

تب مدیترانه ای فامیلیال FMF

نسخه 2016

چيست؟ FMF- 1

1.1 اين بيماری چيست؟

تب کننده عود های دوره از بیماران، است ژنتیکی راه از شونده منتقل بیماری یک FMF همراه با درد شکم یا درد قفسه سینه یا درد و تورم مفصلی رنج می برند. این بیماری عموماً مردم مدیترانه ای و نژاد خاورمیانه به خصوص یهودیان (مخصوصاً سفاردي)، ترک ها، اعراب و آرامنه را مبتلا می کند.

1 2. میزان شیوع آن چقدر است؟

شیوع این بیماری در جمعیت های با خطر بالا حدود 1-3 در هر 1000 نفر و در سایر اقوام نادر است. هرچند از زمانی که ژن مربوط به آن کشف شده است میزان تشخیص آن حتی در جمعیت هایی که تصور می شد بسیار نادر باشد مثل جمعیت های ایتا لیائی، یونانی و آمریکایی نیز افزایش یافته است. حملات FMF در حدود 90% بیماران قبل از 20 سالگی شروع می شود در بیش از نیمی از موارد خود را در دهه ی اول زندگی نشان می دهد. پسرها اندکی بیشتر از دخترها به این بیماری مبتلا می شوند (1:3).

3.1 چه عواملی باعث این بیماری میشوند؟

پروتئینی بر روی که باشد می MEFV ژن آن مسئول ژن. است ژنتیکی بیماری یک FMF تأثیر میکند که در روند طبیعی روی تقلیل التهاب نقش دارد. در صورتی که این ژن حامل یک جهش باشد، همانند آنچه که در FMF اتفاق می افتد این روند به درستی عمل نخواهد کرد و بیماران دچار حملات تب خواهند شد.

4.1 آیا این بیماری ارثی است؟

معنی این به است مغلوب اتوزومال وراثت ی نحوه با ارثی بیماری یک اوقات بیشتر FMF

که در والدین شخص مبتلا غالب اوقات علائم بیماری دیده نمیشود این نوع انتقال به این معنا است که برای داشتن FMF هر دو نسخه ی ژن MEFV در یک فرد مبتلا به بیماری (یکی از مادر و یکی از پدر) جهش یافته هستند. از این رو هر دونفر والدین حامل بیماری هستند (حامل بیماری فقط یک کپی جهش یافته دارد و بیمار نیست). اگر بیماری در کل خانواده وجود داشته باشد، احتمال آن می رود که در خواهر یا برادر، عمه زاده یا عموزاده ، دایی یا یک فامیل دور نیز دیده شود. همانطور که در نسبت کوچکی از بیماران دیده شده است در صورتی که یکی از والدین مبتلا به FMF و دیگری حامل آن باشد احتمال اینکه فرزندشان مبتلا به این بیماری باشد 50% است. در اقلیتی از بیماران، یک یا حتی هر دو کپی از ژن به صورت نرمال پدیدار می شوند.

5.1 چرا فرزند من مبتلا به این بیماری شده؟ میشود جلوی آنرا گرفت؟
علت ابتلای کودک شما این است که وی حامل ژن های جهش یافته ای است که سبب FMF میشود.

6.1 آیا این بیماری عفونی است؟
نه ، اینطور نیست

7.1 علائم اصلی بیماری چیست؟

علائم اصلی بیماری عبارت از تب های عود کننده همراه با درد شکم ، قفسه سینه یا مفاصل است. حملات شکمی شایع ترین علامت است و در 90% بیماران دیده می شود. حملات درد قفسه ی سینه در 40%-20% و حملات در مفاصل در 50%-60% بیماران رخ می دهد. .

اغلب کودکان مبتلا نوع بخصوصی از حملات عود کننده را تجربه میکنند مثل درد شکمی عود کننده و تب . در عینحال برخی از بیماران هم انواع متفاوتی از حملات را چه به تنهایی و چه در ترکیب باهم تجربه می کنند.
این حملات خود محدودشونده هستند (یعنی بدون درمان بهبود می یابند) و بین 1 تا 4 روز طول می کشند. بیماران بعد از اتمام حمله به طور کامل بهبود پیدا میکنند و مابین دوره های حملات نیز حالشان خوبست. برخی از این حملات به حدی دردناک است که بیمار یا خانواده اش نیاز به دریافت کمک درمانی پیدا میکنند. حملات شدید شکمی می توانند تابلوی آپاندیسیت حادرا تقلید کنند واز این رو برخی از بیماران ممکنست تحت جراحی های غیر ضروری مثل آپاندکتومی قرار گیرند
اما برخی از حملات در یک بیمار خاص میتواند به حدی خفیف باشد که بتواند با یک شکم درد ساده اشتباه شود. این یکی از عللی است که میتواند شناخته شدن بیماران FMF را مشکل کند. در طول مدت درد شکمی کودک ممکن است از یبوست رنج ببرد اما به محض رفع درد، مدفوع شل ظاهر می شود.
کودک ممکن است در یکی از حملات تب بسیار بالائی داشته باشدو در حمله ی دیگر تنها

