVÄISEEN ELÄMÄÄN

3.1 Miten tauti vaikuttaa lapsen ja perheen elämään?

Tilanne rasittaa lasta ja koko perhettä jo ennen kuin tauti todetaan. Voimakkaiden vatsa-, rinta- tai nivelkipujen takia lapsen kanssa täytyy käydä usein lääkärin vastaanotolla. Joskus lapselle saatetaan tehdä turha leikkaus väärän diagnoosin takia. Kun perinnöllinen välimerenkuume on todettu, lääkeshoidolla pyritään mahdollistamaan lapsen ja muun perheen elämän palautuminen lähes normaaliksi. Taudin hoito edellyttää pitkäaikaista, säännöllistä lääkehoitoa. Joskus potilas saattaa lakata ottamasta kolkisiinia, jolloin amyloidoosin riski kasvaa merkittävästi.

Tietoa koko elämän kestävästä hoidosta saattaa olla vaikea hyväksyä. Tilannetta voidaan helpottaa kertomalla taudista potilaalle ja hänen vanhemmilleen ja tarjoamalla psykososiaalista tukea.

3.2 Vaikuttaako tauti koulunkäyntiin?

Jos tautikohtauksia on usein, koulunkäynti vaikeutuu merkittävästi. Ongelma ratkeaa kuitenkin kolkisiinihoidolla.

Opettajille ja muulle koulun henkilökunnalle kannattaa kertoa taudista ja miten he voivat auttaa lasta, jos tautikohtaus alkaa koulupäivän aikana.

3.3 Vaikuttaako se liikuntaan ja urheiluharrastuksiin?

Elinikäistä kolkisiinilääkitystä saavat FMF-potilaat voivat harrastaa vapaasti kaikkia urheilulajeja. Ainoan rajoitteen voi muodostaa pitkittynyt niveltulehdus, joka saattaa pienentää oireilevan nivelen liikelaajuutta.

3.4 Voiko ruokavaliolla vaikuttaa taudin kulkuun tai hoitoon?

Perinnöllinen välimerenkuume (FMF) ei edellytä erityisruokavalion noudattamista.

3.5 Voiko ilmasto vaikuttaa taudin kulkuun?

Ilmasto ei vaikuta taudin kulkuun.

3.6 Saako lapselle antaa rokotuksia?

Kyllä. Lapsi voidaan rokottaa tavalliseen tapaan.

3.7 Miten tauti vaikuttaa sukupuolielämään, raskauteen ja raskauden ehkäisyyn?

Ennen kolkisiinihoidon aloittamista perinnöllistä välimerenkuumetta sairastavilla potilailla saattaa olla hedelmällisyysongelmia, mutta ongelma poistuu, kun kolkisiinihoito aloitetaan. Siittiöiden määrän laskua esiintyy hyvin harvoin hoitoon käytetyillä annoksilla. Potilaiden ei tarvitse lopettaa kolkisiinin käyttöä raskauden tai imetyksen ajaksi.