



Paediatric Rheumatology
InterNational Trials
Organisation



PREs
paediatric
rheumatology
european
society

Familiární Středomořská Horečka

Co je to?

Familiární středomořská (Mediterranean) horečka (Fever) (FMF) je vrozené onemocnění charakterizované vracejícími se záchvaty horeček doprovázených břišní a/nebo hrudní bolestí a artritidou. Nemoc obvykle zasahuje jedince pocházející z oblasti Středozeví a Středního východu, tedy Židy (zvláště sephardické), Turky, Araby a Arménce.

O jak běžné onemocnění se jedná?

Frekvence nemoci u rizikové populaci je asi jeden až tři z tisíce. Je vzácná v ostatních částech světa. Avšak, po nedávném objevení genu, je nyní diagnostikována častěji zvláště v populacích, kde se považovala dříve za vzácnou, jako u Italů, Řeků a Američanů.

FMF začíná před 20 rokem věku u přibližně 90 % pacientů. U více než poloviny z nich se nemoc objeví v první dekádě života. Chlapci jsou zasaženi poněkud častěji než dívky (13:10).

Jaké jsou příčiny nemoci?

FMF je genetická nemoc. Zodpovědný gen se nazývá MEFV a kóduje protein, který ovlivňuje přirozený proces ústupu zánětu. Pokud je tento gen změněn mutací, tato regulace neproběhne správně a objeví se ataky horečky.

Jedná se o dědičné onemocnění?

Je to dědičná autosomálně recesivní nemoc (není vázána na pohlaví a ani jeden z rodičů nemusí mít projevy nemoci). Tento typ přenosu znamená, že pro onemocnění FMF je třeba mít 2 změněné geny, jeden od matky a druhý od otce. V takovém případě jsou oba rodiče tzv. nosiči nemoci (nosič má jen jednu mutovanou kopii genu, ale není nemocen), nikoli pacienti. Nemoc v rozšířené rodině se může objevit u sourozence, bratrance nebo sestřence, strýce nebo dalších vzdálenějších příbuzných. Pokud jeden z rodičů má FMF a druhý je nosič, je 50 % šance, že jejich dítě onemocní.

Proč má moje dítě tuto nemoc? Dá se jí předcházet?

Dítě má nemoc, protože má geny, které způsobují FMF. Je důležité vědět, že příbuzenské manželství zvyšuje riziko vzniku onemocnění. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientů jsou rodiče ze stejného rodokmenu (potomci stejných předků).

Je nemoc nakažlivá?

Ne, není.

Jaké jsou hlavní projevy?

Hlavními projevy nemoci jsou opakující se horečky, doprovázené bolestmi břicha, hrudi a kloubů. Zasažení břicha je nejběžnější a je přítomno asi u 90 % pacientů. Bolest hrudi se objevuje asi u 20 – 40 % pacientů, bolest kloubů asi u 50 – 60 %.

Obvykle si děti stěžují na určitý typ potíží, jako opakovanou bolest břicha a horečku. Ataky horečky trvají omezenou dobu, obvykle 1 – 4 dny. Pacienti se mezi atakami plně zotaví.

Někdy jsou tyto epizody tak bolestivé, že vyžadují lékařskou pomoc. Silné bolesti břicha mohou napodobovat akutní zánět slepého střeva. V jiných případech jsou přítomny naopak pouze mírnější břišní potíže se zácpou. To je jeden z důvodů, proč je těžké tyto pacienty rozpoznat.

