



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FAMILIAIRE MEDITERRANE KOORTS (FMF)

Wat voor ziekte is het?

Familiaire Mediterrane Koorts (FMF) is een genetische aandoening die gekarakteriseerd wordt door herhaalde aanvallen met koorts, pijn op buik en borst en/of artritis. De ziekte wordt vooral gezien bij mensen afkomstig rondom de Middellandse Zee en het Verre Oosten, met name Sephardische Joden, Turken, Arabieren en Armeniërs.

Hoe vaak komt het voor?

De frequentie van voorkomen in bepaalde bevolkingsgroepen loopt op tot drie per duizend. In andere delen van de wereld is het zeldzaam. Na de ontdekking van het gen dat deze ziekte veroorzaakt, wordt deze ziekte toch vaker vastgesteld, zelfs in bevolkingen waarvan gedacht werd dat deze ziekte zeer zeldzaam was, zoals bij Italianen, Grieken en Amerikanen. FMF-aanvallen beginnen voor het twintigste levensjaar in tenminste 90% van de patiënten. In ongeveer de helft van de patiënten beginnen deze aanvallen in de eerste tien levensjaren. Jongens zijn iets vaker aangedaan dan meisjes.

Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

FMF is een genetische aandoening. Het verantwoordelijke gen heet het MEFV-gen. Dit gen zorgt voor de productie van een eiwit dat een belangrijke rol speelt in het afremmen van een ontstekingsreactie. Indien er een afwijkende opbouw van dit gen ontstaat (een mutatie), zoals het geval is bij FMF, kan deze afremming van de ontstekingsreactie niet normaal plaatsvinden en dit leidt tot koortsaanvallen. Momenteel vindt nog onderzoek plaats naar andere genen die ook bij dit proces betrokken zijn.

Is het erfelijk?

FMF is erfelijk als een autosomaal recessieve ziekte (dat wil zeggen dat de ziekte niet geslachtsgebonden is). Dit type overerving houdt in dat een individu pas de ziekte FMF krijgt als beide genen afwijkend zijn, te weten het gen dat afkomstig is van de moeder en het gen dat afkomstig is van de vader. Het is meestal zo dat beide ouders drager zijn van de ziekte, dat wil zeggen dat beide ouders één gezond en één aangedaan gen hebben. In zo'n geval bestaat er 25% kans dat het kind aangedaan is. Het komt ook voor dat één van beide ouders de ziekte FMF al heeft en dat de andere ouder drager is. In die gevallen is er 50% kans dat het kind FMF zal krijgen.

Waarom heeft mijn kind deze ziekte? Kan het voorkomen worden?

Het kind heeft de ziekte omdat de genen die de ziekte veroorzaken aangedaan zijn. Het is belangrijk om te weten dat neef/nicht-huwelijken de kans verhogen, dat beide ouders drager zijn. In ongeveer 25% van de patiënten zijn de ouders bloedverwant (zoals bijvoorbeeld in een neef/nicht-huwelijk). Vooral individuen die afkomstig zijn uit bevolkingsgroepen waar FMF veel voorkomt (zie boven) zouden moeten worden geïnformeerd over dit effect van bloedverwantschappen.

Is het besmettelijk?

Nee.

Wat zijn de hoofdsymptomen?

De hoofdsymptomen van de ziekte zijn periodieke koorts, vergezeld met buikpijn, soms pijn in de borst of gewrichtspijn. Buikpijnaanvallen komen het meest voor en worden gezien tot in 90% van de patiënten. Aanvallen van pijn op de borst komen in 20 tot 40% van de patiënten voor en gewrichtsklachten in ongeveer 50%. Gewoonlijk ontwikkelen kinderen een voor hen karakteristiek patroon van de aanvallen, zoals telkens terugkerende buikpijnaanvallen en koorts. Soms hebben patiënten verschillende soorten aanvallen door elkaar heen, zoals buikpijn of pijn in de borst, danwel pijn in de borst in combinatie met gewrichtsklachten.

