



www.pediatric-rheumatology.printo.it

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΕΣ ΠΥΡΕΤΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Γενική εισαγωγή

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην έρευνα έχουν αποδείξει ξεκάθαρα ότι κάποιες σπάνιες εμπύρετες νόσοι προκαλούνται από γενετική βλάβη ή διαταραχή. Σε πολλές από αυτές και άλλα μέλη της οικογένειας μπορεί να υποφέρουν από υποτροπιάζοντες πυρετούς.

Τι σημαίνει γενετική βλάβη (διαταραχή);

Σημαίνει ότι ένα γονίδιο έχει τροποποιηθεί από ατύχημα και το γεγονός αυτό καλείται «μετάλλαξη». Η μετάλλαξη αυτή αλλάζει τη λειτουργία του γονιδίου, που δε δίνει τη σωστή αλλά λανθασμένη πληροφορία στον οργανισμό, οδηγώντας έτσι στη νόσο. Στα κύτταρα όλων των ανθρώπων, υπάρχουν δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου. Το αντίγραφο κληρονομείται από τη μητέρα και το άλλο από τον πατέρα. Η μετάλλαξη μπορεί να:

α) Υπάρχει στους γονείς. Η κληρονομικότητα είναι 2 διαφορετικών τύπων:

-*υπολειπόμενη*: αυτό σημαίνει ότι και οι δύο γονείς φέρουν τη μετάλλαξη μόνο στο ένα από τα δύο γονίδιά τους. Δεν πάσχουν από τη νόσο γιατί η νόσος εμφανίζεται μόνο αν προσβληθούν και τα δύο γονίδια. Ο κίνδυνος να κληρονομήσει ένα παιδί τη μετάλλαξη από τον κάθε γονέα είναι ένα στα τέσσερα.

-*επικρατούσα*: αυτό σημαίνει ότι μία μετάλλαξη είναι αρκετή για να εκφραστεί η νόσος. Στην περίπτωση αυτή ο ένας από τους γονείς πάσχει από τη νόσο και ο κίνδυνος μετάδοσής της στο παιδί είναι ένα στα δύο.

β) Δεν υπάρχει στους γονείς. Το ατύχημα συνέβη κατά τη σύλληψη του παιδιού. Ονομάζεται «μετάλλαξη de novo (νέα)». Θεωρητικά δεν υπάρχει κίνδυνος για άλλο παιδί (παρά μόνο τυχαία), αλλά οι απόγονοι των προσβεβλημένων παιδιών έχουν τον ίδιο κίνδυνο να προσβληθούν όπως σε επικρατούσα μετάλλαξη, δηλαδή να προσβληθεί το ένα παιδί στα δύο, όπως προαναφέρθηκε.

Κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

Οικογενής Ιρλανδικός πυρετός ή περιοδικό σύνδρομο TRAPS, περιοδικό σύνδρομο που σχετίζεται με τον υποδοχέα του TNF. Ο όρος TNF (Tumor Necrosis Factor) σημαίνει Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων.

Τι είναι;

Τα TRAPS είναι κληρονομούμενα με τον επικρατούντα τύπο σύνδρομο, με υποτροπιάζοντες κυματοειδείς πυρετούς διάρκειας συνήθως δύο έως τριών εβδομάδων. Αυτοί συνοδεύονται σχεδόν πάντα από γαστρεντερικές διαταραχές, επώδυνα κόκκινα δερματικά εξανθήματα, πόνο στους μύς και περικογχική διόγκωση. Μόλις τα τελευταία χρόνια η νόσος αναγνωρίστηκε και κατανοήθηκε.

Η πορεία των TRAPS είναι μάλλον καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη, ωστόσο 14% των ασθενών αναπτύσσουν μία δευτερογενή σοβαρή νεφρική νόσο που ονομάζεται αμυλοείδωση (βλέπε κύρια συμπτώματα).

Πόσο συχνή είναι;

Το TRAPS θεωρείται μία σπάνια νόσος με λιγότερες από 100 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις να έχουν περιγραφεί διεθνώς, η πραγματική όμως συχνότητα νέων περιπτώσεων είναι προς το παρόν άγνωστη. Προσβάλλει εξίσου τα αγόρια και τα κορίτσια και φαίνεται να πρωτοεμφανίζεται προς το τέλος της παιδικής ηλικίας ή στην ενήλικη ζωή.

Οι πρώτες περιπτώσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς Ιρλανδο-Σκωτσέζικης καταγωγής, αλλά η νόσος έχει αναγνωριστεί και σε άλλους πληθυσμούς: Γάλλους, Ιταλούς, Εβραίους (Σεφαρδίτες, Ασκενάζι), Αρμένιους, Άραβες κ.α.

Οι εποχές και το κλίμα δεν έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την πορεία της νόσου, που εξελίσσεται με απρόβλεπτες εξάρσεις κατά τη διάρκεια της ζωής.

Ποια είναι τα αίτια της νόσου;

Το TRAPS οφείλεται σε μία κληρονομική διαταραχή μίας πρωτεΐνης (που ονομάζεται Υποδοχέας του Παράγοντα Νέκρωσης Των Όγκων ή Tumor Necrosis Factor, TNF) που οδηγεί σε μία αύξηση της φυσιολογικής απάντησης του ασθενούς σε οξεία φλεγμονή.