Dítě může mít během jednoho záchvatu velmi vysokou horečku, u dalšího jen mírně zvýšenou teplotu. Bolest na hrudníku je obvykle jednostranná. Může být tak silná, že pacient nemůže dostatečně hluboce dýchat. Ustoupí obvykle během několika dnů bez následků. Při kloubních projevech je obvykle zasažen jeden kloub (monoarthritis). Je to běžně kotník nebo koleno. Může být tak oteklé a bolestivé, že dítě nemůže chodit. Asi u třetiny těchto pacientů se na zasaženém kloubu objeví červená vyrážka. Zasažení kloubu může trvat déle než postižení jiných orgánů. Může to trvat 4 dny až 2 týdny než zmizí beze zbytku. U některých dětí jsou kloubní projevy a horečka jedinými příznaky a může dojít k záměně diagnózy za revmatickou horečku či juvenilní artritidu. Asi 5 – 10 % případů kloubního postižení může přejít do chronicity a vést k poškození kloubů. Charakteristická vyrážka u FMF se označuje jako erysypeloidní erytém, obvykle se objevuje na dolních končetinách a nad klouby. Některé děti si mohou stěžovat na bolest nohou.

Mezi řídké formy postižení patří opakující se zánět osrdečníku (pericarditis), zánět svalů (myositis), mozkových blan (meningitis) a varlat (orchitis).

Některé nemoci, které jsou charakterizovány zánětem cév (např. Henoch-Schönleinova purpura a polyarteritis nodosa), je možno pozorovat častěji mezi dětmi postiženými FMF.

Nejzávažnější komplikací FMF u neléčených případů je rozvoj amyloidózy. Amyloid je speciální zánětlivý protein, který se ukládá při nekontrolovaném zánětu v orgánech jako jsou ledviny, střeva, kůže, srdce a způsobuje pozvolnou ztrátu jejich funkce. Není pro FMF zcela specifický a může komplikovat i jiná onemocnění spojená s nedostatečně léčeným chronickým zánětem. Klíčem k diagnóze může být nález amyloidu ve střevě nebo ledvině.

U dětí, které užívají správné dávky kolchicinu (viz léčba), se tato život ohrožující komplikace nevyskytuje.

Je nemoc stejná u každého dítěte?

Není stejná u každého dítěte. Typ, délka a vážnost postižení může být odlišná dokonce v průběhu života u jednoho dítěte.

Je nemoc u dětí odlišná od nemocí u dospělých?

Obecně se FMF u dětí podobá nemoci u dospělých. Některé rysy nemoci jako artritida a zánět svalů jsou běžnější v dětství a jejich frekvence klesá se zvyšujícím se věkem pacienta. Zánět varlat se objevuje spíše u chlapců než u dospělých mužů. Důležitý je také věk, kdy nemoc propukne. Riziko amyloidózy je vyšší u neléčených pacientů s nízkým věkem při propuknutí nemoci.

Jak je FMF diagnostifikována?

Obecně se uplatňuje následující přístup:

- a) Klinické podezření je oprávněné teprve po prodělání alespoň 3 epizod onemocnění. Velký význam má podrobná rodinná anamnéza.
- b) Sledování: Dítě s podezřením na FMF by mělo být pečlivě sledováno, dokud není diagnóza stanovena. Během tohoto období, pokud je to možné, by měl být pacient pečlivě vyšetřen v průběhu ataky a měly by být udělány krevní testy zaměřené na určení známek zánětu. Obecně se tyto testy stávají pozitivními během ataky a vracejí se k normálu nebo téměř k normálu po tom, co poleví. Existují tzv. klasifikační kritéria vytvořená k rozlišení FMF od jiných nemocí, která mohou pomoci v určení diagnózy. Pokud není z nějakých důvodů možné vyšetřit dítě při atace, jsou rodiče

požádání o pečlivé vedení deníku s popisem projevů u dítěte. Laboratorní vyšetření může být také provedeno v místě bydliště.

- c) Odezva na léčbu kolchicinem: Dětem s klinickými a laboratorními nálezy, podle jichž je diagnóza FMF vysoce pravděpodobná, se podává kolchicin po dobu přibližně 6 měsíců, aby se zhodnotila odezva na léčbu. Pokud pacient má FMF, buď nenastane žádná další ataka nebo se počet, závažnost a délka atak bude významně snižovat. V takovém případě je diagnóza považována za potvrzenou a užívání kolchicinu je předepisováno celoživotně.