Deze aanvallen gaan vanzelf over en duren 1 tot 4 dagen. De patiënt herstelt volledig van zo'n aanval en tussen de aanvallen in is hij volledig klachtenvrij. Soms zijn de aanvallen zo pijnlijk dat de patiënt naar de dokter gaat. Vooral de buikpijnaanvallen lijken op een beginnende blindedarmontsteking. Het komt vaak voor dat bij FMF-patiënten op verdenking van een blindedarmontsteking de blindedarm verwijderd wordt. Dit ziet men vooral voordat de diagnose FMF gesteld is bij deze patiënten. Soms zijn de buikpijnaanvallen zeer mild van aard en kunnen dan veel moeilijker te plaatsen zijn. Bij dergelijke patiënten is de ziekte FMF veel moeilijker te herkennen. Tijdens dergelijke aanvallen is het kind vaak wat geobstipeerd. Bij het verminderen van de pijn heeft het kind dan gewoon een wat zachtere ontlasting.

De hoogte van de koorts kan variëren van aanval tot aanval. De pijn op de borst is gewoonlijk eenzijdig. Deze pijn kan zo hevig zijn dat het kind niet diep durft in te ademen. Ook deze pijn verdwijnt binnen enkele dagen volledig. De gewrichtsklachten betreffen in de regel hooguit één tot drie gewrichten per aanval, meestal een knie of een enkel. Pijn en zwelling kunnen dermate hevig zijn dat het kind niet kan lopen. Soms is er ook nog een huiduitslag ter plaatse van het aangedane gewricht. De gewrichtsklachten duren iets langer voordat zij geheel verdwenen zijn en variëren tussen 4 dagen en 2 weken. Het komt voor dat de kinderen deze herhaalde episodes van gewrichtspijn en –zwelling hebben zonder andere klachten, zoals de koorts of de buikpijn. In dergelijke gevallen wordt dan ook wel ten onrechte aan acuut reuma of chronisch jeugdreuma (JIA) gedacht. In ongeveer 5 tot 10% van de gevallen worden de gewrichtsklachten chronisch en laten ze blijvende restverschijnselen na.

Bij FMF bestaat er een karakteristieke huiduitslag met een netelroosachtig aspect (erysipelasachtig, dit is een huiduitslag veroorzaakt door een bacterie, de streptokok). Deze huiduitslag wordt vooral aan de benen gezien.

Zeldzamere symptomen van deze ziekte zijn aanvallen van pericarditis (ontsteking van het hartzakje), spierontsteking, ontsteking van de hersenvliezen (meningitis) en ontsteking van de bijbal bij de jongens (orchitis). Daarnaast komen sommige bloedvatontstekingsziektes vaker voor bij individuen met FMF. Voorbeelden hiervan zijn de vasculitisziekte Henoch-Schönlein purpura en polyarthritis nodosa.

De belangrijkste complicatie van FMF, vooral in niet-behandelde gevallen, is de ontwikkeling van amyloïdose. Amyloïd is een speciaal eiwit dat zich afzet in bepaalde organen zoals de nieren, darm, huid en hart. Deze eiwitafzettingen veroorzaken een

verminderde functie van het betroffen inwendige orgaan, vooral de nieren. Amyloïdose komt niet alleen bij FMF voor, maar kan ook optreden als complicatie van andere chronische ontstekingsziekten die onvoldoende behandeld zijn, zoals rheumatoïde arthritis, chronisch jeugdreuma of tuberculose. Soms is de aanwezigheid van dit amyloïd in de darm of nier een eerste aanwijzing voor de onderliggende ziekte zoals FMF. Vooral kinderen die niet of onvoldoende behandeld worden met colchicine kunnen deze gevaarlijke complicatie ontwikkelen.

Verloopt de ziekte hetzelfde bij ieder kind?

Het is niet hetzelfde in ieder kind. Daarnaast kunnen de typen, de ernst en de duur van de aanvallen zelfs bij hetzelfde kind variëren van tijd tot tijd.

Verloopt de ziekte bij kinderen anders dan bij volwassenen?

In het algemeen lijken de FMF-aanvallen bij kinderen op die bij volwassenen. Echter, sommige aspecten van de ziekte, zoals de gewrichtsontsteking en de spierontsteking, komen vaker voor bij kinderen. De ernst en de frequentie van deze gewrichtspijn en zwellingsaanvallen nemen af naarmate de patiënt ouder wordt. De bijbalontsteking, de orchitis, wordt vooral bij jonge jongens gezien, meer dan bij volwassenen. De leeftijd waarop de FMF zich voor het eerst manifesteert is ook van belang. De kans op het ontwikkelen van amyloïdose is namelijk hoger bij onbehandelde individuen waar de ziekte op zeer jonge leeftijd al ontstaan is.