افزایش مختصری در دمای بدن پیدا کند . درد قفسه سینه اغلب فقط یک طرف را درگیر می کند و ممکن است به حدی شدید باشد که فرد نتواند تنفس عمیق انجام دهد. این حالت طی چند روز رفع می شود.

اغلب اوقات فقط یک مفصل در یک زمان خاص درگیر می شود (مونوآرتريت) که معمولاً هم مفصل آرنج یا زانو است. ممکن است مفصل متورم و دردناک شود بطوریکه کودک نتواند راه برود. در حدوداً یک سوم بیماران یک راش پوستی قرمز روی مفصل درگیر دیده می شود. حملات مفصلی می تواند بیشتر از سایر انواع حملات باشد و بین 4 روز تا 2 هفته قبل از رفع کامل درد به طول می انجامد. در برخی کودکان ممکن است تنها یافته ی بیماری درد و تورم عود کننده ی مفصل باشد که با تب روماتیسمی حاد یا آرتريت ایدیوپاتیک جوانان میتواند اشتباه شود.

در 10- 5% بیماران، درگیری مفصلی مزمن شده می تواند موجب آسیب به مفصل گردد. در برخی مورد یک راش کاراکتریستیک FMF تحت عنوان اریتم شبه اریسپلاز وجود دارد که غالباً روی اندام های تحتانی و مفاصل مشاهده می شود. برخی از کودکان از درد پاها شکایت میکنند.

انواع نادر حملات FMF با حملات عود کننده ی پریکاردیت (التهاب لایه ی خارجی قلب) میوزیت (التهاب عضلات)، مننژیت (التهاب غشای احاطه کننده ی مغز و طغاب نخاعی) و پری آرکیت (التهاب اطراف بیضه ها)، تظاهر پیدا می کنند.

8.1 عوارض احتمالی این بیماری کدامند؟

برخی بیماریهای دیگری که با التهاب عروق خونی مشخص می شوند (واسکولیت ها) مثل پوریورای هنوخ شوئن لاین و پلی آرتريت ندوزا در کودکان مبتلا به FMF شایعتر است. شدیدترین عارضه ای که در موارد درمان نشده ی FMF دیده می شود گسترش آمیوئیدوز است. آمیلوئید یک پروتئین خاص است که در ارگان هایی مثل کلیه و روده پوست و قلب رسوب کرده و باعث از دست رفتن تدریجی عملکرد این ارگان، به ویژه کلیه ها می شود . این پدیده تنها مختص FMF نیست و می تواند در بیماری های التهابی مزمن دیگری هم که درمان نشده اند دیده شود. وجود پروتئین در ادرار می تواند یک کلید تشخیص باشد. یافتن آمیلوئید در کلیه یاروده تشخیص را تایید میکند. کودکانی که مقادیر کافی از داروی کلشی سین (قسمت درمان دارویی را ببینید) را دریافت می کنند از خطر گسترش این عارضه تهدید کننده ی حیات در امان هستند.

9.1 آیا بیماری در تمام کودکان مشابه است ؟

بیماری در تمامی کودکان یکسان نیست علاوه بر این نوع ، مدت و شدت حملات حتی در یک کودک خاص می تواند متفاوت باشد.

10.1 آیا بیماری در کودکان بزرگسالان متفاوت است؟

به طور کلی FMF در کودکان مشابه FMF در بالغین است اما برخی از تظاهرات بیماری

مثل آرتریت (التهاب مفصل) و میوزیت در دوران کودکی شایع تر هستند. با افزایش سن بیمار، دفعات حملات کاهش می یابد . پری آرکیت در پسران جوان بیشتر از مردان بزرگسال دیده می شود. خطر آمیلوئیدوز در بین بیماران درمان نشده ای که شروع بیماری آنها زودتر بوده است، بالاتر است .