Αυτή η ουσία που ευνοεί τη φλεγμονή (TNF) δρά υπερβολικά επειδή δεν ελέγχεται από τον υποδοχέα της (TNFR), ο οποίος κανονικά συνδέεται με την ουσία αυτή και μειώνει το βαθμό της φλεγμονώδους απάντησης.

Αυτή η διαταραχή εξηγεί την κατάσταση του ασθενούς που παρουσιάζει πυρετό, ρίγη και πόνο. Η λοίμωξη, το τραύμα ή το ψυχολογικό στρες μπορεί να πυροδοτήσουν τα επεισόδια. Η σχέση μεταξύ της αμυλοείδωσης και του TRAPS μπορεί να οφείλεται τόσο σε χρόνια φλεγμονή όσο και σε γενετικούς παράγοντες.

Είναι κληρονομική;

Το TRAPS κληρονομείται με τον επικρατούντα τύπο, που σημαίνει ότι περισσότερες από μία περιπτώσεις είναι δυνατό να παρατηρηθούν στην ίδια οικογένεια σε κάθε γενιά. Στην πραγματικότητα, η σταδιακή μείωση των οικογενειακών ενδογαμιών (γάμος μεταξύ συγγενών εξ αίματος) έχει περιορίσει την πιθανότητα πολλαπλών περιπτώσεων.

Το γονίδιο που ευθύνεται για το TRAPS εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 12 (στην περιοχή 12p13).

Οι μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου οδηγούν σε ένα μη φυσιολογικό υποδοχέα TNF, ο οποίος δεν απελευθερώνεται επαρκώς κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης στην οποία εμπλέκεται ο TNF. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 33 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό.

Γιατί έχει το παιδί μου τη νόσο; Μπορεί να προληφθεί;

Το παιδί κληρονόμησε τη νόσο από τον ένα γονέα του που φέρει τις γονιδιακές μεταλλάξεις του υποδοχέα TNF εκτός και αν έχει συμβεί κάποια μετάλλαξη «de novo».

Το άτομο που είναι φορέας της μετάλλαξης μπορεί (ή όχι) να παρουσιάζει τα κλινικά συμπτώματα του TRAPS. Η νόσος δεν μπορεί να προληφθεί προς το παρόν.

Είναι μεταδοτικό;

Το TRAPS δεν είναι μία λοιμώδης νόσος, που σημαίνει ότι μόνο άτομα που φέρουν τη γενετική διαταραχή θα το αναπτύξουν.

Ποια είναι τα κύρια συμπτώματα;

Τα κύρια συμπτώματα είναι υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού που διαρκούν τυπικά δύο ή τρεις εβδομάδες και σχετίζονται με ρίγη και έντονο πόνο στους μύες του κορμού και των άνω άκρων. Το τυπικό εξάνθημα είναι κόκκινο και επώδυνο και αντιστοιχεί σε υποκείμενη ταυτόχρονη φλεγμονή του δέρματος και της μυϊκής περιοχής.

Οι περισσότεροι ασθενείς νιώθουν ένα «βαθύ» πόνο στους μύες σαν κράμπα κατά την έναρξη των προσβολών που σταδιακά αυξάνει σε ένταση και αρχίζει να μετατοπίζεται σε άλλα μέρη των άκρων (περιφερική μετανάστευση), που ακολουθείται από την εμφάνιση του εξανθήματος. Είναι συνηθισμένη η εμφάνιση διάχυτου κοιλιακού πόνου με ναυτία και έμετος. Η φλεγμονή του επιπεφυκότα και/ή η περικογχική διόγκωση είναι μάλλον χαρακτηριστικά του TRAPS, παρόλο που αυτό το σύμπτωμα μπορεί να παρατηρηθεί σε άλλες νόσους, όπως η αλλεργία. Εκτός από αυτά τα τυπικά ευρήματα, το TRAPS μπορεί να εμφανισθεί κάπως διαφορετικά με μικρότερη ή μεγαλύτερη διάρκεια των επεισοδίων. Ο πόνος στο στήθος αναφέρεται επίσης, εξαιτίας της φλεγμονής του υπεζωκότα και του περικαρδίου.

Η αμυλοείδωση είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή του TRAPS, που εμφανίζεται σε μία μειοψηφία των περιπτώσεων. Εκδηλώνεται με την εμφάνιση μεγάλης ποσότητας πρωτεϊνών στα ούρα δηλαδή λευκωματουρία, που εξελίσσεται σε νεφρική ανεπάρκεια.

Είναι η νόσος ίδια σε κάθε παιδί;

Η εμφάνιση του TRAPS ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, συγκεκριμένα ως προς την διάρκεια των επεισοδίων και τη διάρκεια των μεσοδιαστημάτων που δεν υπάρχουν τα συμπτώματα. Ο συνδυασμός των κυρίων συμπτωμάτων ποικίλλει επίσης. Αυτές οι διαφορές μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει από τους γενετικούς παράγοντες.

Πως μπαίνει η διάγνωση;

Ένας έμπειρος γιατρός υποψιάζεται την ύπαρξη του TRAPS βάσει των κλινικών συμπτωμάτων και του οικογενειακού ιστορικού.