Hoe wordt de ziekte vastgesteld?

a) Gewoonlijk ontstaat verdenking op deze ziekte vanwege het karakteristieke klachtenpatroon. Met name nadat meer dan drie aanvallen opgetreden zijn. Daarnaast doet een bepaalde etnische achtergrond (zie boven) de dokter ook eerder aan deze ziekte denken. Soms hebben familieleden van patiënt ook dergelijke klachten. De arts dient ook bij de ouders uitgebreid na te vragen of zij dergelijke klachten hebben. Wanneer er dus verdenking op FMF bestaat, dient de arts het kind gedurende een periode nauwkeurig te observeren voordat de definitieve diagnose FMF gesteld kan worden. Gedurende deze periode is het van belang dat de arts het kind tijdens een aanval ziet voor nauwkeurig lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek. Dit bloedonderzoek is afwijkend gedurende aanvallen, maar herstelt zich tot normale waarden tussen de aanvallen in. Soms lukt het niet dat de dokter het kind tijdens een dergelijke aanval ziet. In dergelijke gevallen is het van groot belang dat de ouders een dagboekje van de klachten bijhouden. Soms kan ook in het plaatselijke ziekenhuis bloedonderzoek worden ingezet tijdens een aanval.

b) Ook kan de reactie op het medicijn colchicine worden gezien als een bewijs voor de diagnose FMF. Wanneer de arts op verdenking van FMF het kind een proefbehandeling colchicine voorschrijft gedurende 6 maanden wordt de reactie op dit medicament nauwkeurig geobserveerd. Bij patiënten met FMF heeft dit medicijn colchicine geen enkel effect op aantal of ernst van de aanvallen. De meeste patiënten met FMF reageren dus gunstig op het medicijn colchicine. Aangezien de ziekte FMF verschillende organen in het lichaam kan aantasten, zijn er verschillende artsen betrokken bij de diagnose en de behandeling van de ziekte FMF. Dit zijn in het algemeen kinderartsen, kinderreumatologen, nefrologen (nierspecialisten) en maagdarmartsen.

c) Met behulp van een analyse van het FMF-gen kan de diagnose met zekerheid worden gesteld. Dit is de laatste jaren in de meeste ziekenhuizen goed mogelijk. De klinische verdenking op FMF wordt met dit onderzoek bevestigd indien de patiënt op alletwee de genen een mutatie heeft: één mutatie van iedere ouder. De thans bekende mutaties worden bij 70 tot 80% van de individuen met FMF gevonden. Dat betekent dat er FMF-patiënten zijn zonder één van deze bekende mutaties. Dit kan verklaard worden door een mogelijke mutatie in een stuk van dit gen wat niet routinematig onderzocht wordt in de bloedtesten. Derhalve is voor het stellen van de diagnose FMF toch de klinische analyse van groot belang. Het bovenbeschreven genetisch onderzoek is niet in ieder ziekenhuis in ieder land mogelijk.

d) Koorts en buikpijn komen bij vrijwel alle kinderen zeer frequent voor. Derhalve is het soms niet eenvoudig om de diagnose FMF te stellen. Soms neemt het enkele jaren voordat de ziekte FMF wordt bevestigd. Deze vertraging in het stellen van de diagnose is toch belangrijk, omdat de kans op amyloïdose toeneemt naarmate de patiënt langer onbehandeld is. Er bestaat een aantal andere ziekten met vergelijkbare aanvallen van koorts, buikpijn en gewrichtspijn. Het merendeel van deze ziekten is ook genetisch. Om maar enkele te noemen: het hyperIgD syndroom, TRAPS, de ziekte van Behçet, de ziekte Muckle-Wells en het CINCA-syndroom kunnen zeer sterk op de ziekte FMF lijken. Deze ziekten worden in andere hoofdstukken op deze website beschreven. Soms is het lastig om deze ziekten van FMF te onderscheiden, met name is hiervoor genetisch onderzoek en goed klinisch onderzoek van belang.

