



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FAMILIAALINEN VÄLIMEREN KUUME (FMF)

Mikä se on?

Familiaalinen eli suvuittain esiintyvä Välimeren kuume (Familial Mediterranean Fever, FMF) on perinnöllinen tauti, jonka oireita ovat toistuva kuume, vatsa- ja/tai rintakipu ja/tai nivelkipu ja -turvotus. Tautia on yleensä Välimeren ja Lähi-idän alueelta kotoisin olevilla, eli juutalaista (erityisesti sefardi- eli orientaali juutalaista), turkkilaista, arabialaista ja armenialaista syntyperää olevilla henkilöillä.

Kuinka tavallinen se on?

Niillä alueilla, joilla sairastumisriski on suuri, tautiin sairastuu noin kolme ihmistä tuhannesta. Muualla se on hyvin harvinainen. Sen jälkeen kun tautia aiheuttava perintötekijä löydettiin, sitä on kuitenkin todettu sellaisissa väestöryhmissä, joissa sitä oli aiemmin pidetty erittäin harvinaisena, kuten italialaisten, kreikkalaisten ja amerikkalaisten keskuudessa.

Noin 90 prosentilla potilaista oireet puhkeavat ennen 20 vuoden ikää. Yli puolella potilaista oireet ilmenevät ensimmäisen kymmenen elinvuoden aikana. Tauti on pojilla jonkin verran yleisempi kuin tytöillä (13:10).

Mikä sen aiheuttaa?

FMF on perinnöllinen tauti. Tautia aiheuttava geeni tunnetaan nimellä MEFV (lyhenne englannin kielen sanoista Mediterranean Fever eli Välimeren kuume). Geeni koodaa proteiinia, joka vaikuttaa tulehduksen säätelyyn. FMF-potilailla geenin mutaatio estää tulehduksen normaalin säätelyn, ja potilailla on sen vuoksi ajoittaista kuumeilua.

Parhaillaan tutkitaan myös muita taudin syntyyn ja hoitoon mahdollisesti vaikuttavia perintötekijöitä.

Onko se perinnöllinen?

Tauti periytyy autosomisesti eli muiden kuin sukupuolikromosomien kautta. Sairastuakseen lapsen on saatava kaksi muuntunutta perintötekijää, toinen äidiltä ja toinen isältä. Molemmat vanhemmat ovat tällöin taudin kantajia eli heillä on yksi muuntunut perintötekijä, mutta he eivät itse sairasta sitä. Potilaan suvussa tautia voi sairastaa joku sisaruksista, serkku, setä tai kaukaisempi sukulainen. Jos toinen vanhemmista sairastaa tautia ja toinen on sen kantaja, lapsi voi sairastua tautiin 50 prosentin todennäköisyydellä.

Miksi lapsellani on FMF? Onko se ehkäistävässä?

Lapsella on tauti, koska hän on perinyt vanhemmiltaan sen aiheuttavat perintötekijät. On tärkeää muistaa, että sukulaisasioliitot lisäävät sitä riskiä, että kaksi taudinkantajaa saa yhteisiä lapsia. Noin neljäsosassa tapauksista vanhemmat kuuluvat samaan sukuun eli heillä on yhteisiä esi-isiä. Sukulaisasioliittoa tulisi välttää erityisesti riskiväestön keskuudessa.

Tarttuuko se?

FMF ei tartu.

Mitkä ovat tärkeimmät oireet?

Taudin tärkeimmät oireet ovat toistuva kuume sekä maha-, rinta- tai nivelkipu. Mahakipukohtaukset ovat yleisin oire. Niitä esiintyy noin 90 prosentilla potilaista. 20–40 prosenttia potilaista kärsii rintakivuista, ja 50–60 prosentilla on nivelkipuja.