Αρκετές αναλύσεις αίματος είναι χρήσιμες για τον εντοπισμό της φλεγμονής κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται μόνο με γενετική ανάλυση που υποδεικνύει την παρουσία μεταλλάξεων.

Οι διαφορικές διαγνώσεις είναι άλλες καταστάσεις που εμφανίζονται μαζί με υποτροπιάζοντα πυρετό, κυρίως Οικογενή Μεσογειακό πυρετό και σύνδρομο αυξημένης IgD.

Ποια είναι η θεραπεία;

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία θεραπεία για την πρόβλεψη ή την ίαση της νόσου. Τα διάφορα αντιφλεγμονώδη φάρμακα βοηθούν στην ανακούφιση από τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Η υψηλή δόση στεροειδών είναι συνήθως αποτελεσματική, αλλά η παρατεταμένη χρήση τους οδηγεί σε σοβαρά ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Οι ειδικοί αντι-TNF παράγοντες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματική θεραπεία σε μερικούς ασθενείς όταν χορηγούνται κατά την έναρξη ενός επεισοδίου.

Πόσο πρέπει να διαρκεί η θεραπεία;

Η διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται στα οξεία συμπτώματα, επειδή κανένα φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη των επεισοδίων πυρετού.

Πόσο θα διαρκέσει η νόσος;

Η φυσική πορεία του TRAPS είναι να εκδηλώνεται σε επαναλαμβανόμενα και μη τακτικά επεισόδια σε όλη τη ζωή.

Ποια είναι η μακροχρόνια εξέλιξη του TRAPS;

Μόνο η μειονότητα των ασθενών που είναι σε υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν δευτερογενή αμυλοείδωση έχουν τη χειρότερη πρόγνωση. Ο κίνδυνος αυτός είναι δύσκολο να καθοριστεί, επειδή εξαρτάται από γενετικούς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η αμυλοείδωση είναι μία σοβαρή επιπλοκή που συχνά οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια.

Προς το παρόν, κανείς δεν γνωρίζει αν αυτή η επιπλοκή μπορεί να αποφευχθεί.

Είναι δυνατόν ο ασθενής να αναρρώσει τελείως;

Η πιθανότητα αυτή είναι προς το παρόν άγνωστη, αλλά δεν αποκλείεται. Πράγματι η γενετική δομική τροποποίηση του υποδοχέα TNF δεν προκαλεί συστηματική λειτουργική διαταραχή. Επιπλέον, η τυχαία απομάκρυνση του παράγοντα που πιθανόν να πυροδοτεί την έκφραση της νόσου μπορεί να επιφέρει μακροχρόνια ύφεση.

Περιοδικό σύνδρομο που σχετίζεται με τη μεβαλονική κινάση (MAPS) (που επίσης ονομάζεται σύνδρομο αυξημένης IgD, HIDS)**Τι είναι;**

Το περιοδικό σύνδρομο που σχετίζεται με τη μεβαλονική κινάση (MAPS) είναι μία κληρονομική νόσος περιοδικού πυρετού. Οι ασθενείς υποφέρουν από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υψηλού πυρετού με δερματικό εξάνθημα, διόγκωση των λεμφαδένων στο λαιμό, εμέτους, κοιλιακό πόνο και διάρροιες. Η πιο βαριά μορφή του MAPS είναι μία πολύ σπάνια νόσος, που εμφανίζεται κατά τη γέννηση, και είναι επίσης γνωστή ως μεβαλονική οξυουρία.

Οι ασθενείς με αυτή τη μορφή της νόσου εμφανίζουν σοβαρά επεισόδια πυρετού, νευρολογικές διαταραχές και υπολείπονται σε σωματική ανάπτυξη. Η πιο ήπια μορφή του MAPS, στην οποία θα αναφερθούμε, είναι γνωστή και ως σύνδρομο αυξημένης IgD (HIDS) και περιοδικού πυρετού. Αυτό το όνομα οφείλεται στην παρουσία υψηλών επιπέδων μίας πρωτεΐνης (ανοσοσφαιρίνης), που ονομάζεται IgD, στο αίμα της πλειοψηφίας των προσβεβλημένων ασθενών.

Πόσο συχνή είναι;

Το MAPS είναι μία σπάνια νόσος. Έχουν εντοπισθεί περίπου 200 ασθενείς παγκοσμίως. Οι περισσότεροι από αυτούς εμφανίζουν την ήπια μορφή (HIDS). Αυτή η μορφή είναι πιο συχνή στη Δυτική Ευρώπη, ιδιαίτερα στην Ολλανδία και τη Γαλλία.

Παρόλα αυτά το MAPS έχει εντοπισθεί σε όλες τις εθνικότητες. Τα αγόρια και τα κορίτσια προσβάλλονται εξίσου. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται κατά τα πρώτα χρόνια της παιδικής ηλικίας, πιο συχνά κατά τον πρώτο χρόνο ζωής.