2. تشخیص و درمان

1.2 این بیماری چگونه تشخیص داده می شود؟

عموماً رویکرد زیر اعمال می شود:

ظن بالینی: در صورتی که کودک حداقل 3 حمله تجربه کرده باشد FMF مورد توجه قرار میگیرد. سابقه ی دقیق از زمینه های قومی مثل شکایات مشابه در نزدیکان باید بررسی شود همچنین وجود نارسائی کلیوی در آنان بایستی مد نظر قرار گیرد. از والدین باید یک توصیف دقیق در باره حملات قبلی خواسته شود.

پیگیری: یک کودک مظنون به FMF قبل از یک تشخیص قطعی باید تحت نظر بوده و به شدت مورد بررسی قرارگیرد. در طول این دوره پیگیری در صورت امکان باید طی یک دوره حمله از جهت معاینات بالینی و تست های خونی برای ارزیابی وجود التهاب ویزیت شود. عموماً این تست ها در طی حمله مثبت می شوند و بعد از فروکش کردن حمله به حدود نرمال نزدیک و یا نرمال می شوند. برای کمک به شناسایی FMF کراتیریای طبقه بندی طراحی شده است. به دلایل مختلف همیشه امکان مشاهده ی یک کودک در حین حمله وجود ندارد . بنابراین از والدین خواسته می شود که وقایع اتفاق افتاده را به طور روزانه ثبت کنند. آنها همچنین می توانند برای انجام تست های خونی از یک آزمایشگاه محلی کمک بگیرند.

پاسخ به درمان با کلشی سین: کودکانی که بر طبق یافته های بالینی و آزمایشگاهی با احتمال زیادی تشخیص FMF برایشان مطرح است، به مدت 6 ماه تحت درمان با کلشی سین قرار می گیرند و سپس علائم آنها مجدداً ارزیابی می شود. در موارد وجود FMF، از تعداد ، شدت و مدت حملات کاسته میشود حتی ممکنست حملات را متوقف نماید. فقط در صورت تکمیل مراحل فوق می توان برای فرد تشخیص FMF را مطرح کرد و کلشی سین را به صورت مادام العمر برای وی تجویز نمود. از آنجایی که FMF سیستم های متعددی را در بدن درگیر می کند متخصصین مختلفی باید در روند تشخیص و مدیریت FMF شرکت داشته باشند. این افراد شامل متخصص اطفال، روماتولوژیست عمومی یا اطفال، نفرولوژیست (متخصص کلیه) و متخصص گوارش است.

آنالیز ژنتیکی: اخیراً امکان انجام آنالیز ژنتیکی از بیماران جهت اثبات وجود موتاسیون هایی که تصور می شود مسئول گسترش FMF هستند، فراهم شده است.

تشخیص بالینی FMF زمانی تأیید می شود که بیمار 2 موتاسیون یکی از پدر و یکی از مادر داشته باشد. اما موتاسیون های توصیف شده تا به امروز در 70-80% از بیماران یافت شده اند. این به آن معنی است که برخی از بیماران مبتلا به FMF فقط یک ژن جهش یافته دارند و یا هیچ موتاسیونی ندارند بنابراین تشخیص FMF همچنان به قضاوت بالینی وابسته است. آنالیز ژنتیک ممکن است در همه ی مراکز درمانی در دسترس نباشد. تب و درد شکمی جزو شکایات شایع در کودکی هستند. بنابراین حتی در جمعیت های با امکان خطر بالا برای FMF، تشخیص آن همیشه ساده نیست و ممکن است چندین سال طول کشیده باشد تا بیماری شناخته شود. با توجه به وجود خطر آمیلوئیدوز در بیمارانی که تحت درمان قرار نگرفته اند، این تأخیر در تشخیص بایستی به حداقل رسانده شود. بیماری های دیگری نیز با دوره های عود کننده و درد شکمی یا مفصلی تظاهر پیدا میکنند. این بیماریها در بعضی از تظاهرات بالینی شایع مشترک هستند و برخی از آنان ژنتیکی نیز هستند، اگرچه هریک از این بیماریها ویژگی های آزمایشگاهی و بالینی افتراق دهنده ی خود را دارند.

2.2 تست ها چه اهمیتی دارند؟

تست های آزمایشگاهی در تشخیص FMF دارای اهمیت هستند. انجام تست هایی مثل سرعت سدیماتاسیون اریتروسیت ها (ESR)، CRP و شمارش کامل سلول های خونی در طی دوره ی حمله (حداقل 24-48 ساعت بعد از شروع حمله)، جهت ارزیابی وسعت التهاب دارای اهمیت است. بعد از اینکه علائم در کودک رفع شدتکرار این تستها برای اینکه نرمال یا نزدیک به نرمال شدن نتایج مشاهده شودحائز اهمیت است.نتایج برای در حدود 3/1 بیماران رسیدن به حد نرمال و در 3/2 باقیمانده کاهش قابل توجه است اگرچه همچنان بالاتر از سطوح طبیعی باقی می مانند. مقدار کمی هم خون جهت انجام آزمایش ژنتیکی لازم است. در پیگیری از کودکانی که که تحت درمان مادام العمر با کلشی سین هستند باید سالانه 2 بار آزمایش خون وادار انجام شود.