Yleensä lapsilla on toistuvasti samantapaisia oireita, esimerkiksi toistuvaa mahakipua ja kuumetta. Joillakin potilailla voi kuitenkin olla useampia oireita, joko yhtä kerrallaan tai useita yhtä aikaa, esimerkiksi vatsa- ja rintakipua tai rintakipua ja niveltulehdusta.

Oireet kestävät yleensä 1–4 päivää ja paranevat tavallisesti itsestään. Oireet häviävät kokonaan, ja potilaat ovat täysin terveitä, kunnes oireet jälleen uusiutuvat. Joskus potilaalla voi olla niin kovia kipuja, että hoitoon hakeutuminen on tarpeen. Erityisesti vaikeat mahaoireet voivat muistuttaa erehdyttävästi umpilisäkkeen tulehdusta, ja joskus potilaille tehdäänkin turhia leikkauksia, esimerkiksi umpilisäkkeen poisto.

Oireet voivat samalla potilaalla olla toisella kertaa niin lieviä, että ne tulkitaan tavalliseksi mahakivuksi. Taudin tunnistaminen on tämän vuoksi hyvin vaikeaa. Vatsaoireiden aikana lapsi kärsii yleensä ummetuksesta, mutta oireiden helpottaessa uloste muuttuu joksikin aikaa löysemmäksi.

Lapsella voi olla yhden oirejakson aikana hyvin korkea kuume, mutta seuraavalla kerralla vain lievää lämpöä. Rintakipu on yleensä toispuoleista. Se saattaa olla niin ankaraa, että potilaan hengitys vaikeutuu. Yleensä rintakipu menee ohi muutamassa päivässä eikä siitä jää pysyvää haittaa. Niveltulehdus on yleensä yhdessä nivelessä kerrallaan (monoartriitti). Tavallisin paikka on nilkka tai polvi. Nivel saattaa olla niin turvonnut ja kivulias, ettei lapsi pysty kävelemään. Noin kolmasosalla potilaista iho punoittaa oireilevan nivelen kohdalla (eryteema). Niveloireet voivat kestää jonkin verran pitempään kuin muut oireet.

Niveloireiden täydellinen paraneminen voi kestää 2–4 viikkoa. Joillakin lapsilla toistuva nivelkipu ja turvotus ovat taudin ainoa oire. Tauti voidaan tulkita tällöin virheellisesti akuutiksi reumakuumeeksi tai lastenreumaksi.

Noin 5–10 prosentilla potilaista niveltulehdus voi muuttua krooniseksi ja aiheuttaa pysyviä nivelvaurioita.

Taudille tyypillistä, ruusutaudin kaltaista ihottumaa esiintyy tavallisesti säärissä ja jaloissa sekä nivelten alueella. Joillakin lapsilla voi olla säärissä kipuja, jotka haittaavat normaalia toimintaa.

Harvinaisempia taudin ilmenemismuotoja ovat toistuva sydänpuusittulehdus (perikardiitti), lihastulehdus (myosiitti), aivokalvontulehdus (meningiitti) sekä kivistulehdus (orkiitti).

Jotkut verisuonitulehdus- eli vaskuliittitaudit, kuten Henoch-Schönleinin purpura ja polyarteritis nodosa (valtimoiden kyhmytulehdus) ovat tavallista yleisempiä FMF-lapsipotilailla.

Hoitamattomana FMF:n vakavin komplikaatio on amyloidoosi eli amyloidirappeuma.

Amyloidi on valkuaisaine, jota kertyy tiettyihin elimiin, kuten munuaisiin, suoleen, ihoon ja sydämeen. Se johtaa vähitellen elinten, erityisesti munuaisten toiminnan heikentymiseen. Amyloidoosi ei ole ominainen ainoastaan FMF:lle, vaan se saattaa liittyä myös muihin kroonisiin tulehdustauteihin, joita ei hoideta asianmukaisesti. Tällaisia ovat esimerkiksi reumatoidi artriitti, juveniili krooninen artriitti ja tuberkuloosi. Amyloidin löytyminen potilaan suolesta tai munuaisista voi auttaa lääkäriä diagnoosin määrittelyssä.