Jelikož FMF postihuje řadu systémů, obvykle se na diagnostice i léčbě podílejí různí specialisté. Obvykle jsou to odborníci v oblastech pediatrie, dětské či dospělé revmatologie, nefrologie (ledviny) a gastroenterologie (zažívací ústrojí).

- d) Genetická analýza: V posledních letech je k dispozici genetická analýza přítomnosti mutací, které jsou považovány za zodpovědné pro vznik FMF. Klinická diagnóza FMF je potvrzena, pokud pacient nosí 2 mutace: jednu od každého rodiče. Avšak mutace, které byly dosud popsány, jsou nalézány asi u 70-80 % pacientů s FMF. To znamená, že u části pacientů nelze zatím mutaci identifikovat. T toho důvodu diagnóza FMF stále závisí hlavně na klinickém posouzení. Genetická analýza nemusí být dostupná v každém centru v jednotlivých zemích. Horečka a bolesti břicha jsou v dětství obvyklé, takže není lehké diagnostikovat FMF dokonce ani u rizikové populace. Může trvat několik let, než je rozpoznána. Co největší zkrácení tohoto zpoždění je důležité, protože riziko amyloidózy u neléčených pacientů roste s časem.

V diferenciální diagnóze FMF je třeba zvážit možnost jiných nemocí s opakovanými horečkami, bolestmi břicha a kloubů. Většina těchto nemocí je také geneticky podmíněna a i když mají některé společné rysy s FMF každá z nich má také své vlastní klinické a laboratorní charakteristiky.

Jaký je význam testů?

- a) Laboratorní krevní testy, jak je zmíněno výše, jsou důležité při diagnostice FMF. Testy jako sedimentace erytrocytů (FW), CRP, krevní obraz, fibrinogen jsou prováděny během záchvatů k rozpoznání jeho rozsahu. Měly by se pak opakovat po zklidnění akutního stavu, kdy dochází k jejich normalizaci nebo alespoň k významnému poklesu. Malé množství krve je také potřebné pro genetickou analýzu. U dětí, které užívají kolchicin, je léčba monitorována vyšetřením krve a moči dvakrát ročně.
- b) Vyšetření moči na přítomnost bílkoviny a krve může být během záchvatu přechodně pozitivní. Naopak při amyloidóze abnormální nálezy přetrvávají. Někdy je pak nutné provést další vyšetření potvrzení nebo vyloučení amyloidózy.
- c) Rektální či ledvinná biopsie: rektální biopsie je snadno proveditelné vyšetření, které spočívá v odběru malého vzorku sliznice z konečníku. Pokud se v tomto vzorku neprokáže přítomnost amyloidu, je třeba provést biopsii z ledviny, aby byla diagnóza potvrzena. Biopsie ledviny je prováděna při hospitalizaci dítěte. Vzorek tkáně získaný biopsií je barven a vyšetřován mikroskopicky na přítomnost amyloidu.

Může být FMF léčena či vyléčena?

FMF nelze zcela vyléčit, ale může být léčená celoživotním užíváním kolchicinu. Tímto způsobem lze předejít opakování atak i rozvoji amyloidózy. Pokud pacient přestane lék užívat, záchvaty a riziko amyloidózy se vracejí.

Jaká je léčba?

Léčba FMF je jednoduchá, levná a bez závažných vedlejších nežádoucích účinků. V dnešní době je kolchicin hlavním lékem používaným k léčbě FMF. Po stanovení diagnózy je léčba celoživotní. Pokud se bere řádně, záchvaty zcela vymizí asi u 60 % pacientů, u 30% je léčebná odezva částečná. Lék je neúčinný jen asi u 5-10% pacientů. Léčba nejen kontroluje záchvaty, ale také snižuje riziko amyloidózy. Proto je základním úkolem lékaře neustále vysvětlovat rodičům a pacientovi, jak životně důležité je užívat léky každý den v předepsaných dávkách. Dodržování doporučení je velmi důležité. Pokud je toto plněno, dítě může žít normálně s normálními vyhlídkami délky života. Dávky by neměly být rodiči upravovány bez předchozí konzultace s lékařem.

