



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

Obiteljska mediteranska vrućica

Verzija 2016

1. ŠTO JE FMF?

1.1 Što je to?

Obiteljska mediteranska vrućica (FMF, engl. familial mediterranean fever) je bolest koja se prenosi genetski. Bolesnici imaju rekurentne vrućice praćene bolovima u abdomenu ili prsima ili bolovima i oticanjem zglobova. Bolest općenito pogađa ljude Mediteranskog i Bliskoistočnog podrijetla, poput Židova (osobito Sefarda), Turaka, Arapa ili Armenaca.

1.2 Koliko je česta?

Učestalost bolesti u populacijama s visokim rizikom je jedan do tri na 1000. Rijetka je u drugim etničkim grupama. No, nakon otkrića povezanog gena, dijagnosticira se češće, čak i u populacijama u kojima se mislilo da je vrlo rijetka, poput Talijana, Grka ili Amerikanaca. Napadi FMF počinju prije 20. godine života u otprilike 90% bolesnika. U više od polovine bolesnika, bolest se javlja u prvom desetljeću života.

1.3 Koji su uzroci bolesti?

FMF je genetska bolest. Odgovoran gen naziva se MEFV gen i utječe na protein koji ima ulogu u spontanom prestanku upale. Ako navedeni gen ima mutaciju, kao što je slučaj u FMF, navedena regulacija ne funkcionira ispravno i bolesnik ima napadaje vrućice.

1.4 Je li nasljedna?

Uglavnom se nasljeđuje kao autosomno nasljedna bolest, što znači da

roditelji obično nemaju simptome bolesti. Takav oblik prijenosa znači da za razvoj FMF osoba treba imati obje mutirane kopije MEFV gena (jednu od majke i drugu od oca); stoga, oba su roditelja nosioci (nosioc ima samo jednu mutiranu kopiju, ali ne i bolesti). Ako je bolest prisutna u široj obitelji, vjerojatno je da će je imati i brat odnosno sestra, bratić, stric ili udaljeniji rođak. Ipak, kao što se vidjelo u malom broju slučajeva, ako jedan od roditelja ima FMF, a drugi je nosioc, postoji 50% šanse da će i njihovo dijete razviti bolest. U malom postotku bolesnika, jedan ili čak i obje kopije gena su normalne.

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

Vaše dijete ima bolest jer nosi mutirane gene koji uzrokuju FMF.

1.6 Je li bolest zarazna?

Ne, nije.

1.7 Koji su glavni simptomi?

Glavni simptomi bolesti su rekurentne vrućice praćene bolovima u abdomenu, prsima ili zglobovima. Bolovi u abdomenu su najčešći i vide se u 90% slučajeva. Napadaji s bolovima u prsima javljaju se u 20-40% i bolovi u zglobovima u 50-60% bolesnika.

Djeca se obično žale na osobitu vrstu napada, kao što je rekurentna abdominalna bol i temperatura. Ipak, neki bolesnici imaju i drugačije napadaje, jedan po jedan ili u kombinaciji.

Ovi napadaji su samo-ograničavajući (što znači da prolaze bez liječenja) i traju jedan do četiri dana. Bolesnici se u potpunosti oporave na kraju napada i dobro se osjećaju između napadaja. Neki napadaji mogu biti toliko bolni da bolesnici ili njihova obitelj traže hitnu medicinsku pomoć. Teški bolovi u abdomenu mogu oponašati akutni apendicitis i zbog toga neki bolesnici budu podvrgnuti nepotrebnim operacijama, kao što je apendektomija.

Ipak, neki napadaji, čak i kod istih bolesnika, mogu biti toliko blagi da se zamijene s nelagodnom u abdomenu. Zbog toga je u nekih bolesnika teško prepoznati da se radi o FMF. Dok traje bol u abdomenu, dijete je obično opstipirano, no kako se bol povlači tako se pojavljuje i mekša stolica.

Dijete može imati vrlo visoku temperaturu tijekom jednog napadaja i blažu tijekom drugog. Bol u prsištu obično pogađa samo jednu stranu i može biti toliko jaka da bolesnik ne može dovoljno duboko disati.

Nestaje za nekoliko dana.

Obično je u jednom trenutku zahvaćen samo jedan zglob (monoartritis). Često se radi o skočnom ili koljenom zglobovima. Može biti toliko otečen i bolan da dijete ne može hodati. U otprilike jedne trećine bolesnika, postoji i crveni kožni osip iznad zahvaćenog zgloba. Napadaji u kojima su zahvaćeni zglobovi mogu trajati nešto duže od drugih oblika napadaja i obično je potrebno četiri dana do dva tjedna da se bol u potpunosti povuče. U neke djece, jedini znak bolesti može biti rekurentna bol i oticanje zgloba, što se pogrešno dijagnosticira kao akutna reumatska vrućica ili juvenilni idiopatski artritis.