Tämä hengenvaarallinen komplikaatio voidaan välttää asianmukaisella kolkisiinilääkityksellä (ks. lääkehoito).

Onko tauti samanlainen kaikilla lapsilla?

Tauti ei ole kaikilla lapsilla samanlainen. Oireiden laatu, kesto ja vakavuus voivat vaihdella samallakin lapsella.

Onko tauti lapsilla erilainen kuin aikuisilla?

Lasten FMF muistuttaa yleensä aikuisilla tavattavaa tautia. Jotkut oireet, kuten nivel- ja lihastulehdus, ovat lapsilla tavallisempia, ja niiden esiintyminen vähenee iän myötä. Kivistulehdus on pojilla yleisempi kuin miehillä. Myös taudin alkamisiällä on merkitystä. Amyloidoosin riski on suurempi niillä potilailla, joilla tauti alkaa varhain eikä sitä hoideta.

Miten se todetaan?

FMF-diagnoosia varten ei ole olemassa erityistä koetta. Yleensä taudin määrittelyssä edetään seuraavasti:

a) Kliininen epäily: FMF voidaan ottaa huomioon mahdollisena diagnoosina vasta, kun oireet ovat uusiutuneet vähintään kolmesti. Yksityiskohtainen sukuselvitys voi olla tarpeen potilaan etnisen taustan selvittämiseksi. Voi myös olla tarpeen selvittää, onko muilla suvun jäsenillä vastaavia oireita tai munuaisten vajaatoimintaa.

Vanhemmilta tulisi myös pyytää yksityiskohtaista kuvausta lapsen aiemmista oireista.

b) Seuranta: Jos epäillään, että lapsella on FMF, hänen tilaansa tulisi seurata huolellisesti ennen lopullisen diagnoosin määrittämistä. Jos potilaan oireet uusiutuvat seurannan aikana, lääkärin tulisi tutkia hänet tarkoin, ja häneltä tulisi ottaa verinäytteitä tulehduksen toteamiseksi.

Yleensä laboratoriolöydökset ovat oireilun aikana positiivisia, ja palautuvat jälleen normaaleiksi tai lähes normaaleiksi oireiden laantuessa. FMF:n tunnistamiseen on olemassa luokittelukriteerejä, joita voidaan käyttää apuna tässä vaiheessa.

Lääkäri ei aina pääse tutkimaan lasta oireiden aikana. Vanhempia pyydetään tällöin pitämään päiväkirjaa ja kuvailemaan tarkoin lapsen tilaa. Verinäytteet voidaan toimittaa paikalliseen laboratorioon tutkittaviksi.

c) Reagointi kolkisiinilääkitykseen: Jos taudin kliinisten ilmenemismuotojen ja laboratoriolöydösten perusteella vaikuttaa erittäin todennäköiseltä, että lapsella on FMF, hänelle annetaan kolkisiinia noin puolen vuoden ajan. Tänä aikana seurataan, miten potilas reagoi annettuun hoitoon. Jos potilaalla on FMF, oireita ei joko esiinny lainkaan tai oireiden esiintymistiheys, vakavuusaste ja kesto ovat huomattavasti odotettua alhaisempia.

Vasta kun kaikki yllämainitut kohdat on käyty läpi, voidaan olla varmoja siitä, että potilaalla on FMF. Tällöin hänelle määrätään koko eliniän kestävä kolkisiinilääkitys.

Koska FMF vaikuttaa useisiin eri elimiin, potilaan hoidossa tarvitaan usean erikoislääkärin asiantuntemusta. Hoitotiimiin kuuluu yleensä lastenlääkäri, lasten tai aikuisten reumalääkäri, munuaistautien erikoislääkäri ja vatsatautilääkäri.

d) Geenitutkimus: Muutaman viime vuoden ajan on ollut mahdollista tutkia, onko potilaalla sellaisia geenimutaatioita, jotka voisivat aiheuttaa FMF-taudin.

