



www.pediatric-rheumatology.printo.it

تب مدیترانه‌ای خانوادگی (FMF)

این بیماری چیست؟

تب مدیترانه‌ای خانوادگی (FMF) یک بیماری ژنتیکی است که با حملات راجعه تب همراه با درد شکمی و/یا درد قفسه سینه و/یا درد و التهاب مفصل مشخص می‌گردد. به طور کلی بیماری در مردمان ناحیه مدیترانه و خاورمیانه دیده می‌شود که شامل نژادهای یهودی، ترک، عرب و ارمنی می‌گردد.

شیوع این بیماری چقدر است؟

شیوع بیماری در بالاترین احتمال خود یک سوم در هر 1000 نفر است. این بیماری در سایر نواحی جهان نادر است. با این حال، پس از آن که ژن بیماری کشف شد، مشخص شد که بیماری در جوامعی که شیوع آن ناچیز تصور می‌شد (مانند ایتالیا، یونان و آمریکا) بیش از مقادیر تخمین زده شده است. حملات FMF در 90% بیماران قبل از سن 20 سالگی بروز می‌کند. بیماری در بیش از 50% این بیماران، در دهه نخست زندگی بروز می‌کند. پسران به میزان اندکی بیش از دختران مبتلا می‌شوند (13 به 10).

علل ایجاد بیماری کدامند؟

FMF یک بیماری ژنتیکی است. ژن مسؤؤل در کسی که به تب مدیترانه‌ای مبتلاست، ژن MEFV نامیده می‌شود. این ژن پروتئینی را کد می‌کند که در تنظیم کاهش التهاب نقش ایفا می‌کند. اگر این ژن دچار جهش شود (همانطور که در FMF دیده می‌شود)، تنظیم کاهنده التهاب به طور صحیح صورت نمی‌پذیرد و بیمار دچار حملات تب می‌گردد. در حال حاضر تحقیقات بیشتری برای کشف سایر ژنهای دخیل در بیماری و مؤثر در درمان این بیماری در دست اقدام است.

آیا این بیماری ارثی است؟

این بیماری به طور اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد (ربطی به کروموزومهای جنسی ندارد). با توجه به الگوی وراثتی بیماری، برای ابتلا به FMF نیاز به وجود 2 کپی از ژن جهش‌یافته است که یکی از پدر و دیگری از مادر به ارث می‌رسد. بنابراین بیشتر والدین ناقل بیماری هستند تا این که به بیماری مبتلا باشند (ناقل بیماری یک کپی از ژن معیوب را دارد، ولی به بیماری مبتلا نیست). بیماری در افراد مختلف خانواده نظیر خواهران و برادران، عمو و دایی، عمه و خاله و حتی در افراد خانواده با نسبت دور نیز دیده می‌شود. در موارد اندکی، اگر یکی از والدین به FMF مبتلا باشد و دیگری ناقل بیماری باشد، به احتمال 50% یکی از دو فرزند این خانواده به بیماری مبتلا می‌گردد.

چرا کودک من به این بیماری مبتلاست؟ آیا می‌شود از ایجاد آن جلوگیری کرد؟

کودک بیمار به دلیل آن که ژنهای مسبب FMF را به ارث برده است، به بیماری مبتلا شده است. نکته مهم اینست که ازدواج‌های قومی – قبیله‌ای موجب افزایش برخورد دو ناقل به عنوان پدر و مادر بیمار می‌گردد. در درخت ژنتیک تقریباً یک‌چهارم بیماران، پدر و مادر از یک درخت خانوادگی هستند (شاخه تحتانی یک شاخه). نکته مهم اینست که ازدواج خانوادگی نباید در جوامع پرخطر صورت بگیرد.

آیا این بیماری مسری است؟

خیر. این بیماری مسری نیست.

علائم اصلی بیماری کدامها هستند؟

علائم اصلی بیماری شامل تب راجعه به همراه درد شکمی، درد قفسه سینه یا درد مفصلی است. دردهای شکمی شایعترین علامت است که در حدود 90% بیماران دیده می‌شود. درد قفسه سینه در 20 تا 40 درصد بیماران و درد مفصلی در 50 تا 60 درصد آنها دیده می‌شود.