Wat is het belang van testen?

a) Bloedtesten

De laboratoriumtesten zoals boven beschreven zijn van belang om de diagnose FMF te stellen. Deze testen zijn onder andere de bezinkingssnelheid, CRP, het aantal witte bloedcellen, bepaling van stollingseiwitten, zoals fibrinogeen. Deze testen worden tijdens en tussen de aanvallen in verricht. Daarmee kunnen de testen met elkaar vergeleken worden. Tussen de aanvallen in moeten de uitslagen van deze testen geheel normaal zijn. Soms normaliseren de testen niet helemaal tussen de aanvallen in. Ook zal in de meeste centra wat bloed worden afgenomen voor het genetische onderzoek (zie boven). Bij kinderen die colchicine gebruiken dient ook twee keer per jaar bloed- en urineonderzoek plaats te vinden voor controle van het medicijn colchicine.

b) Urinetesten

De urine wordt ook onderzocht op de aanwezigheid van eiwit en rode bloedcellen. Tijdens aanvallen kan de eiwituitscheiding en de aanwezigheid van rode bloedcellen soms verhoogd zijn. Bij patiënten met amyloïdose is ook tussen de aanvallen in de uitscheiding van eiwit in de urine verhoogd. Dit is een waarschuwingssignaal voor de dokter om aanvullende testen te verrichten gericht op het vaststellen van de amyloïdose. Dit betreft dan onder andere het vaststellen van de totale hoeveelheid eiwituitscheiding en in de meeste gevallen het verrichten van een darm- of nierbiopsie.

c) Darm- of nierbiopsie

Een biopsie van het slijmvlies van de dikke darm (rectum) is soms van belang bij verdenking op de complicatie amyloïdose. Dit is een zeer eenvoudige ingreep. Indien de afwijkende eiwitafzetting niet in dit rectumbiopsie gevonden wordt, dient alsnog een nierbiopsie te worden verricht. Voor een nierbiopsie dient het kind in de regel een nacht te

worden opgenomen. Het weefsel wat met deze biopsieën wordt verkregen, wordt speciaal onder de microscoop onderzocht op de aanwezigheid van afzetting van het abnormale eiwit amyloïd.

Kan de ziekte worden genezen?

De ziekte kan worden onderdrukt met het levenslang gebruiken van het medicijn colchicine. In feite is deze therapie niet zozeer gericht op het onderdrukken van de aanvallen, maar vooral het voorkomen van nieuwe toekomstige aanvallen en daarmee het voorkomen van de complicatie amyloïdose. Als de patiënt met het innemen van de colchicine komen de aanvallen weer terug.

Welke zijn de beschikbare therapieën?

De behandeling van FMF is eenvoudig, goedkoop en zonder ernstige bijwerkingen. Vandaag de dag is colchicine het enige medicament wat gebruikt wordt voor de behandeling van FMF. Na het stellen van de diagnose dient het kind dit medicament levenslang te gebruiken. Indien het medicament regelmatig ingenomen wordt, verdwijnen de aanvallen in ongeveer 60% van de kinderen, verminderen de aanvallen in ernst of frequentie in 30% van de kinderen; colchicine heeft weinig tot geen effect in ongeveer 5 tot 10% van de patiënten. De colchicinetherapie vermindert niet alleen de aanvallen, maar beperkt vooral de kans op het ontstaan van amyloïdose. Daarom is het van groot belang dat de dokters dit aan de ouders en kinderen uitleggen en bij herhalingen onderstrepen hoe belangrijk het is dat dit medicijn iedere dag in de juiste dosering moet worden ingenomen. Therapietrouw is hier natuurlijk van groot belang. Indien het kind de colchicine altijd inneemt, kan het kind een naar verwachting normaal leven leiden met een normale levensverwachting. Veranderingen in de voorgeschreven colchicinedosering moeten altijd overlegd worden met de arts.

Er bestaan enkele studies over alternatieve behandelingen van FMF, zoals met interferon gamma, anti-TNF behandeling (zie in het hoofdstuk over medicatie, hoofdstuk 15) en thalidomide. Deze studies zijn nog te beperkt van omvang om een algehele conclusie te kunnen trekken met betrekking tot effectiviteit en veiligheid van deze therapieën.

Wat zijn de bekende bijwerkingen van de colchicinetherapie?