Kliininen diagnoosi varmistuu, jos potilaalla on kaksi geenimutaatiota (sama mutaatio kahdessa vastinkromosomissa, jotka on peritty kummaltakin vanhemmalta).

Tähän saakka kuvattuja mutaatioita on kuitenkin vain noin 70–80 prosentilla FMF-potilaista. Se tarkoittaa, että on myös sellaisia potilaita, joilla ole geenimutaatiota.

FMF-diagnoosi perustuu sen vuoksi edelleen taudin kliinisiin ilmenemismuotoihin ja lääkärin arvioon. Geenianalyysiin ei välttämättä ole mahdollisuutta kaikissa hoitolaitoksissa.

Kuume ja vatsakipu ovat erittäin tavallisia oireita lapsuusiässä. Sen takia FMF-diagnoosin määrittely ei ole helppoa edes niissä väestöryhmissä, joissa sairastumisriski on korkea. Taudin tunnistaminen kestää muutaman vuoden. Diagnoosin viivästyminen voi olla vakavia seurauksia, koska amyloidoosin riski kasvaa hoitoa vaille jäävillä potilailla.

On olemassa lukuisia muita tauteja, joiden oireita ovat toistuva kuume, vatsakipu ja niveloireet. Suurin osa tämän ryhmän taudeista on perinnöllisiä. Esimerkiksi sellaisilla taudeilla kuin AIDS (hyper-IgD-oireyhtymä), TRAPS (ajoittainen kuume), PFAPA (Marshallin oireyhtymä), Behçetin tauti, Muckle-Wellsin tauti ja CINCA on yhteisiä piirteitä FMF:n kanssa. Kaikilla taudeilla on kuitenkin juuri niille tyypillisiä kliinisiä piirteitä ja laboratoriolöydöksiä.

Mikä merkitys laboratoriotutkimuksella on?

a) Verikokeet:

Kuten edellä mainittiin, laboratoriotutkimukset ovat tärkeä apuväline FMF-diagnoosin määrittelyssä. Oireiden ilmaantua tehdään seuraavia kokeita: lasko (La), CRP (C-reaktiivinen proteiini), verenkuvat ja fibrinogeenin määrittely. Niiden avulla saadaan selville tulehduksen laajuus.

Kokeet uusitaan, kun lapsi on jälleen oireeton, jotta nähtäisiin ovatko arvot palautuneet normaaleiksi tai lähes normaaleiksi. Noin kolmasosalla potilaista arvot palautuvat normaaleiksi, kun

taas kahdella kolmasosalla ne laskevat huomattavasti, mutta ovat edelleen normaalialueen yläpuolella. Myös geenianalyysia varten tarvitaan pieni verinäyte. Niiltä lapsilta, joille annetaan koko eliniän kestävä kolkisiinilääkitystä, on otettava veri- ja virtsanäyte kahdesti vuodessa tilanteen seuraamiseksi.

b) Virtsanäyte: virtsanäytteestä tutkitaan, onko potilaan virtsassa valkuaista tai punasoluja. Tilanne voi muuttua tilapäisesti oireiden ilmaantuessa, mutta jos potilaalla on amyloidoosi, virtsassa on jatkuvasti valkuaista. Jos virtsasta löytyy valkuaista, lisäkokeet ovat tarpeen, jotta saadaan selville, onko kyseessä amyloidoosi. Lisäkokeissa selvitetään, miten paljon valkuaista virtsaan erittyy. Tämän lisäksi potilaalta voidaan ottaa kudoksenäyte joko peräsuolen limakalvosta tai munuaisista.

c) Peräsuolesta tai munuaisista otettava kudoksenäyte: Potilaan peräsuolesta otetaan pieni kudoksenäyte. Toimenpide on hyvin yksinkertainen. Jos peräsuolen kudoksenäytteestä ei löydy merkkejä amyloidista, munuaiskudoksenäyte on tarpeen diagnoosin varmistamiseksi. Tällöin lapsi joutuu jäämään yöksi sairaalaan. Kudoksenäyte värjätään ja lääkäri tutkii mikroskoopin avulla, onko siinä amyloidikertymiä.