همچنین یک نمونه ی ادرار جهت بررسی از نظر وجود پروتئین و گلبول های قرمز آزمایش می شود. امکان تغییرات موقتی در حین حملات وجود دارد اما وجودسطوح بالای پروتئین در ادرار، بطور ثابت، وجود آمیلوئیدوز را مطرح میکند. پس از آن ممکن است پزشک بیوپسی از رکتوم یا کلیه را انجام دهد. بیوپس رکتال شامل برداشتن یک تکه ی بسیار کوچک از بافت رکتوم و انجام آن بسیار ساده است. در صورتی که بیوپسی رکتال آمیلوئید را نشان ندهد برای تأیید تشخیص بیوپسی کلیه لازم خواهد بود. برای انجام بیوپسی کلیه، کودک باید یک شب را در بیمارستان بگذارند. بعد از بیوپسی بافت تهیه شده رنگ آمیزی شده واز جهت وجود رسوبات آمیلوئید مورد آزمایش قرار می گیرد.

3.2 آیا این بیماری معالجه میشود یا شفا پیدا میکند ؟

است درمان قابل سین کلشی از العمری مادام استفاده با ولی نمیرود بین از کاملاً FMF با این روش حملات عود کننده ی FMF ونیز پیشرفت به سمت آمیلوئیدوز قابل پیشگیری

است. اگر بیمار مصرف داروها را قطع کند میزان حملات و ریسک آمیلوئیدوز باز خواهد گشت.

4.2 درمان های این بیماری کدامند؟

درمان FMF آسان و ارزان است و تازمانی که دوز صحیحی از دارو به بیمار داده شود اثرات جانبی عمده ای ندارد. امروزه داروی کلشی سین، درمان انتخابی در پیشگیری از مصرف دارو را خود عمر پایان تا باید بیمار شد قطعی تشخیص اینکه از بعد . است FMF کند. در صورتی که دارو به طور مناسب مصرف شود، در 60% موارد حملات به کلی از بین می رود و در 30% نیز یک پاسخ نسبی به درمان دیده می شود ولی باز بر 5-10% بیماران تأثیر نمیکنند.

این درمان نه فقط حملات را کنترل می کند بلکه خطر آمیلوئیدوزیس را هم کاهش می دهد. بنابراین برای پزشکان بسیار ضروری است که ضرورت و حیاتی بودن مصرف صحیح داروها را به کرات به والدین و خود بیمار توضیح دهند. پذیرفتن شرایط بسیار مهم است و در صورتی که این امر فراهم شود کودک می تواند یک زندگی معمولی و امید به زندگی طبیعی داشته باشد. والدین نباید بدون مشورت پزشک دوز دارو را تغییر دهند . دوز کلشی سین نباید در طی یک حمله فعال کاهش یابد همینطور که افزایش آن نیز تأثیری ندارد. مسئله مهم جلوگیری از حملات است. در بیمارانی که به کلشی سین مقاوم هستند از ترکیبات بیولوژیک استفاده می شود.

5.2 عوارض جانبی در مان های دارویی چیست؟

پذیرفتن اینکه یک کودک باید تا آخر عمر دارو بخورد آسان نیست. والدین معمولاً درباره ی عوارض جانبی بالقوه ی کلشی سین نگران هستند. کلشی سین یک داروی امن یا عوارض جانبی کمی است که به کاهش دوز پاسخ خوبی می دهد. عارضه ی جانبی شایع آن اسهال است.

برخی کودکان به علت مدفوع شل مکرر نمی توانند دوز تجویز شده ی کلشی سین را تحمل کنند. درچنین مواردی، دوز دارو باید تا حد تحمل کاهش داد شود و سپس به آرامی و با افزایش مختصر تا میزان دوز مناسب افزایش داده شود. میزان لاکتوز در رژیم غذایی تا 3 هفته قابل کاهش است و در این صورت علائم گوارشی اغلب ناپدید می شود . سایر عوارض جانبی عبارت از تهوع، استفراغ و کرامپهای شکمی است و در موارد نادر می تواند باعث ضعف عضلات شود. تعداد سلول های خون محیطی (سلول های قرمز و سفید و پلاکت ها) ممکن است گاه گاه کاهش یابد ولی با کاهش دوز دارو به حد نرمال بر می گردد.

