

https://printo.it/pediatric-rheumatology/IL_IL/intro

קדחת ים תיכונית משפחתית

גרסת 2016

1. מהי קדחת ים תיכונית משפחתית?

1.1 מהי המחלה?

קדחת ים תיכונית משפחתית הינה מחלה גנטית. היא מאופיינת בהתקפים חוזרים של חום המלווים בכאבי בטן, חזה, או מפרקים (בהם לעיתים מופיעה נפיחות). המחלה פוגעת בעיקר באנשים שמוצאם מאגן ומזרח הים התיכון, הכוללים יהודים (בעיקר ממוצא ספרדי), תורכים, ערבים וארמנים.

1.2 מהי שכיחות המחלה?

שכיחות המחלה באוכלוסיה בסיכון גבוה היא בין 1-3 לכל 1000 איש. בקבוצות אתניות אחרות זוהי מחלה נדירה. למרות זאת, מאז שהגן הגורם למחלה ידוע היא מאובחנת יותר גם באוכלוסיות שבעבר היא נחשבה בהן כנדירה ביותר, כמו איטלקים, יוונים ואמריקאים. התקפי המחלה מתחילים לפני גיל 20 בכ-90% מהחולים. אצל יותר ממחצית החולים, ההתקפים מתחילים בעשור הראשון לחיים.

1.3 מהם הגורמים למחלה?

קדחת ים תיכונית משפחתית היא מחלה גנטית. הגן האחראי למחלה נקרא MEFV, והוא משפיע על חלבון בעל תפקיד בהפסקת התהליך הדלקתי בגוף. כאשר קיימת מוטציה בגן, הבקרה על תהליכי הדלקת בגוף לא מתבצעת כשורה והחולים חווים התקפים.

1.4 האם המחלה תורשתית?

המחלה בדרך כלל מורשת בצורה אוטוזומלית רציסיבית, שבה ההורים בדרך כלל לא מראים תסמינים של מחלה. סוג זה של תורשה משמעותו שכדי לחלות במחלה על הילד לשאת שני עותקים של גן עם מוטציה (עותק אחד מהאב ועותק שני מהאם). לכן, שני

ההורים לילד חולה הינם נשאים של הגן המוטנטי (לנשא יש רק עותק אחד פגום ולכן אינו חולה). במשפחה המורחבת המחלה מתגלה לרוב באח, בן דוד, דוד או קרוב רחוק. למרות זאת, במקרים מעטים כאשר אחד ההורים חולה במחלה והאחר נשא, ישנו סיכוי של 50% שהילד יחלה במחלה.

1.5 מדוע ילדי חולה במחלה? האם ניתן למנוע אותה?
ילדך חולה במחלה משום שהוא נושא את הגנים הפגומים שגורמים לה.

1.6 האם המחלה מדבקת?
לא, המחלה אינה מדבקת.

1.7 מהם תסמיני המחלה העיקריים?

התסמינים העיקריים של המחלה הם התקפי חום חוזרים המלווים בכאבי בטן, חזה או מפרקים. כאבי בטן הם השכיחים ביותר ומופיעים בכ-90% מהחולים. התקפים בהם מופיעים כאבים בחזה מתרחשים ב-20-40% מהחולים, ואילו כאבי מפרקים ב-50-60% מהחולים.

בדרך כלל ילדים יסבלו מסוג אחד של התקפים, כמו כאבי בטן חוזרים מלווים בחום. עם זאת, ישנם ילדים החווים סוגים שונים של התקפים בכל פעם, או שילוב של כמה תסמינים יחד.

ההתקפים חולפים מעצמם ללא טיפול, ומשכם נע בין 1-4 ימים. החולה מתאושש לחלוטין בסיום ההתקף ומצבו תקין לחלוטין בין ההתקפים. חלק מההתקפים קשים כל כך שהחולה או משפחתו מחפשים עזרה רפואית. כאבי בטן חמורים יכולים לחקות דלקת חריפה של התוספתן (אפנדיציטיס), עד כדי כך שחלק מהחולים עוברים ניתוח בטן להסרת התוספתן.