کودک معمولاً از یک نوع خاص درد که به صورت درد شکمی و تب راجعه است، شکایت دارد. با این حال، برخی بیماران نوع دیگری از درد را تجربه می‌کنند که به صورت تنها یا ترکیبی از درد در چند ناحیه بدن (مانند درد شکمی و درد قفسه سینه یا درد قفسه سینه و التهاب و درد مفصلی) است.

این حملات خودمحدودشونده هستند که بین 1 تا 4 روز طول می‌کشد. بیماران در انتهای حملات به طور کامل بهبود می‌یابند و در بین حملات کاملاً طبیعی هستند. برخی حملات بقدری دردناک هستند که بیمار یا خانواده‌اش را مجبور به مراجعه به پزشک می‌کنند. خصوصاً درد شکمی در مواردی درد آپاندیسیت را تقلید می‌کند و بیمار را به زیر تیغ جراحی غیرضروری می‌کشد.

با این وجود، بعضی بیماران دردهای خفیفی را تجربه می‌کنند که با دیسترس شکمی اشتباه گرفته می‌شود. این یکی از دلایلی است که تشخیص بیماری را سخت می‌کند. کودکان معمولاً در هنگام درد شکمی دچار بیبوست می‌گردند که همزمان با بهبود درد، مدفوع نیز شل‌تر می‌شود.

کودک مبتلا ممکن است به تب با درجه بالا مبتلا گردد و یا فقط افزایش اندکی در دمای بدن داشته باشد. به طور کلی، درد قفسه سینه یک‌طرفه است. این درد گاهی آنچنان شدید است که تنفس عمیق را مشکل می‌سازد. درد در طول چند روز کاملاً بهبود می‌یابد. معمولاً یک مفصل نیز به طور همزمان درگیر می‌شود (مونوآرتريت) که بیشتر مچ پا یا زانو است. مفصل به قدری متورم و دردناک است که راه رفتن کودک را دچار اشکال می‌کند. در حدود یک‌سوم این بیماران به ضایعات پوستی قرمز رنگی بر روی مفصل مبتلا دچار می‌شوند. حمله مفصلی بیش از سایر علائم بیماری به طول می‌انجامد که ممکن است 4 روز تا 2 هفته باشد. در برخی بیماران، تنها تظاهر بیماری، درد و تورم راجعه مفصل است که موجب اشتباه تشخیصی و گذاشتن تشخیص‌هایی نظیر تب روماتیسمی حاد و آرتريت روماتوئید جوانان می‌گردد.

در حدود 5 تا 10 درصد موارد درگیری مفصلی به شکل مزمن درمی‌آید و باعث تغییرات غیرقابل برگشتی می‌شود.

اریتم شبه بادسرخ نوع خاصی از ضایعات پوستی FMF است که معمولاً بر روی اندامهای تحتانی و مفاصل آنها دیده می‌شود. بعضی کودکان از درد آزار دهنده ساق پا شکایت دارند. برخی انواع نادر حملات بیماری عبارتند از: پریکاردیت راجعه (التهاب لایه خارجی قلبی)، میوزیت (التهاب عضلانی)، مننژیت (التهاب پرده‌های مغزی) و ارکیت (التهاب بیضه‌ها).

برخی از بیماریهایی که با واسکولیت (التهاب عروق) همراهند (مانند پورپورای هنوخ شوئن – لاین و پلی‌آرتريت نوزا) در کودکان مبتلا به FMF به طور شایعتری دیده می‌شوند.

مهمترین عارضه بیماری در موارد درمان نشده، آمیلوئیدوز است. آمیلوئید پروتئین خاصی است که با رسوب در اندامهایی مانند کلیه‌ها، روده‌ها، پوست و قلب موجب از دست رفتن تدریجی عملکرد آنها (خصوصاً کلیه‌ها) می‌شوند. این حالت مختص FMF نیست و در سایر بیماریهای التهابی مزمنی که درمان قطعی ندارند (نظیر آرتريت روماتوئید، آرتريت مزمن جوانان یا سل) نیز دیده می‌شود. یافتن آمیلوئید در روده‌ها یا کلیه‌ها می‌تواند به عنوان یک معیار تشخیصی در نظر گرفته شود.