Dávka kolchicinu by neměla být zvyšována během již probíhající ataky. Lék nemá bezprostřední vliv na probíhající ataku, důležité je jejímu vzniku předejít.

Jaké jsou vedlejší účinky léčby?

Pro rodiče není lehké přijmout fakt, že jejich dítě musí navždy užívat léky. Mají obvykle strach z vedlejších účinků kolchicinu. Je to ale bezpečný lék s minimálními vedlejšími účinky, které se většinou upraví snížením dávkování. Nejčastějším vedlejším účinkem je průjem.

Některé děti nemohou užívat předepsané dávky z důvodu častých vodnatých stolic. U takových dětí dávkování musí být upraveno na tolerovanou hranici a pak pomalu zvyšováno zpět na potřebnou dávku.

Dalšími vedlejšími účinky jsou nevolnost, zvracení a křeče v břiše. Vzácně se může objevit svalová slabost. Počet krvinek (bílých a červených krvinek a destiček) se může někdy snížit, ale obnoví se úpravou dávkování.

Pokles počtu spermií je velmi vzácným jevem. V době těhotenství nebo kojení není třeba léčbu přerušovat.

Jak dlouho trvá léčba?

Je to celoživotní preventivní léčba.

Co nekonvenční léčba?

Taková léčba neexistuje.

Jaký druh pravidelných prohlídek je nutný?

Léčené děti by měly podstoupit vyšetření krve a moči minimálně dvakrát za rok.

Jak dlouho trvá nemoc?

Jedná se o celoživotní onemocnění.

Jaká je dlouhodobá prognóza nemoci?

Jestliže je nemoc léčena správně a dlouhodobě kolchicinem, děti s FMF žijí normální život. Pokud je však stanovení diagnózy opožděno nebo je léčba nedostatečná, riziko rozvoje amyloidózy se zvyšuje a tím se zhoršuje prognóza onemocnění. Děti, u kterých se rozvine amyloidóza, mohou potřebovat transplantaci ledvin.

Poruchy růstu nejsou u FMF hlavním problémem, avšak u některých dětí se zánětem zpomalený růst obnoví až po nasazení léčby.

Je zde možnost úplného uzdravení?

Ne, protože je to genetická nemoc. Dlouhodobá léčba kolchicinem však dává pacientovi příležitost žít normálním životem, bez omezení a bez rizika rozvoje dlouhodobých komplikací.

Každodenní život

Jak by mohla nemoc působit na každodenní život rodiny a dítěte?

Dítě a rodina rozpozná hlavní problémy předtím, než je nemoc diagnostikována. Je třeba brát dítě do nemocnice častěji, pokud jsou těžké břišní, hrudní a kloubní bolesti. Některé děti podstoupí zbytečné chirurgické zákroky kvůli chybné diagnóze. Poté, co je určena diagnóza, jak dítě tak rodiče vedou prakticky normální život. Někteří dokonce zapomenou, že dítě FMF má. To může ale být nebezpečné, pokud je přerušeno podávání léků.

Jediným problémem může být psychologické břímě dlouhodobé léčby. Pro tento účel je k dispozici vzdělávací program pro rodiče a pacienty.

A co škola?

Časté záchvaty jsou příčinou problémů v docházce do školy. Po zahájení léčby kolchicinem se situace upravuje. Učitelé by měli být informováni o nemoci a o tom, co dělat v případě propuknutí ataky ve škole.

A co sport?

Pacienti s FMF, kteří užívají dlouhodobě kolchicin, mohou dělat jakýkoliv sport si přejí. Jediným problémem může být zdlouhavý kloubní zánět, který může být příčinou omezení pohybu v postižených kloubech.

A co strava?

Neexistuje specifická dieta.

Může podnebí ovlivnit průběh nemoci?

Ne, nemůže.

Mohou být děti očkovány?

Ano, děti mohou být očkovány.

A co pohlavní život, těhotenství a antikoncepce?

Pacienti s FMF měli problémy s plodností před érou léčby kolchicinem, ale v současné době tento problém vymizel. Léky musí být užívány i během těhotenství.