Ποια είναι τα αίτια της νόσου;

Το MAPS είναι μία σύμφυτη (εκ γενετής) διαταραχή του μεταβολισμού. Η αιτία του MAPS είναι γονιδιακή βλάβη. Το προσβεβλημένο γονίδιο ονομάζεται MVK. Κάθε γονίδιο περιέχει τις πληροφορίες για τη σύνθεση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Το MVK περιέχει τις πληροφορίες για τη σύνθεση της πρωτεΐνης «μεβαλονική κινάση». Η μεβαλονική κινάση είναι μία πρωτεΐνη και συγκεκριμένα ένα ένζυμο, που διευκολύνει μία χημική αντίδραση στον οργανισμό. Στην περίπτωση αυτή η αντίδραση είναι η μετατροπή της μεβαλονικής σε φωσφομεβαλονική κινάση. Είναι ένα πρώτο βήμα στην παραγωγή μίας σειράς σημαντικών ουσιών στο σώμα μας. Ένα πολύ γνωστό παράδειγμα αυτών των ουσιών είναι η χοληστερόλη.

Τα εκ γενετής ελαττωματικά ένζυμα επηρεάζουν το μεταβολισμό του οργανισμού μας και αυτές οι νόσοι, όπως το MAPS, είναι γνωστές ως σύμφυτες διαταραχές του μεταβολισμού. Η βαρύτητα της νόσου σχετίζεται με το βαθμό ανεπάρκειας της μεβαλονικής κινάσης. Στην ήπια μορφή (HIDS) η δραστηριότητα του ενζύμου είναι στο 1-10% του φυσιολογικού. Παρά το γεγονός ότι η έρευνα είναι συνεχής, μέχρι τώρα ξέρουμε μόνο ότι η ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης οδηγεί σε πυρετό και φλεγμονή, αλλά δεν ξέρουμε τον τρόπο με τον οποίο προκαλούνται. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων υπάρχει γενικευμένη φλεγμονή, δηλαδή ο οργανισμός συμπεριφέρεται σαν να αντιμετωπίζει σοβαρή λοίμωξη.

Αυτό εκφράζεται κλινικά με πυρετό, ανορεξία και αδιαθεσία και εργαστηριακά με αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, της ταχύτητας καθίζησης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο αίμα. Επειδή όμως δεν υπάρχει λοίμωξη που να προκαλεί τη φλεγμονή, το MAPS αποτελεί μία αυτοφλεγμονώδη νόσο.

Δεν είναι γνωστό το πώς μία γενετική διαταραχή όπως συμβαίνει στο MAPS, οδηγεί σε νόσο, η οποία εκδηλώνεται μόνο κατά επεισόδια. Τα επεισόδια πυρετού μπορεί να εμφανισθούν ξαφνικά ή να προκληθούν από συναισθηματικό στρες, ήπιες λοιμώξεις και, πολύ συχνά, από παιδικούς εμβολιασμούς.

Οι γυναίκες με MAPS μπορεί να παρουσιάζουν επεισόδια που πυροδοτούνται από το μηνιαίο κύκλο. Όταν είναι έγκυες τείνουν να εμφανίζουν λιγότερα συμπτώματα.

Είναι κληρονομικό;

Όπως με τα περισσότερα ανθρώπινα γονίδια, υπάρχουν δύο αντίγραφα του MVK γονιδίου σε κάθε κύτταρο του σώματος. Το ένα αντίγραφο κληρονομείται από τη μητέρα, το άλλο από τον πατέρα. Ο περιοδικός πυρετός εμφανίζεται μόνο όταν και τα δύο γονίδια MVK είναι ελαττωματικά.

Αυτό είναι γνωστό ως αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Η μητέρα και ο πατέρας φέρουν ο καθένας από ένα μόνο ελαττωματικό γονίδιο MVK. Το άλλο, είναι ένα φυσιολογικό αντίγραφο του γονιδίου γι' αυτό και είναι υγιείς φορείς. Ένα ζευγάρι υγιών φορέων μπορεί να μεταδώσει τα ελαττωματικά γονίδια στα παιδιά του.

Κάθε παιδί που γεννιέται από το ζευγάρι έχει 50% πιθανότητα να είναι υγιής φορέας και 25% πιθανότητα να είναι ασθενής με MAPS.

Τα παιδιά του ασθενούς θα είναι υγιείς φορείς, εκτός και αν ο/η σύζυγος είναι φορέας ελαττωματικού γονιδίου. Οι πιθανότητες να είναι και τα δύο μέλη του ζεύγους φορείς του ελαττωματικού γονιδίου αυξάνονται όταν είναι συγγενείς εξ αίματος.

Είναι μεταδοτικό;

Το MAPS δεν είναι μεταδοτικό.

Ποια είναι τα κύρια συμπτώματα;

Τα επεισόδια πυρετού διαρκούν 3-7 ημέρες και επαναλαμβάνονται κάθε 2-12 εβδομάδες. Τα επεισόδια εμφανίζονται ξαφνικά, συχνά με ρίγη που προκαλούν τρόμο, κρύα, χλωμά ή ακόμα και μπλε δάχτυλα των χεριών και των ποδιών και χείλη και μερικές φορές με εμπύρετους σπασμούς.

Ο πονοκέφαλος, ο κοιλιακός πόνος, η ανορεξία και η αδιαθεσία είναι συχνά συμπτώματα. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ναυτία, έμετους και/ή διάρροια.