کودکاني که تحت درمان کلشی‌سین قرار می‌گیرند، از ابتلا به این عارضه تهدیدکننده حیات ایمن هستند.

آیا بیماری در همه کودکان مشابه است؟

بیماری در همه کودکان مشابه نیست. نوع، مدت و شدت حملات می‌تواند –حتی در یک کودک نیز – متفاوت باشد.

آیا بیماری کودکان با بزرگسالان تفاوت دارد؟

به طور کلی بیماری FMF کودکان مشابه بزرگسالان است. با این حال برخی تظاهرات بیماری مانند آرتريت و میوزیت در کودکان شایعتر است و شیوع آنها با افزایش سن کاهش می‌یابد. ارکیت در پسران کم سن و سال بیش از مردان بالغ دیده می‌شود. سن آغاز بیماری نیز مهم است. خطر ابتلا به آمیلوئیدوز در بیماران درمان‌نشده‌ای که در سنین پایین‌تر مبتلا شده‌اند، بیشتر است.

اساس تشخیص بیماری چیست؟

هیچ ابزار خاصی برای تشخیص FMF وجود ندارد. تشخیص مراحل زیر را طی می‌کند:

- (1) شك بالینی: تنها زمانی احتمال FMF وجود دارد که حداقل 3 حمله رخ داده باشد. پیش‌زمینه نژادی و وجود علائم بیماری یا نارسایی کلیوی نیز باید در نظر گرفته شود. از والدین بیمار باید درباره جزئیات حملات پیشین سؤال نمود.
- (2) پیگیری: کودکی که احتمال FMF در او وجود دارد را باید به طور دقیق پیگیری نمود. در طی پیگیری، در صورت امکان باید در هنگام حملات بیمار را معاینه کرد و از او آزمایش‌های خون به عمل آورد تا وجود التهاب مشخص شود. به طور کلی، آزمایش‌ها در طول حملات مثبت می‌شود و پس از فروکش حملات به حالت طبیعی یا نزدیک طبیعی باز می‌گردد. معیارهایی برای طبقه‌بندی بیماری وجود دارند که در چنین مواردی به تشخیص FMF کمک می‌کنند. همیشه معاینه کودک در هنگام حملات امکان‌پذیر نیست؛ لذا باید از والدین خواست تا حالات روزانه و وقایع رخ داده طی حملات را یادداشت کنند. آنها همچنین می‌توانند به آزمایشگاه‌های محلی مراجعه کنند.
- (3) پاسخ به درمان با کلشی‌سین: کودکانی که یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی آنان قویاً FMF را مطرح می‌کند، به طور آزمایشی برای مدت تقریبی 6 ماه تحت درمان با کلشی‌سین قرار می‌گیرند تا پاسخ آنها به درمان بررسی شود. اگر بیمار به FMF مبتلا باشد، هیچ حمله‌ای را تجربه نمی‌کند یا اینکه تعداد، شدت و مدت حملات به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. تنها هنگامی که مراحل فوق صورت گرفت، تشخیص FMF برای بیمار پذیرفته می‌شود و برای تمام عمر تحت درمان با کلشی‌سین قرار می‌گیرد.

از آنجا که FMF اندام‌های مختلف بدن را درگیر می‌سازد، همکاری متخصصان مختلف در درمان بیماری ضروری است که عبارتند از: متخصص کودکان، متخصص روماتولوژی کودکان یا بزرگسالان، متخصص کلیه (نفرولوژی) و متخصص گوارش.

- (4) تجزیه و تحلیل ژنتیکی: در دو دهه اخیر آنالیز ژنتیکی برای تشخیص جهش ژنی مسبب بیماری FMF انجام گرفته است. تشخیص بالینی بیماری در صورت وجود 2 جهش ژنتیکی تأیید خواهد شد که هرکدام از این جهشها از یک والد به ارث می‌رسد. با این حال این جهشها در 70 تا 80 درصد بیماران دیده می‌شود و بیمار مبتلا به FMF ممکن است فاقد جهش باشد. با توجه به این مطالب تشخیص FMF يك تشخیص بالینی است. آنالیز ژنتیکی در همه مراکز دنیا موجود نیست.