למרות זאת, חלק מההתקפים, אפילו באותו חולה, יכולים להיות קלים עד כדי תחושה של חוסר נוחות בטנית בלבד. זו אחת מהסיבות שבעטין קשה לזהות חלק מהחולים. במהלך ההתקפים החולים בד"כ סובלים מעצירות, אך כשהכאב חולף יתכנו יציאות רכות יותר.

ילד עלול לסבול בהתקף אחד מחום גבוה מאד ובהתקף אחר מעליה קלה בלבד בחום הגוף. הכאב בחזה ממוקם לרוב בצד אחד. כאב זה עלול להיות חזק עד כדי קושי בנשימה עמוקה. הכאב חולף לאחר מספר ימים ללא השארת סימן.

לרוב רק מפרק אחד מעורב בכל התקף (מונוארטריטיס), בדרך כלל קרסול או ברך. המפרק עלול להיות מאוד נפוח וכואב עד חוסר יכולת ללכת. בכשליש מחולים אלה מופיעה תפרחת אדמדמה מעל המפרק הנגוע. התקפים של המחלה שמעריבים מפרקים עלולים להימשך זמן רב יותר מהתקפים אחרים, ויכולים להימשך בין 4 ימים לשבועיים. בחלק מהילדים, הממצא היחיד המהווה עדות למחלה הוא כאב חוזר

במפרקים מלווה בנפיחות. לעיתים מאבחנים ממצא זה באופן מוטעה כקדחת שיגרון או דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות. בעבר, ב-10-5% מהמקרים, המעורבות המפרקית נעשית כרונית ועשויה לגרום נזק למפרק.

בחלק מהמקרים מופיעה תפרחת אופיינית למחלה, הנקראת "אריתמה דמוית שושנה (אריספלוס)", ונצפית בדרך כלל בגפיים התחתונות ועל גבי מפרקים. חלק מהילדים יתלוננו על כאבים ברגליים.

צורות נדירות יותר של המחלה עשויות להתייג בהתקפים חוזרים של פריקרדיטיס (דלקת בקרום הלב), מיוזיטיס (דלקת שרירים), מנינגיטיס (דלקת קרום המוח) ופריאורכיטיס (דלקת מסביב לאשך).

1.8 מהם סיבוכי המחלה האפשריים?

בילדים הסובלים מהמחלה שכיח יותר לראות מחלות המאופיינות בדלקת של כלי הדם (וסקוליטיס), כגון "הנוך שונליין פורפורה" ו-"פוליאורטיטיס נודוזה". הממצא החשוב ביותר של מחלה זו, באם היא לא מטופלת, הוא התפתחות עמילואידוזיס. עמילואיד הוא חלבון מיוחד השוקע באיברים מסוימים כגון כליות, מעיים, עור ולב, וגורם באופן הדרגתי לפגיעה בתפקודם (בעיקר הכליות). מצב זה עלול להתרחש גם כסיבוך של מחלות דלקתיות כרוניות אחרות, שאינן מטופלות. חלבון בשתן יכול לרמוז על האבחנה, והדגמת עמילואיד בביופסיה מהמעיים או מהכליה מאשר את האבחנה. טיפול במינון מתאים של קולכיצין מגן מפני מחלת הכליות המסכנת חיים זן.

1.9 האם המחלה מתבטאת באופן דומה בכל הילדים?

המחלה אינה זהה בכל הילדים. אופי, משך וחומרת ההתקפים עשויים להשתנות אפילו באותו ילד עצמו.

1.10 האם המחלה בילדים שונה מהמחלה במבוגרים?

באופן כללי, המחלה בילדים דומה לזו הנראית במבוגרים. עם זאת, ישנם מאפיינים מסוימים כמו ארתריטיס (דלקת של המפרקים) ומיוזיטיס (דלקת של השרירים) השכיחים יותר בילדות, ושכיחותם יורדת עם הגיל. פריאורכיטיס (דלקת סביב האשך) מתגלה בעיקר בילדים צעירים ולא במבוגרים. הסיכון לפתח עמילואידוזיס עולה בחולים לא מטופלים שמחלתם החלה בגיל צעיר.

2. אבחנה וטיפול

2.1 כיצד מאובחנת המחלה?