6.2 طول مدت درمان چقدر است؟

است. العمری مادام ی کننده پیشگیری درمان نیازمند FMF

7.2 چه درمان های غیر روتین و مکملی وجود دارد؟
هیچ درمان مکملی برای FMF شناخته نشده است.

8.2 چه نوع بررسی های دوره ای لازم است؟
کودکانی که درمان شده اند باید سالانه 2 نوبت آزمایش خون و ادرار انجام دهند.

9.2 بیماری چقدر طول می کشد؟
است العمری مادام بیماری یک FMF

10.2 - پیش آگهی طولانی مدت بیماری (پیش بینی در سیربیماری و نتیجه نهائی) چیست؟

در صورتیکه درمان با کلشی سین به طور مناسب و به صورت مادام العمر انجام شود کودکان مبتلا به FMF یک زندگی طبیعی خواهند داشت. در صورتی که تأخیر در تشخیص یا عدم پذیرش درمان وجود داشته باشد، خطر آمیلوئیدوز افزایش پیدا میکند که این امر منجر به پیش آگهی نامطلوب بیماری خواهد شد. کودکانی که به آمیلوئیدوز دچار می شوند ممکن است نیاز به پیوند کلیه پیدا کنند.

عقب ماندگی رشد مشکل عمده ای در FMF نیست. در برخی کودکان گسترش رشد در دوران بلوغ تنها بعد از شروع درمان با کلشی سین باز میگردد.

11.2 آیا امکان بهبودی کامل وجود دارد؟

خیر، زیرا FMF یک بیماری ژنتیکی است. در عینحال درمان مادام العمر با کلشی سین این امکان را به بیمار می دهد که یک زندگی نرمال بدون محدودیت و بدون خطر گسترش آمیلوئیدوز داشته باشد.

3. زندگی روزانه

1.3 بیماری چه تاثیری بر زندگی روزانه کودک و خانواده اش دارد؟

کودک و خانواده اش قبل از تشخیص بیماری با مشکلات عمده ای مواجه می شوند. کودک به دلیل درد شدید شکم، قفسه سینه یا مفاصل نیاز به مشاوره های زیادی پیدا می کند. برخی از کودکان به دلیل تشخیص نادرست تحت اعمال جراحی غیر ضروری قرار می گیرند. هدف از درمان های پزشکی بعد از تشخیص بیماری، ایجاد زندگی نرمال هم برای کودک وهم برای والدین است. بیماران FMF نیازمند درمان طبی منظم و طولانی مدت هستند و پذیرش این درمان با کلشی سین کم است؛ این امر برای بیمار خطر گسترش به

سمت آمیلوئیدوز را خواهد داشت.
یک مشکل عمده بار روانی درمان مادام العمر است. حمایت روانی و برنامه های آموزشی برای بیمار و والدین می تواند کمک بزرگی باشد.

2.3 مدرسه چطور؟

حملات مکرر می تواند منجر به بروز مشکلات عمده برای حضور در مدرسه شود و درمان با کلشی سین می تواند این مشکل را رفع کند. .
دادن اطلاعات در خصوص بیماری در مدرسه به خصوص از این جهت که در حین حمله چه کاری باید انجام شود ، می تواند کمک کننده باشد.

3.3 ورزش چطور؟

بیماران مبتلا به FMF که تحت درمان با کلشی سین هستند می توانند هرگونه ورزش دلخواه خود را انجام دهند. تنها مشکل بیماران می تواند حملات دنباله دار التهاب مفصل باشد که ممکن است باعث محدودیت حرکات مفصل مبتلا شود.

4.3 رژیم چطور؟

هیچ رژیم خاصی وجود ندارد.

5.3 آیا آب و هواروی دوره ی بیماری تاثیر می گذارد؟

خیر

6.3- آیا کودک می تواند واکسینه شود؟

بله می تواند واکسینه شود

7.3.زندگی جنسی، بارداری و کنترل تولد چگونه است؟

بیماران مبتلا به FMF قبل از درمان با کلشی سین ممکن است مشکلات باروری داشته باشند اما به محض اینکه کلشی سین برای بیمار تجویز شود این مشکلات رفع می شود. کاهش تعداد اسپرم ها در دوز درمانی بسیار نادر است. بیماران خانم نباید در دوره ی بارداری یا شیر دهی مصرف کلشی سین را قطع کنند.