U oko 5-10% slučajeva zglob je kronično zahvaćen i može doći do njegova oštećenja.

U nekim slučajevima postoji i karakteristični kožni osip (kožna erupcija) za FMF koji se naziva eritem poput erizipela, i obično se opaža iznad donjih ekstremiteta i zglobova. Neka djeca mogu se žaliti na bolove u nogama.

Rjeđi oblici napadaja prikazuju se kao rekurentni perikarditis (upala vanjske ovojnice srca), miozitis (upala mišića), meningitis (upala ovojnice koja obavija mozak i kralježnicu moždinu) i periorhitis (upala oko testisa).

1.8 Koje su moguće komplikacije?

Neke druge bolesti karakterizirane upalom krvnih žila (vaskulitis) viđaju se češće u djece s FMF, a među njima valja istaknuti Henoch-Schonleinovu purpuru i poliarteritis nodoza. Najteža komplikacija FMF u neliječenim slučajevima je razvoj amiloidoze. Amiloid je specifični proteina koji se odlaže u određenim organima, poput bubrega, crijeva, kože i srca, te uzrokuje postepeni gubitak funkcije, osobito bubrega. Nije specifičan za FMF i može komplicirati druge kronične upalne bolesti koje se ne liječe ispravno. Proteini u mokraći mogu predstavljati važan trag u postavljanju dijagnoze. Pronalazak amiloida u crijevima ili bubregu potvrdit će dijagnozu. Djeca koja primaju ispravnu dozu kolhicina (vidi liječenje) nemaju rizik da će razviti ovu po život opasnu komplikaciju.

1.9 Je li bolest ista u svakog djeteta?

Nije ista u svakog djeteta. Nadalje, oblik, trajanje i težina napadaja može se svaki puta promijenit, čak i kod istog djeteta.

1.10 Je li bolest u djece drugačija od bolesti u odraslih?

Općenito, FMF u djece predstavlja onu koja se vidi u odraslih. Ipak, neke karakteristike bolesti, poput artritisa (upale zgloba) i miozitisa, češće su u djetinjstvu. Učestalost napadaja obično se smanjuje kako bolesnik stari. Periorhitis se češće otkriva u mladim dječaka nego odraslih muškaraca. Rizik za amiloidozu veći je među neliječenim bolesnicima s ranim nastupom bolesti.

2. DIJAGNOZA I LIJEČENJE

2.1 Kako se dijagnosticira?

Općenito se slijedi sljedeći pristup:

Klinička sumnja: na FMF je moguće posumnjati nakon što je dijete imalo najmanje tri napadaja. Treba detaljno ispitati etničko porijeklo te pitati o rođacima sa sličnim tegobama ili s bubrežnim zatajenjem. Roditelji trebaju dati detaljan opis prethodnih napadaja.

Praćenje: dijete u kojeg se sumnja na FMF treba pomno pratiti prije no što se postavi konačna dijagnoza. Tijekom perioda praćenja, ako je moguće, bolesnika treba pregledati za vrijeme napadaja kako bi se učinio detaljan fizički pregled i pretrage krvi u svrhu procjene upale. Općenito gledano, testovi krvi postaju pozitivni tijekom napadaja i vraćaju se na normalu ili blizu normale nakon što napadaj prestane. Napravljeni su klasifikacijski kriteriji kako bi se pomoglo u prepoznavanju FMF. Iz raznih razloga nije uvijek moguće pregledati dijete za vrijeme napadaja. Zbog toga roditelje treba zamoliti da vode dnevnik u kojem će opisati što se dogodilo. Mogu koristiti i lokalni laboratorij za obavljanje krvnih pretraga.

Odgovor na liječenje kolhicinom: djeci s kliničkim i laboratorijskim nalazima koji ukazuju da je dijagnoza FMF vrlo vjerojatna daje se

kolhicin otprilike šest mjeseci i simptomi se potom ponovno procjenjuju. U slučaju da se radi o FMF, napadaji ili prestaju u potpunosti ili im se smanjuje broj, težina i trajanje.

Samo nakon što se prođu svi više navedeni koraci može se postaviti dijagnoza FMF i propisati doživotno liječenje kolhicinom.

Budući da FMF zahvaća brojne sustave u tijelu, razni specijalisti mogu biti uključeni u dijagnosticiranje i liječenje FMF. Tu spadaju opći pedijatri, pedijatrijski ili adultni reumatolozi, nefrolozi (specijalisti za bubrege) i gastroenterolozi (probavni sustav).