Het is niet makkelijk voor de ouders om te accepteren dat hun kind deze medicijnen levenslang moet gebruiken. Gewoonlijk zijn de ouders bezorgd over mogelijke bijwerkingen van colchicine. Het is een veilig medicijn met slechts beperkte bijwerkingen die meestal goed reageren op een dosisverlaging. Meest voorkomende bijwerking is diarree. Sommige kinderen verdragen de voorgeschreven dosering niet vanwege frequente waterige ontlasting. Bij dergelijke kinderen dient de dosering te worden verlaagd totdat de diarree verdwijnt. Vervolgens kan dan heel langzaam de dosering worden verhoogd. Andere bijwerkingen zijn misselijkheid, overgeven en buikkrampen. Een heel enkele keer treedt spierzwakte op. Soms worden tijdelijke verlagingen van het aantal witte, rode bloedcellen en bloedplaatjes waargenomen die altijd herstellen met het verlagen van de dosis. Bij jongens wordt in zeer zeldzame gevallen een vermindering in het aantal zaadcellen gezien. Er is geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid door de colchicine. Vrouwelijke patiënten hoeven niet te stoppen met dit medicament tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

Hoe lang moet de therapie doorgaan?

Het is een levenslange behandeling.

Zijn er alternatieve behandelingen?

Deze zijn ons niet bekend.

Periodiek onderzoek

Kinderen met colchicinetherapie krijgen twee keer per jaar bloed- en urineonderzoek.

Hoe lang duurt de ziekte?

Levenslang.

Wat is de lange termijn prognose van de ziekte?

Indien afdoende behandeld met levenslang gebruik van colchicine kunnen kinderen met FMF een normaal leven leiden. Indien de diagnose echter laat wordt gesteld of indien het medicijn niet of onvoldoende wordt ingenomen, bestaat er risico op het optreden van de complicatie amyloïdose. Amyloïdose heeft een slechte prognose. Kinderen die amyloïdose ontwikkelen krijgen soms ernstig nierfalen waarvoor een niertransplantatie nodig is. Achterblijven van de lengtegroei is eigenlijk geen probleem bij FMF. Bij sommige kinderen verbetert de lichaamsgroei juist indien de ziekte met behulp van colchicine onder controle wordt gebracht.

Is het mogelijk om compleet te herstellen?

Nee, het is immers een genetische ziekte. Met behulp van nauwgezette colchicinetherapie krijgt de patiënt de mogelijkheid om een normaal leven te leiden zonder beperkingen en zonder de kans op amyloïdose.

Dagelijks leven: Hoe kan deze ziekte het dagelijks leven van het kind en de familie beïnvloeden?

Het kind en het gezin hebben vooral grote problemen voordat de ziekte herkend is. Ze moeten regelmatig naar het ziekenhuis om het kind tijdens aanvallen te laten onderzoeken. Sommige kinderen worden ten onrechte geopereerd, aangezien de buikpijnaanvallen op bijvoorbeeld blindedarmonsteking kunnen lijken. Nadat de ziekte vastgesteld is, kunnen de meeste kinderen en ouders een vrijwel normaal leven leiden. Sommige vergeten zelfs dat ze de ziekte FMF hebben. Het belangrijkste probleem lijkt weleens de psychologische belasting te hebben van een levenslange aandoening. Het is van belang om hier aandacht aan te besteden bij de voorlichting.

School

De frequente aanvallen kunnen soms schoolverzuim veroorzaken. Dit schoolverzuim neemt sterk af indien de colchicine goed wordt ingenomen. Het is van belang om de leerkrachten op de hoogte te stellen van de aard van de ziekte en wat ze kunnen doen indien een aanval op school begint.

Sport

Patiënten met FMF die op colchicinetherapie staan kunnen iedere sport doen die ze willen. Het enige probleem kan de langdurige gewrichtsontsteking zijn die enige bewegingsbeperking veroorzaakt.

Dieet

Er is geen specifiek dieet.

Zijn er klimaatsinvloeden bekend?

Nee, deze zijn niet bekend.

Vaccinaties

Het kind kan alle vaccinaties krijgen.

Seksualiteit, zwangerschap, geboortecontrole

Patiënten met FMF hadden vooral problemen met zwanger worden voordat de colchicine als therapie beschikbaar kwam. Sindsdien komt ongewenste kinderloosheid nauwelijks meer voor. Het medicijn colchicine dient gewoon tijdens de zwangerschap te worden ingenomen.