Voidaanko FMF-tautia hoitaa/parantaa?

Tautia voidaan hoitaa koko eliniän kestävällä kolkisiinilääkityksellä. Tällöin ei itse asiassa ole niinkään kyseessä taudin hoito, vaan kolkisiinin avulla ehkäistään oireiden uusiutuminen ja amyloidosisin kehittyminen. Jos potilas lopettaa lääkkeen käytön, oireet ja amyloidosisin riski palaavat.

Miten sitä hoidetaan?

Taudin hoito on yksinkertaista ja halpaa, eikä lääkeshoidolla ole merkittäviä haittavaikutuksia. Kolkisiini on nykyään ainoa FMF:n hoitoon käytetty lääke. Kun diagnoosi on varmistettu, lapsen on käytettävä lääkettä lopun ikäänsä. Jos lääkärin määräämää lääkitystä noudatetaan, oireet katoavat täysin noin 60 prosentilla ja osittain 30 prosentilla potilaista. Kolkisiinilääkitys ei tehoa taudin oireisiin 5–10 prosentilla potilaista.

Lääkityksen avulla taudin oireet pysyvät kurissa ja amyloidoosi voidaan ehkäistä. Siksi on tärkeää, että potilaalle ja hänen vanhemmilleen tehdään kerta toisensa jälkeen selväksi, miten tärkeää on, että potilas ottaa päivittäin oikean annoksen lääkettä. Hoitomyyntyvyys on erittäin tärkeää. Jos lääkitystä noudatetaan, lapsi voi elää täysin normaalia elämää ja hänen odotettu elinikänsä ei poikkea muista. Vanhempien ei tule muuttaa lääkkeen annostusta ilman lääkärin määräystä.

Kolkisiiniannosta ei tule lisätä oireiden uusiutuessa, koska annoksen lisäämisellä ei ole vaikutusta. Tärkeintä on ehkäistä oireiden ilmaantuminen ennakolta. Kolkisiinilla ei ole merkittäviä haittavaikutuksia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytettynä.

Joissakin tutkimuksissa on tutkittu vaihtoehtoisten lääkeaineiden kuten interferoni gamman, TNF-estäjien ja talidomidin tehoa taudin hoidossa. Niiden tehosta ja turvallisuudesta ei kuitenkaan vielä ole olemassa riittävästi tietoa.

Mitä haittavaikutuksia lääkehoidolla on?

Vanhempien voi olla vaikea hyväksyä sitä tosiseikkaa, että lapsen on käytettävä lääkkeitä koko loppuelämänsä ajan. Vanhemmat ovat yleensä huolissaan siitä, että kolkisiinin käytöstä aiheutuu lapselle haittaa. Se on kuitenkin turvallinen lääke, jolla on vain lieviä haittavaikutuksia, jotka saadaan yleensä kuriin annosta pienentämällä. Tavallisin haittavaikutus on ripuli.

Joillekin lapsille alunperin määrätty annos aiheuttaa jatkuvaa vetistä ripulia. Annosta tulee tällöin pienentää sellaiselle tasolle, että potilas sietää sen. Annosta nostetaan sitten vähitellen alkuperäiselle tasolle.

Muita haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu ja vatsakrampit. Joillakin potilailla kolkisiini voi aiheuttaa lihasheikkoutta. Verisolujen (valko- ja punasolut sekä verihiutaleet) määrä voi ajoittain laskea, mutta palautuu ennalleen, kun kolkisiiniannosta pienennetään.

Siittiöiden määrän laskua esiintyy hyvin harvoin hoitoon käytetyillä annoksilla. Naispuolisten potilaiden ei tarvitse lopettaa kolkisiinin käyttöä raskauden tai imetyksen ajaksi.