באופן כללי, משתמשים בגישת האבחון הבאה:

חשד קליני: ניתן לחשוד במחלה רק לאחר 3 התקפים לפחות. יש לברר היסטוריה משפחתית הכוללת רקע אתני-עדתי וקרובי משפחה בעלי תלונות דומות, או שסובלים מאי ספיקה כלייתית. כמו כן, יש לקבל מהורי הילד תיאור מדויק של ההתקפים הקודמים.

מעקב: יש לעקוב אחר ילד שעולה לגביו חשד למחלה לפני שנקבעת אבחנה סופית. במהלך תקופת המעקב, רצוי לבדוק את הילד בדיקה גופנית מלאה במהלך ההתקפים, וכן לבצע בהזדמנות זו גם בדיקות דם לנוכחות מדדי דלקת. לרוב, בדיקות הדם לנוכחות דלקת הופכות חיוביות בעת התקף ולאחר מכן חוזרות לנורמה או קרוב לכך. לא תמיד מתאפשרת בדיקה של הילד במהלך ההתקף מסיבות שונות. במקרים אלה ההורים מתבקשים לנהל יומן שיתאר את ההתקפים, ואף יכולים להשתמש במעבדה מקומית לביצוע בדיקות דם רלוונטיות.

תגובה לטיפול בקולכיצין: ילדים המציגים סימנים קליניים ומעבדתיים המעלים סבירות גבוהה לאבחנת המחלה יטופלו בקולכיצין למשך כ-6 חודשים, ואז תבוצע הערכה מחדש של התסמינים. במידה והילד אכן חולה במחלה, צפוי שלא יסבול מהתקפים במהלך התקופה או שתהיה הפחתה במספר ההתקפים, חומרתם ומשכם. רק לאחר שננקטו צעדים אלה, החולה יוגדר כסובל מ"קדחת ים תיכונית" ויקבל קולכיצין כטיפול לכל החיים. בשל המעורבות הרב-מערכתית של המחלה, רופאים מומחים שונים מעורבים בטיפול בילדים החולים: רופאי ילדים, מומחים לראומטולוגיית ילדים, נפרולוגים (מומחי כליות) וגסטרואנטרולוגים (מומחים למערכת העיכול).

בדיקות גנטיות: החל מהשנים האחרונות, ניתן לבצע בדיקה גנטית לזיהוי מוטציות הגורמות למחלה. האבחנה הקלינית של קדחת ים תיכונית משפחתית נתמכת במציאת שתי מוטציות, אחת מכל הורה. עם זאת, המוטציות שתוארו עד כה נמצאו רק ב-70-80% מהחולים. כלומר, ישנם חולים מסוימים עם מוטציה אחת בלבד או אפילו ללא מוטציה ידועה. לכן, אבחנת המחלה מבוצעת עדיין על פי שיקולים קליניים. לא בכל מרכז רפואי ניתן לבצע את הבדיקות הגנטיות. חום וכאבי בטן הן תלונות שכיחות מאד בילדות. על כן האבחנה של המחלה קשה, גם באוכלוסיות בסיכון גבוה. לעיתים האבחנה אורכת מספר שנים. עיכוב זה הוא בעל משמעות בשל הסיכון לפתח עמילואידוזיס בחולים לא מטופלים. קיימות מחלות נוספות בהן מופיעים התקפים חוזרים של חום, כאבי בטן ומפרקים. רובן גנטיות גם הן, וחלקן דומות לקדחת ים תיכונית משפחתית, אך לכל אחת מהן מאפיינים קליניים ומעבדתיים יחודיים.

2.2 מה חשיבות הבדיקות?

בדיקות המעבדה חשובות לאבחנת המחלה. חשוב לקחת בדיקות כמו שקיעת דם הדלקת היקף את להעריך מנת על התקף בעת ופיברינוגן דם ספירת (ESR), CRP) (לפחות 24-48 שעות לאחר תחילת ההתקף). הבדיקות מבוצעות שוב לאחר שההתקף חולף והילד חסר תסמינים בכדי לראות האם התוצאות חזרו לנורמה. בכשליש מהחולים התוצאות חוזרות לנורמה, ואילו בחולים הנותרים התוצאות משתפרות אך עדיין לא יורדות אל טווח הנורמה.