Εμφανίζονται δερματικά εξανθήματα, επώδυνα στοματικά έλκη και πόνοι στις αρθρώσεις, αλλά το πιο κυρίαρχο χαρακτηριστικό είναι η διόγκωση των λεμφαδένων στο λαιμό (ή σε άλλα μέρη του σώματος).

Είναι η νόσος ίδια σε κάθε παιδί;

Ανάλογα με τη μετάλλαξη η νόσος μπορεί να είναι ήπια (HIDS) ή πολύ βαριά (μεβαλονική οξουρία). Μέσα σε μία οικογένεια η βαρύτητα της νόσου μπορεί να διαφέρει κάπως μεταξύ των προσβεβλημένων μελών.

Πως μπαίνει η διάγνωση;

Η υποψία της διάγνωσης βασίζεται στα κλινικά ευρήματα.

Παρόλο που ονομάζεται επίσης σύνδρομο αυξημένης IgD, η IgD (μία από τις φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες/αντισώματα του οργανισμού) μπορεί να είναι φυσιολογική, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά. Η διάγνωση μπορεί να πιθανολογείται βάσει μιας ειδικής ανάλυσης ούρων, που ονομάζεται χρωματογραφία, τα οποία συλλέγονται κατά τη διάρκεια εμπύρετου επεισοδίου. Σε περίπτωση νόσου η χρωματογραφία δείχνει αυξημένο επίπεδο μεβαλονικού οξέος. Αυτό οδηγεί σε ειδική εξέταση αίματος για τη μέτρηση της δραστηριότητας της μεβαλονικής κινάσης στα αιμοσφαίρια. Για ερευνητικούς σκοπούς μπορεί να γίνει γενετική μελέτη.

Ποια είναι η σημασία των εξετάσεων;

Οι εργαστηριακές εξετάσεις δείχνουν αύξηση των δεικτών φλεγμονής στο αίμα (όπως της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Τα επίπεδα της IgD του ορού είναι συχνά αυξημένα, παρόλο που μπορεί να είναι φυσιολογικά κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου.

Μπορεί να θεραπευθεί/ιαθεί;

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη των επεισοδίων. Στο MAPS η έρευνα συνεχίζεται για να βρεθεί ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία.

Ποιες είναι οι θεραπείες;

Κάποιοι ασθενείς έχουν ωφεληθεί από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή από τα στεροειδή (πρεδνιζόνη). Το αποτέλεσμα της χρήσης βιολογικών παραγόντων (πχ αντι-TNF) και της μείωσης της χοληστερόλης με το φάρμακο σιμβαστατίνη, είναι υπό έρευνα.

Πόσο θα διαρκέσει η νόσος;

Το MAPS είναι μία διαταραχή που διαρκεί εφ'όρου ζωής.

Ποια είναι η μακροχρόνια εξέλιξη (πρόγνωση) της νόσου;

Η ήπια μορφή (HIDS) τείνει να είναι λιγότερο σοβαρή όσο αυξάνει η ηλικία σε πολλούς ασθενείς. Άλλοι μπορεί να αναπτύξουν αρθρίτιδα, αλλά το HIDS δεν οδηγεί σε μη αναστρέψιμη οργανική βλάβη.

Χρόνιο Φλεγμονώδες Νευρολογικό Δερματικό Αρθρικό (CINCA) Σύνδρομο και σχετικές νόσοι.

Τι είναι;

Το Χρόνιο Φλεγμονώδες Νευρολογικό Δερματικό Αρθρικό Σύνδρομο (CINCA) που ονομάζεται επίσης Πολυσυστηματική Νόσος Νεογνικής Έναρξης (NOMID) στη Βόρεια Αμερική είναι ένα σπάνιο κληρονομικό σύνδρομο υποτροπιάζοντος πυρετού.

Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι ένα εκ γενετής δερματικό εξάνθημα ή παρατηρείται κατά τις πρώτες εβδομάδες ζωής. Το όνομα CINCA σημαίνει ότι η νόσος εμφανίζεται σε νήπια, ότι υπάρχουν νευρολογικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται ως χρόνια μηνιγγίτιδα και ότι η αρθρική προσβολή είναι ένα από τα πιο σημαντικά συμπτώματα. Δύο άλλες νόσοι που αναγνωρίζονται πιο συχνά αργότερα στη ζωή, το σύνδρομο που ονομάζεται Muckle-Wells (MWS) και η Οικογενής Ουρτικάρια (Κνίδωση) που σχετίζεται με το Κρύο (FCU) σχετίζονται με αυτήν τη νόσο επειδή η γενετική αιτία έχει αναγνωριστεί στο ίδιο γονίδιο.

Πόσο συχνή είναι;

Το CINCA είναι μία πολύ σπάνια κατάσταση. Λιγότερες ίσως από εκατό περιπτώσεις έχουν αναγνωριστεί στον κόσμο.

Η νόσος εκδηλώνεται ως ένα δερματικό εξάνθημα που υπάρχει εκ γενετής στις περισσότερες περιπτώσεις. Εμφανίζεται εξίσου σε αγόρια και κορίτσια. Έχει παρατηρηθεί σε όλους τους πληθυσμούς, Καυκάσιους, μαύρους ή Ασιάτες. Δεν έχει εποχιακές επιδράσεις.