Genetska analiza: nedavno je postalo moguće napraviti genetsku analizu bolesnika kako bi se provjerila prisutnost mutacija za koje se misli da su odgovorne za razvoj FMF.

Klinička dijagnoza FMF potvrđuje se ako bolesnik nosi 2 mutacije, jednu od svakog roditelja. No, mutacije koje su do danas opisane nalaze se u 70-80% bolesnika s FMF. To znači da postoje bolesnici s FMF koji imaju samo jednu ili nijednu mutaciju; stoga, dijagnoza FMF još uvijek ovisi o kliničkoj procjeni. Genetska analiza možda nije dostupna u svakom centru u kojem se osoba liječi.

Temperatura i bolovi u abdomenu su vrlo česte pritužbe u djetinjstvu. Stoga, neki puta nije lako postaviti dijagnozu FMF, čak i u populaciji s visokim rizikom. Može biti potrebno i nekoliok godina prije no što se postavi dijagnoza. Ova kašnjenja u postavljanju dijagnoze treba svesti na minimum zbog povećanog rizika od amiloidoze u neliječenih bolesnika.

Postoje brojne druge bolesti s rekurentnim napadajima temperature, bolova u abdomenu i bolova u zglobovima. Neke od tih bolesti su također genetske i imaju određene zajedničke osobine; ipak, svaka ima vlastite kliničke i laboratorijske osobine po kojima se razlikuje.

2.2 Kakva je važnost testova?

Laboratorijski testovi su važni u dijagnosticiranju FMF. Testovi poput sedimentacije eritrocita (SE), CRP-a, kompletne krvne slike i fibrinogena važni su tijekom napadaja (najmanje 24-48h nakon početka napadaja) kako bi se procijenila proširenost upale. Ti testovi ponavljaju se nakon što se u djeteta povuku svi simptomi, kako bi se vidjelo da li su se rezultati vratili na normalu ili blizu normale. U otprilike jedne trećine bolesnika, testovi se vrata na normalu ili blizu normale. U ostale dvije

trećine, razine se značajno spuste no ostaju iznad gornje granice. Mala količina krvi potrebna je i za genetsko testiranje. Djeca koja su na doživotnom kolhicinu moraju dati krv i urin dva puta godišnje radi praćenja.

Uzorak urina se testira i na prisutnost proteina i crvenih krvnih stanica. Postoje trenutne promjene za vrijeme napadaja, no trajno povišene razine proteina u urinu mogu ukazivati na amiloidozu. Liječnik tada može napraviti biopsiju rektuma ili bubrega. Biopsija rektuma uključuje micanje vrlo malog djelića tkiva s rektuma; vrlo se lako izvodi. Ako biopsija rektuma ne pokaže amiloid, potrebno je provesti biopsiju bubrega kako bi se potvrdila dijagnoza. Za biopsiju bubrega dijete mora prenoćiti u bolnici. Tkivo koje se dobije biopsijom oboji se i zatim pregleda ne bi li se otkrili depoziti amiloda.

2.3 Može li se liječiti i izliječiti?

FMF se ne može izliječiti no može se liječiti doživotnom upotrebom kolhicina. Na taj način može se spriječiti pojava rekurentnih napadaja ili se smanjiti njihov broj, a može se spriječiti i razvoj amiloidoze. Ako bolesnik prestane uzimati lijek, napadaji i rizik za amiloidozu opet će se vratiti.

2.4 Koje su metode liječenja?

Liječenje FMF je jednostavno, nije skupo i nema velikih nuspojava liječenja sve dok se uzima prava doza lijeka. Lijek izbora u profilaktičkom liječenju FMF danas je prirodni proizvod, kolhicin. Nakon postavljanja dijagnoze, dijete mora uzimati lijek do kraja života. Ako se pravilno uzima, napadaji nestaju u oko 60% bolesnika, djelomični odgovor postigne se u oko 30%, no u 5-10% bolesnika lijek je neučinkovit.

Ovakvo liječenje ne samo da kontrolira napadaje, već eliminira rizik za amiloidozu. Stoga je vrlo važno da liječnici puno puta objasne roditeljima i bolesnicima koliko je važno uzeti ovaj lijek u propisanoj dozi. Suradnja je vrlo važna. Ako se postigne, dijete može imati normalan život s normalnim očekivanim trajanjem života. Roditelji ne bi trebali mijenjati dozu bez konzultacija s liječnikom.

Doza kolhicina ne treba se povećavati tijekom već aktivnog napadaja budući da je takvo povećanje doze neučinkovito. Važna stvar je

sprečavanje napadaja.