כמות קטנה של דם נחוצה גם עבור בדיקה גנטית. ילדים המטופלים בקולכיצין לכל החיים חייבים לעבור בנוסף בדיקות מעקב, הכוללות בדיקת שתן ודם פעמיים בשנה. דגימת שתן נלקחת כדי לבדוק נוכחות כדוריות דם אדומות וחלבון. בזמן התקף עלול להיות שינוי זמני בתכולת השתן, אך בחולים עם עמילואידוזיס קיים חלבון בשתן באופן קבוע. במצב זה על הרופא המטפל לקחת ביופסיה מהרקטום או מהכליה. ביופסיה משמעותה הסרת רקמה קטנה מאוד לצורך בדיקה. אם בביופסיה מהרקטום אין עדות לעמילואידוזיס, יש צורך בביופסיה כלייתית כדי לאשר את האבחנה. עבור ביופסיה כלייתית, הילד צריך להתאשפז ללילה בבית החולים. הרקמות שנלקחות בזמן הביופסיה עוברות תהליך של צביעה ולאחר מכן נבדקות להמצאות משקעי עמילואיד.

2.3 האם ניתן לטפל במחלה או לרפא אותה?

המחלה לא ניתנת לריפוי, אך ניתן לטפל בה על-ידי קולכיצין הנלקח למשך כל החיים. מטרת הטיפול היא מניעת/הפחתת ההתקפים החוזרים ומניעת התפתחות עמילואידוזיס. אם החולה מפסיק לקחת את הטיפול, ההתקפים והסיכון לפתח עמילואידוזיס יחזרו.

2.4 מהם הטיפולים במחלה?

הטיפול בקדחת ים תיכונית משפחתית פשוט, זול ובעל תופעות לוואי מועטות, כל עוד הוא נלקח במינון הנכון. כיום, טיפול הבחירה למניעת התקפים של המחלה הוא קולכיצין, שהיה בעבר מופק מחומר טבעי. לאחר שהמחלה מאובחנת, על הילד לקבל קולכיצין למשך כל חייו. ב-60% מהילדים המקבלים את הטיפול הנ"ל ההתקפים ייעלמו, ב-30% תהיה תגובה חלקית, וב-10%-5 לא תהיה תגובה כלל. הטיפול לא רק עוזר למנוע התקפים אלא גם מונע התפתחות עמילואידוזיס, לכן על הרופא המטפל להסביר להורים ולחולים את חשיבות נטילת הקולכיצין באופן יומי על פי המינון הנדרש. היענות החולים חשובה מאוד. חולה המקפיד על נטילת התרופה באופן סדיר צפוי לחיות חיים נורמליים, בעלי משך רגיל. אסור להורים לבצע שינויים במינון התרופה ללא אישור של הרופא המטפל. אין להעלות את מינון הקולכיצין בעת התקף חריף, משום שזה לא יעיל. מטרת הטיפול היא מניעת ההתקפים. ניתן להשתמש בתרופות ביולוגיות במטופלים בעלי עמידות לקולכיצין.

2.5 מהן תופעות הלוואי של הטיפול התרופתי?

לא קל להורים לקבל את העובדה שילדם יצטרך לקחת תרופות למשך זמן ארוך. לרוב הם מודאגים מתופעות לוואי אפשריות של קולכיצין. זו תרופה בטוחה לשימוש עם תופעות לוואי מעטות אשר בדרך כלל מגיבות להפחתה במינון. תופעת הלוואי השכיחה ביותר היא שלשול.

ישנם ילדים שאינם מסוגלים לסבול את המינון שניתן להם בשל הופעת שלשול מימי. בילדים אלה יש להפחית את המינון עד שהטיפול נסבל, ואז יש לעלות במינון באופן הדרגתי עד הגעה למינון הרצוי. רצוי להפחית צריכת לקטוז בדיאטה למשך כ-3 שבועות והתסמינים במערכת העיכול בדרך כלל נעלמים. תופעות לוואי נוספות הן בחילות, הקאות וכאבי בטן. במקרים נדירים התרופה עלולה לגרום לחולשת שרירים. כמו כן עלולה לחול ירידה במספר תאי הדם הפריפרים (תאי דם אדומים, לבנים וטסיות), אך הספירה משתפרת עם הירידה במינון התרופה.