Ποια είναι τα αίτια της νόσου;

Η αιτία του CINCA είναι γενετική. Στις μισές περιπτώσεις, μπορεί να εντοπιστεί μετάλλαξη σε ένα γονίδιο που ονομάζεται CIAS1. Το CIAS1 είναι το Σύνδρομο που σχετίζεται με τη Φλεγμονώδη Κρυσταλλική Νόσο Νο1. Αυτό το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και περιέχει πληροφορίες για μία πρωτεΐνη που ονομάζεται κρυσταλλική. Η αλήθεια είναι ότι το γενετικά μεταλλαγμένο γονίδιο ευθύνεται για μία διαταραχή της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Ο ακριβής μηχανισμός, όμως, αυτής της διαταραχής είναι ακόμα άγνωστος. Δεν έχει αναγνωριστεί κάποιος πυροδοτικός παράγοντας για τις εξάρσεις του CINCA.

Είναι κληρονομική;

Συνήθως, δεν υπάρχει άλλο μέλος στην οικογένεια που να υποφέρει από CINCA. Στο CINCA, η βλάβη του γονιδίου γίνεται κατά τη σύλληψη του παιδιού. Αυτό ονομάζεται μετάλλαξη de novo. Εάν δεν υπάρχει μετάλλαξη στους γονείς, δεν υπάρχει κίνδυνος για τις επόμενες εγκυμοσύνες εκτός από τυχαίο γεγονός, να αποκτήσουν ακόμη ένα παιδί που θα πάσχει από CINCA. Αντίθετα, όταν μεγαλώσει ένα παιδί με CINCA και σχεδιάζει να κάνει παιδιά, ο κίνδυνος να αποκτήσει παιδί με CINCA είναι 50%. Σε περιπτώσεις στις οποίες δεν έχει βρεθεί μετάλλαξη, ο γενετικός κίνδυνος πρέπει να θεωρηθεί παρόμοιος.

Γιατί έχει το παιδί μου αυτή τη νόσο; Μπορεί να προληφθεί;

Επειδή το CINCA είναι μία γενετική νόσος, το παιδί που έχει γεννηθεί με αυτό θα έχει τη νόσο εφ' όρου ζωής. Εάν οι γονείς που έχουν ένα παιδί που πάσχει από CINCA θέλουν και άλλο παιδί, επιβάλλεται να ζητήσουν γενετική καθοδήγηση. Ετσι, η προγενετική διάγνωση δικαιολογείται μόνο όταν η μετάλλαξη έχει εντοπιστεί στον ένα γονέα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει δυνατότητα να εντοπίσουμε την ανωμαλία που οφείλεται στο CINCA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με υπερηχογράφημα.

Είναι μεταδοτική;

Το CINCA δεν είναι μεταδοτικό.

Ποια είναι τα κύρια συμπτώματα;

Τα μισά από τα μωρά γεννιούνται πρόωρα. Συχνά φαίνεται να έχουν λοίμωξη, αλλά δεν έχει βρεθεί κάποιο μικρόβιο. Το πρώτο σύμπτωμα είναι ένα δερματικό εξάνθημα που μοιάζει με κνίδωση αλλά δεν έχει κνησμό (φαγούρα). Ποικίλλει σε ένταση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το δεύτερο σύμπτωμα εμφανίζεται στις αρθρώσεις, με πόνο και μερικές φορές με παροδική διόγκωση, χωρίς μόνιμη παραμόρφωση. Σε σοβαρές περιπτώσεις (λιγότερες από 50%), μπορεί να υπάρχει μία υπεραύξηση του αυξητικού χόνδρου, ή της επίφυσης (δηλαδή του άκρου του οστού) ή της επιγονατίδας, που οδηγεί σε παραμόρφωση. Στις ακτινογραφίες φαίνεται ως ανωμαλία των οστών. Άλλο σύμπτωμα είναι οι χρόνιοι πονοκέφαλοι που προκύπτουν από χρόνια μηνιγγική φλεγμονή.

Το κρανίο αυξάνεται συνήθως λίγο σε μέγεθος. Σε μερικά παιδιά υπάρχει καθυστερημένο κλείσιμο της πρόσθιας πηγής. Η ενδοκρανιακή πίεση είναι αυξημένη και μπορεί να ευθύνεται για τους πονοκεφάλους. Με τον καιρό παρουσιάζονται οφθαλμικές ανωμαλίες όπως μείωση της όρασης που οφείλεται σε χρόνια φλεγμονή και οίδημα της οπτικής θηλής. Επίσης παρουσιάζεται αισθητηριακού τύπου (τύπου αντίληψης) κώφωση (σε διάφορες διαβαθμίσεις).

Τέλος υπάρχει προοδευτική καθυστέρηση της ανάπτυξης. Στα μεγαλύτερα παιδιά, τα χέρια φαίνεται να είναι κοντά και χοντρά και μπορεί να υπάρχει πληκτροδακτυλία (πάχυνση της άκρης των δαχτύλων) των χεριών και των ποδιών.