Kuinka kauan hoito kestää?

Hoito kestää koko eliniän.

Entä vaihtoehtoiset/täydentävät hoitomuodot?

Taudin hoitoon ei ole olemassa vaihtoehtoisia tai täydentäviä hoitomuotoja.

Minkälaista säännöllistä seurantaa tarvitaan?

Hoitoa saavien lasten tulee käydä veri- ja virtsakokeissa vähintään kahdesti vuodessa.

Kuinka kauan tauti kestää?

FMF on elinikäinen sairaus.

Mikä on taudin pitkäaikaisennuste?

Jos tautia hoidetaan asianmukaisesti kolkisiinilla, FMF-potilaat voivat elää normaalia elämää. Jos diagnoosi viivästyy, tai jos potilaalle määrättyä lääkitystä ei noudateta, amyloidoosin riski kasvaa. Siinä tapauksessa potilaan ennuste on huono. Ne lapset, joille kehittyy amyloidoosi, voivat tarvita munuaissiirron.

Kasvun viivästyminen ei ole merkittävä FMF-tautiin liittyvä ongelma. Joillakin lapsilla normaali murrosiässä tapahtuva kasvu (kasvupyrähdys) lähtee kuitenkin käyntiin vasta kolkisiinihoidon aloittamisen jälkeen.

Voiko siitä parantua kokonaan?

Kyseessä on perinnöllinen sairaus, joka ei parane. Koko eliniän kestävä kolkisiinihoito antaa kuitenkin potilaalle mahdollisuuden elää normaalia elämää ilman erityisiä rajoituksia ja ilman amyloidoosin pelkoa.

Arkielämä

Miten tauti vaikuttaa lapsen ja perheen jokapäiväiseen elämään?

Tilanne on lapsen ja koko perheen kannalta vaikea ennen lopullisen diagnoosin varmistumista. Lapsi joudutaan viemään toistuvasti hoitoon vakavien vatsa-, rinta- tai nivelkipujen takia. Joillekin lapsille tehdään turhia leikkauksia väärän diagnoosin takia. Kun lopullinen diagnoosi selviää, lapsi ja hänen vanhempansa voivat viettää lähes normaalia elämää. Joskus saattaa jopa unohtua, että lapsella on FMF. Se on vaarallista, sillä se saattaa haitata hoitomyyntiä.

On mahdollista, että ainoa varsinainen ongelma on koko eliniän kestävä hoidon aiheuttama psykologinen taakka. Sitä voidaan helpottaa kertomalla taudista mahdollisimman paljon potilaille ja heidän vanhemmilleen.

Voiko lapsi käydä normaalisti koulua?

Jos oireet uusiutuvat tiheään, koulunkäynti voi olla hankalaa. Ongelma poistuu kuitenkin kolkisiinihoidon aloittamisen jälkeen. Opettajaa on syytä informoida lapsen sairastamasta taudista.

Voiko lapsi harrastaa normaalisti liikuntaa?

Elinikäistä kolkisiinilääkitystä saavat FMF-potilaat voivat harrastaa vapaasti kaikkia urheilulajeja. Ainoan ongelman muodostaa pitkittynyt niveltulehdus, joka saattaa rajoittaa oireilevan nivelen liikkuvuutta.

Onko ruokavaliolla jotain vaikutusta?

FMF-taudin hoitoon ei ole erityisruokavaliota.

Onko ilmastolla vaikutusta taudin kulkuun?

Ilmastolla ei ole mitään vaikutusta.

Voiko lasta rokottaa?

Lapsi voidaan rokottaa tavalliseen tapaan.

Entä sukupuolielämä, raskaus ja raskauden ehkäisy?

Ennen kolkisiinihoitoa FMF-potilailla oli hedelmällisyysongelmia, mutta ongelma poistui, kun kolkisiini otettiin käyttöön taudin hoidossa. Kolkisiinia on käytettävä myös raskauden aikana.