



www.pediatric-rheumatology.printo.it

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 Středozezemí 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 mezi populací, 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 zasženi poněkud častěji než dívky (13:10).

Jaké jsou příčiny nemoci?

FMF je genetická nemoc. Zodpovědný gen se nazývá MEFV a kóduje protein, který hraje roli při snížení zánětu. Pokud je tento gen změněn mutací, tato regulace neproběhne správně a pacienta zasáhne horečnatý stav. Probíhá výzkum zaměřený hlavně na jiné geny, které mohou mít vliv na nemoc a léčbu.

Jedná se o dědičné onemocnění?

Je to dědičná autosomálně recesivní nemoc (není spojena s pohlavím). Tento typ znamená, že pro onemocnění FMF je třeba mít 2 změněné kopie genu, jednu od matky a druhou od otce. V takovém případě jsou oba rodiče nosiči nemoci (nosič má jen jednu změněnou kopii genu, ale ne nemoc). 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). Obzvláště jedincům, kteří pocházejí z vysoce rizikové populace, by mělo být doporučováno neuzavírat příbuzenské sňatky.

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 FMF je nazývána erysipelas-like erytém, obvykle se objevuje na dolních končetinách a kloubech. Některé děti si mohou stěžovat na obtěžující 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 orgánech jako jsou ledviny, střeva, kůže, srdce a způsobuje pozvolnou ztrátu jejich funkce. 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 nemoci 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 vyšetřen v průběhu ataky a měly by být udělány krevní testy. Obecně se tyto testy stávají pozitivními během záchvatu a vracejí se k normálu nebo téměř k normálu po tom, co záchvat poleví. Z různých důvodů není vždy možné dítě sledovat během záchvatu. Pak jsou rodiče požádáni o pečlivé záznamy ve formě deníku.
- c) Odezva na léčbu kolchicinem. Dětem s klinickými a laboratorními nálezy, vyvolávajícími významné podezření na FMF, se podává kolchicin po dobu 6 měsíců, aby se zhodnotila odezva na léčbu. Pokud pacient má FMF, buď nenastane žádný záchvat nebo se počet, vážnost a délka záchvatů bude snižovat. V takovém případě je diagnóza považována za potvrzenou a užívání kolchicinu je předepisováno celoživotně.
- d) Genetická analýza: Posledních několik let může být také prováděna genetická analýza přítomnosti mutací, které jsou považovány jako zodpovědné za vývoj 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 polupace. Trvá to několik let než může být rozpoznána. Toto zpoždění je velmi důležité z důvodu vzrůstajícího rizika amyloidózy u neléčených pacientů.
- V diferenciální diagnóze FMF je třeba zvážit možnost jiných nemocí s vracejícími se horečkami, bolestmi břicha a bolestí v kloubech. Většina těchto nemocí je také genetického původu (viz zvláštní kapitola).

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 vyšetření vzorku odebraného ze sliznice konečníku nebo z ledviny (rektální či renální biopsie).

Může být FMF léčena?

Ano, může být léčená celoživotním užíváním kolchicinu. Ve skutečnosti tato léčba neléčí příčinu nemoci, ale chrání dítě před akutními záchvaty a rozvojem amyloidózy. Pokud pacient přestane lék užívat, záchvaty a riziko amyloidózy se vrací.

Jaká je léčba?

Léčba FMF je jednoduchá, levná a bez větších vedlejších nežádoucích účinků. V dnešní době je kolchicin hlavním lékem, který se užívá při léčení FMF. Po určení diagnózy je léčba celoživotní. Pokud se bere řádně, záchvaty zmizí asi ze 60 %, částečnou odolnost získá asi 30 % a bez efektu je jen asi u 5-10% pacientů. Léčba nejen kontroluje záchvaty ale také snižuje riziko amyloidózy. Proto je základní úkol lékaře neustále vysvětlovat rodičům a pacientovi, jak životně důležité je užívat léky každý den v předepsaných dávkách. Dodržování je velmi důležité. Pokud je toto plněno, dítě může žít normální život s normálními životními vyhlídkami. Dávky by neměly být rodiči upravovány bez předchozí konzultace s lékařem.

Dávka kolchicinu by neměla být zvýšena během probíhajícího záchvatu. Lék nemá žádný bezprostřední vliv na probíhající záchvat.

Existuje několik studií alternativní léčby jako Interferon-gamma, anti-TNF léčba a thalidomide. Dosud však neexistují spolehlivé údaje o úspěšnosti a bezpečnosti těchto alternativ.

Jaké jsou vedlejší účinky léčby?

Není lehké pro rodiče přijmout, že jejich dítě musí navždy užívat léky. Mají obvykle strach z vedlejších účinků kolchicinu. Je to bezpečný lék s minimálními vedlejšími účinky, které se většinou upraví snížením dávkování. Nejčastější vedlejší účinek je průjem.

Některé děti nemohou užívat předepsané dávky z důvodu časté řídké stolice. U takových dětí dávkování musí být upraveno na tolerantní hranici a pak pomalu zvyšováno zpět na příslušnou dávku.

Další vedlejší účinky jsou nevolnost, zvracení a bolestivá menstruace. U vzácné skupiny pacientů může dojít k oslabení svalů. Počet krvinek (bílých a červených krvinek a destiček) se může snížit, ale obnoví se úpravou dávkování.

Pokles počtu spermií je velmi vzácným jevem. Pacientky ženského pohlaví by neměly přestat užívat léky v době těhotenství nebo v době kojení.

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 krevní testy minimálně dvakrát za rok.

Jak dlouho trvá nemoc?

Nemoc trvá celý život.

Jaká je dlouhodobá prognóza nemoci?

Jestliže je nemoc léčena správně a dlouhodobě kolchicinem, děti s FMF žijí normální život. Avšak jestliže je podezření v diagnóze nebo nedostatky v léčení, pak se riziko

rozvoje amyloidózy zvyšuje, což má vztah k špatné prognóze. 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 chabné 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 záchvatu 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.