Είναι η νόσος ίδια σε κάθε παιδί;

Όχι, η νόσος ποικίλλει από ήπια μορφή μέχρι πολύ βαριά προσβολή. Περίπου το 10% δεν έχει μηνιγγική φλεγμονή. Λιγότερο από το 50% παρουσιάζει σοβαρή αρθρική προσβολή.

Πώς μπάινει η διάγνωση;

Η υποψία για CINCA στηρίζεται σε κλινικά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με γενετική ανάλυση. Στις μισές περιπτώσεις εντοπίζεται γενετική ανωμαλία. Οι υπόλοιπες πιθανόν να οφείλονται και αυτές σε κάποιες γενετικές ανωμαλίες που είναι ακόμα άγνωστες.

Μπορεί να θεραπευθεί/ιαθεί;

Το CINCA δε μπορεί να ιαθεί. Δεν υπάρχει προληπτική θεραπεία για τις προσβολές, αλλά η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή και τον πόνο. Μία πρόσφατη έρευνα κατέληξε στη μελέτη ενός νέου ενδιαφέροντος φαρμάκου.

Ποιες είναι οι θεραπείες;

Χρησιμοποιούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτικοστεροειδή, και παυσίπονα φάρμακα. Δεν υπάρχει θεραπεία ίασης. Οι δοκιμές με φάρμακα αντι-TNF όπως το etanercept, έδωσαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

Η φυσικοθεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν εμφανίζεται αρθρική δυσμορφία. Μπορεί να είναι απαραίτητοι οι νάρθηκες και οι πατερίτσες.

Στα παιδιά με κώφωση πρέπει να τοποθετούνται ακουστικά βαρηκοΐας. Στα παιδιά που είναι στην περίοδο της ανάπτυξης, όταν η προσβολή των οφθαλμών επιφέρει μείωση της όρασης μπορεί να γίνει χειρουργική επέμβαση για την τοποθέτηση μοσχεύματος κερατοειδούς.

Ο ορθοπεδικός χειρουργός συμμετέχει στην αγωγή για τη διόρθωση των δυσμορφιών, εφόσον είναι απαραίτητο.

Πόσο θα διαρκέσει η νόσος;

Το CINCA είναι μία διαταραχή εφ'όρου ζωής.

Ποια είναι η μακροχρόνια εξέλιξη (πρόγνωση) της νόσου;

Τα παιδιά με CINCA μπορεί να έχουν διαταραχή στην ανάπτυξή τους κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου. Η πρόγνωση του CINCA ως προς τη λειτουργική ικανότητα του παιδιού εξαρτάται από τη βαρύτητα της αρθρικής προσβολής. Η μακροχρόνια πρόγνωση εξαρτάται επίσης από τη βαρύτητα της χρόνιας μηνιγγίτιδας. Κάποιες σπάνιες θανατηφόρες περιπτώσεις φαίνεται να σχετίζονται με εγκεφαλική βλάβη.

Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS) και Οικογενής Ουρτικάρια που σχετίζεται με το Κρύο (FCU)

Δύο άλλες νόσοι, η MWS και η FCU που παρουσιάζονται πιο συχνά σε μεγαλύτερα παιδιά ή σε ενήλικες σχετίζονται με μεταλλάξεις που έχουν εντοπιστεί στο ίδιο γονίδιο, αλλά στις μισές περιπτώσεις δεν υπάρχει μετάλλαξη στο CIAS1. Περίπου 10 ερευνητικά εργαστήρια στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική ασχολούνται με τα σύνδρομα αυτά. Στην FCU η έκθεση στο κρύο επιφέρει την έξαρση της νόσου.

Ωστόσο, συχνά παρατηρούνται και οικογενείς περιπτώσεις MWS και FCU. Αυτές οι τελευταίες κληρονομούνται με αυτοσωματικό (δηλαδή εμφανίζονται σε γυναίκες καθώς και σε άντρες), επικρατούντα (δηλαδή ο ένας γονέας έχει προσβληθεί) τύπο.

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΕΣ ΠΥΡΕΤΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΓΝΩΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΩΜΑΛΙΑ

Περιοδικός πυρετός με Αφθώδη Φαρυγγίτιδα-Λεμφαδενίτιδα (PFAPA)

Τι είναι;

Ο PFAPA είναι μία συντομογραφία για τον περιοδικό πυρετό, την αφθώδη στοματίτιδα, τη φαρυγγίτιδα και την τραχηλική λεμφαδενίτιδα. Η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από περιοδικά επεισόδια πυρετού και προσβάλλει τα παιδιά ξεκινώντας νωρίς στην παιδική ηλικία (2-4 ετών). Έχει χρόνια πορεία, αλλά είναι μία καλοήθης νόσος με τάση βελτίωσης με την πάροδο του χρόνου. Αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1987 και ονομάστηκε στην αρχή σύνδρομο Marschall.

Πόσο συχνή είναι;

Η συχνότητα του PFAPA δεν είναι έως τώρα γνωστή, αλλά φαίνεται ότι η νόσος είναι πιο συχνή από ότι εκτιμάται γενικά.