2.6 מהו משך הטיפול הרצוי?

קדחת ים תיכונית משפחתית דורשת טיפול מונע לכל החיים.

2.7 מה לגבי טיפולים משלימים / לא קונבנציונליים?

אין טיפולים משלימים ידועים עבור המחלה.

2.8 אילו בדיקות מעקב תקופתיות נחוצות?

על ילדים המקבלים טיפול תרופתי לעבור בדיקות דם ושתן לפחות פעמיים בשנה.

2.9 כמה זמן נמשכת המחלה?

קדחת ים תיכונית משפחתית היא מחלה לכל החיים.

2.10 מהי התחזית לטווח ארוך (הפרוגנוזה) של המחלה?

כאשר המחלה מטופלת בכולכיצין במשך כל החיים, הילדים החולים צפויים לחיות חיים נורמלים. כאשר יש עיכוב באבחנה או חוסר היענות לטיפול, עולה הסכנה להופעת עמילואידוזיס, שהיא מחלה בעלת פרוגנוזה רעה. ילדים שמפתחים עמילואידוזיס עלולים להזדקק להשתלת כליה. המחלה אינה גורמת לבעיה בגדילה.

2.11 האם החלמה מלאה אפשרית?

לא, מכיוון שזו מחלה תורשתית. עם זאת, הטיפול בקולכיצין מעניק לחולה הזדמנות לחיות חיים תקינים לחלוטין ללא מגבלות וללא סיכון לפתח עמילואידוזיס.

3. חיי היומיום

3.1 כיצד עשויה המחלה להשפיע על חיי היומיום של הילד ושל המשפחה?

לפני אבחנת המחלה, הילד ומשפחתו חווים קשיים רבים. הילד נאלץ לבקר פעמים רבות בבית החולים בשל כאבי בטן, חזה ומפרקים. חלק מהילדים אף עלולים לעבור ניתוחים מיותרים בשל אבחנה מוטעית. לאחר שהאבחנה נעשית, מטרת הטיפול התרופתי היא שהילד ובני משפחתו יחיו חיים רגילים. חולי קדחת ים תיכונית משפחתית זקוקים לטיפול תרופתי סדיר ארוך-טווח, ובמקרים של היענות נמוכה עולה הסיכון לפתח עמילואידוזיס. העול הנפשי של טיפול לכל החיים עשוי להוות בעיה משמעותית. תמיכה פסיכולוגית והדרכה להורים ולילד יכולות לעזור.

3.2 מה לגבי בית ספר?

התקפים תדירים גורמים לקשיים משמעותיים מבחינת נוכחות בבית הספר, אך הטיפול בקולכיצין ישפר את הבעיה. כדאי לידע את צוות בית הספר לגבי המחלה, וכן לספק הדרכה כיצד לפעול במקרים שמתחיל התקף בבית הספר.

3.3 מה לגבי פעילות ספורטיבית?

חולה בקדחת ים תיכונית משפחתית שמקבל טיפול לכל החיים בקולכיצין מסוגל לבצע כל פעילות ספורטיבית. הבעיה היחידה שעלולה להתעורר היא דלקת מפרקים, שעלולה להגביל את התנועה במפרק.

3.4 מה לגבי תזונה?

אין המלצות תזונה ספציפיות למחלה.

3.5 האם מזג האויר יכול להשפיע על מהלך המחלה?

לא, אין קשר למזג האויר.

3.6 האם הילד יכול לקבל חיטונים? כן, הילד יכול להתחסן.

3.7 מה לגבי חיי מין, הריון, אמצעי מניעה?

לחולים בקדחת ים תיכונית משפחתית עשויות להיות בעיות פוריות לפני הטיפול בקולכיצין, אך בעיה זו נעלמת עם תחילת הטיפול. ירידה בספירת הזרע נדירה מאוד במינונים המקובלים לטיפול. חולות במחלה לא צריכות להפסיק לקחת קולכיצין במהלך ההריון או ההנקה.