Biološki lijekovi koriste se u bolesnika rezistentnih na terapiju kolhicinom.

2.5 Koje su nuspojave liječenja?

Nije lako prihvatiti da dijete treba zauvijek uzimati tablete. Roditelje često brinu moguće nuspojave kolhicina. To je siguran lijek s malo nuspojava koje obično odgovaraju na smanjenje doze. Najčešća nuspojava je dijareja.

Neka djeca ne mogu tolerirati datu dozu zbog čestih vodenastih stolica. U tom slučaju, doza se treba smanjivati sve dok se ne počne tolerirati i tada se sporo, s malim povećanjima, vratiti na inicijalnu dozu.

Isključenje laktoze u prehrani u trajanju od najmanje 3 tjedna često dovodi do nestanka gastrointestinalnih simptoma.

Druge nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i grčeve u abdomenu. U rijetkim slučajevima mogu uključivati i slabost mišića. Broj stanica periferne krvi (bijele i crvene krvne stanice te trombociti) može se povremeno smanjiti, no oporavlja se smanjenjem doze.

2.6 Koliko dugo bi liječenje trebalo trajati?

FMF zahtjeva doživotno preventivno liječenje.

2.7 Što je sa nekonvencionalnim ili dopunskim liječenjem?

Nije poznato dopunsko liječenje za FMF.

2.8 Kakvo je praćenje potrebno?

Djeca koja se liječe trebala bi najmanje dva puta godišnje dati krv i urin na analizu.

2.9 Koliko dugo će bolest trajati?

FMF je doživotna bolest.

2.10 Kakva je dugoročna prognoza (predviđeni ishod i tijek)

bolesti?

Ako se pravilno liječe doživotnim davanjem kolhicina, djeca s FMF žive normalan život. Ako je došlo do kašnjenja u postavljanju dijagnoze ili nedostaje suradljivost u liječenju, povećava se rizik za razvoj amiloidoze, što rezultira lošijom prognozom. Djeca koja razviju amiloidozu mogla bi zahtijevati transplantaciju bubrega. Zaostajanje u rastu nije glavni problem u FMF.

2.11 Je li potpuni oporavak moguć?

Ne, zbog toga jer se radi o genetskoj bolesti. Ipak, doživotno liječenje kolhicinom daje bolesnicima priliku da žive normalan život bez ograničenja i bez rizika za razvoj amiloidoze.

3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

3.1 Kako može bolest utjecati na svakodnevni život djeteta i njegove obitelji?

Još i prije nego se postavi dijagnoza bolesti, dijete i obitelj susreću se s velikim stresom. Dijete treba česte preglede liječnika zbog teških bolova u abdomenu, prsima ili zglobovima. Neka djeca budu podvrgnuta i nepotrebnoj operaciji zbog pogrešne dijagnoze. Nakon što se postavi dijagnoza, cilj liječenja lijekovima trebao bi biti postizanje gotovo normalnog života djeteta i roditelja. FMF bolesnici trebaju dugotrajno i redovito medicinsko liječenje, a suradljivost po pitanju uzimanja kolhicina može biti niska; to može povećati rizik za razvoj amiloidoze. Značajan problem je psihološki teret doživotnog liječenja. Psihosociološka podrška te programi edukacije bolesnika i roditelja mogu biti od velike pomoći.

3.2 Što je sa školom?

Česti napadaji uzrokuju velike probleme s pohađanjem nastave, a liječenje kolhicinom ispravit će ovaj problem, Informiranje škole o bolesti može biti vrlo korisno, osobito kako bi se pružio savjet o tome što je potrebno učiniti u slučaju da se pojavi napadaj.

3.3 Što je sa sportom?

Bolesnici s FMF koji primaju doživotnu terapiju kolhicinom mogu se baviti bilo kojim sportom. Jedini problem mogu biti produženi napadaji upale zglobova, koji mogu uzrokovati ograničenje pokretljivosti u zahvaćenim zglobovima.

3.4 Što je sa prehranom?

Nema specifične prehrane.

3.5 Može li klima utjecati na tijek bolesti?

Ne, ne može.

3.6 Može li se dijete cijepiti?

Da, dijete se može cijepiti.

3.7 Što je sa spolnim životom, trudnoćom i kontracepcijom?

Bolesnici s FMF mogu imati probleme s fertilitetom prije no što se započne liječenje kolhicinom, no jednom nakon što se propiše kolhicin, ovaj problem nestaje. Smanjenje broja spermija vrlo je rijetko ako se koriste doze preporučene za liječenje. Žene ne trebaju prestati uzimati kolhicin za vrijeme trudnoće ili dojenja.