Ποια είναι τα αίτια της νόσου;

Η ακριβής αιτία της νόσου είναι προς το παρόν άγνωστη. Κατά τις περιόδους του πυρετού, το ανοσιακό σύστημα, που έχει ως σκοπό να μας προστατεύει από την επίθεση λοιμωδών παραγόντων, είναι ενεργοποιημένο. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί σε μία συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στον οργανισμό που εκδηλώνεται με πυρετό και φλεγμονή του στοματοφάρυγγα. Η φλεγμονή αυτή είναι αυτοπεριοριζόμενη επειδή μεταξύ δύο επεισοδίων δεν υπάρχει κανένα εύρημα που να υποδηλώνει ότι η φλεγμονώδης αντίδραση εξακολουθεί να υπάρχει. Επιπλέον κανένας λοιμώδης παράγοντας δεν έχει απομονωθεί κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου.

Είναι κληρονομική;

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις οικογενούς προδιάθεσης αλλά δεν έχει βρεθεί ακόμα κάποια γενετική αιτία και επομένως δεν είναι κληρονομική.

Είναι μεταδοτική;

Ακόμα και αν οι λοιμώδεις παράγοντες παίζουν κάποιο ρόλο στο σύνδρομο PFAPA, δεν είναι λοιμώδης νόσος και δεν είναι μεταδοτική.

Ποια είναι τα κύρια συμπτώματα;

Το κύριο σύμπτωμα είναι ο υποτροπιάζων πυρετός που συνοδεύεται από πονόλαιμο, στοματικά έλκη και/ή διογκωμένους τραχηλικούς λεμφαδένες. Τα εμπύρετα επεισόδια ξεκινούν ξαφνικά και διαρκούν για μερικές ημέρες, συνήθως 3-6. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, το παιδί φαίνεται πολύ άρρωστο και παραπονιέται για τουλάχιστον ένα από τα 3 προαναφερθέντα συμπτώματα. Τα εμπύρετα επεισόδια υποτροπιάζουν κάθε λίγες εβδομάδες. Ανάμεσα στα επεισόδια

το παιδί είναι ασυμπτωματικό και η δραστηριότητά του φυσιολογική. Δεν υπάρχει καμία απολύτως επίπτωση στην ανάπτυξη του και φαίνεται τελείως υγιές στο μεσοδιάστημα μεταξύ των προσβολών.

Είναι η νόσος ίδια σε κάθε παιδί;

Τα κύρια χαρακτηριστικά που περιγράφηκαν παραπάνω βρίσκονται σε όλα τα παιδιά που πάσχουν από PFAPA. Ωστόσο, κάποια παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν μια πιο ήπια μορφή της νόσου ή μπορεί να εμφανίζουν επιπλέον συμπτώματα όπως: αδιαθεσία, πόνο στις αρθρώσεις, στην κοιλια, κεφαλόπονο, εμέτους, διάρροια ή βήχα.

Πώς μπαίνει η διάγνωση;

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες εργαστηριακές ή απεικονιστικές εξετάσεις για τη διάγνωση του PFAPA. Η νόσος θα διαγνωσθεί βάσει της κλινικής εικόνας. Πριν τεθεί η διάγνωση, είναι αναγκαίο να αποκλείσουμε όλες τις άλλες νόσους, που παρουσιάζονται με παρόμοια συμπτώματα.

Τι είδους εργαστηριακές εξετάσεις;

Οι τιμές των εξετάσεων όπως της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) που μετρούν γενικά την έκταση και βαρύτητα μιας φλεγμονής είναι αυξημένες κατά τη διάρκεια των προσβολών.

Μπορεί να θεραπευθεί/ιαθεί;

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για το σύνδρομο PFAPA. Χορηγούνται φάρμακα με σκοπό τον έλεγχο των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια των εμπύρετων επεισοδίων. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, η νόσος υποχωρεί αυτόματα με την πάροδο του χρόνου.

Ποιες είναι οι θεραπείες;

Η απάντηση των συμπτωμάτων στα αντιπυρετικά/παισιόπινα ή στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι φτωγή. Αντίθετα, αρκεί μία μόνο δόση πρεδνιζόνης (στεροειδές) που χορηγείται κατά την έναρξη των συμπτωμάτων για να υποχωρήσουν θεαματικά τα συμπτώματα. Ωστόσο, με αυτή τη θεραπεία το διάστημα μεταξύ των επεισοδίων μπορεί επίσης να μειωθεί και το επόμενο εμπύρετο επεισόδιο μπορεί να επαναληφθεί νωρίτερα από το αναμενόμενο. Σε μερικούς ασθενείς, συστήνεται αμυγδαλεκτομή.

Πώς θα είναι η πορεία της νόσου;

Η νόσος μπορεί να διαρκέσει για λίγα χρόνια. Με τον καιρό, το διάστημα μεταξύ των εμπύρετων επεισοδίων θα μεγαλώνει και τελικά τα συμπτώματα θα υποχωρήσουν αυτόματα.

Είναι δυνατό να αναρρώσει πλήρως;

Μακροχρόνια, το PFAPA θα αυτοπεριοριστεί, συνήθως πριν την ενηλικίωση. Οι ασθενείς με PFAPA δεν αναπτύσσουν κάποια μόνιμη βλάβη παρά τη μακροχρόνια εξέλιξη της νόσου. Η αύξηση και η ανάπτυξη του παιδιού δεν επηρεάζονται συνήθως από τη νόσο.