تب و درد شکمی شایعترین شکایات کودکان مبتلا هستند. اما با این وجود تشخیص بیماری FMF حتی در جوامع پرخطر نیز کار دشواری است و ممکن است 2 سال تا تشخیص آن طول بکشد. این تأخیر تشخیصی از اهمیت بسزایی برخوردار است زیرا خطر آمیلوئیدوز در افراد درمان‌نشده افزایش می‌یابد. بیماری‌های دیگری نیز با تظاهرات تب، درد شکمی و درد مفصلی همراه هستند که اکثر آنها نیز الگوی ژنتیکی دارند. اسامی برخی از آنها عبارتند از: TRAPS، PFAPA، HIDS، CINCA. اما این بیماری‌ها نیز علائم و خواص آزمایشگاهی خاص خود را دارند.

آزمایش‌های مورد نیاز کدامها هستند؟

الف) آزمایش‌های خون:

تست‌های آزمایشگاهی همانطور که قبلاً هم گفته شد در تشخیص FMF از اهمیت خاصی برخوردار است. آزمایش‌هایی نظیر سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR)، CRP، شمارش کامل سلولی، فیبرینوژن در هنگام حملات بیماری انجام می‌پذیرد تا از چگونگی گسترده‌گی التهاب مطلع شویم.

این آزمایش‌ها بعد از فروکش کردن علائم بیماری نیز مجدداً انجام می‌شوند تا مشخص شود که آزمایش‌ها به حد طبیعی یا نزدیک طبیعی رسیده‌اند یا نه. در حدود يك سوم بیماران به سطوح طبیعی دست می‌یابند؛ ولی دو سوم بقیه به سطوحی پایین‌تر اما در حد فوقانی طبیعی می‌رسند.

آزمایش‌های خون برای تشخیص ژنتیکی نیز کاربرد دارند. کودکانی که تحت درمان با کلشی‌سین هستند، باید برخی آزمایش‌های خون و ادرار را 2 بار در سال انجام دهند.

ب) آزمایش ادرار: نمونه ادرار برای بررسی گلبول قرمز و پروتئین در ادرار بکار می‌رود. ممکن است تغییراتی به طور موقت در هنگام حملات مشاهده شود. این هشدار برای پزشک جهت انجام آزمایش‌های بیشتر

رد کننده آمیلونیدوز است. آزمایشهای تکمیلی عبارتند از: تعیین پروتئین دفع شده در ادرار و بیوپسی رکتوم (بخش انتهایی روده بزرگ) و بیوپسی کلیه.

ج) بیوپسی رکتوم یا کلیه: به برداشتن بخش کوچکی از بافت رکتوم، بیوپسی رکتوم گفته می‌شود که به راحتی قابل حصول است. در صورت تشخیصی نبودن بیوپسی رکتوم، از کلیه بیوپسی گرفته می‌شود. تهیه بیوپسی کلیوی از کودکان نیازمند بستری بیمار به مدت یک شب در بیمارستان است. نمونه تهیه شده رنگ‌آمیزی می‌شود و در زیر میکروسکوپ از نظر آمیلونیدوز بررسی می‌شود.

آیا بیماری قابل درمان است؟

بله. بیماری با مصرف کلشی‌سین برای تمام عمر درمان می‌شود. در واقع این دارو برای درمان به کار نمی‌رود؛ اما از تکرار حملات و ایجاد آمیلونیدوز در کودک پیشگیری می‌کند. اگر بیمار از مصرف دارو خودداری کند، حملات و خطر ایجاد آمیلونیدوز مجدداً برمی‌گردند.

درمانهای بیماری کدامند؟

درمان بیماری ساده، ارزان و فاقد عوارض جانبی جدی است. امروزه تنها داروی به کار رفته در درمان کلشی‌سین است. بعد از تشخیص بیماری، بیمار باید برای تمام عمر دارو مصرف کند. در صورت مصرف صحیح دارو بیماری در 60% بیماران فروکش می‌کند. در حدود 30% بیماران پاسخ نسبی می‌دهند و 5 تا 10 درصد بیماران پاسخی نمی‌دهند.

این درمان علاوه بر کنترل حملات از خطر آمیلونیدوز نیز می‌کاهد. توضیح اهمیت گرفتن درمان روزانه و ادامه دادن آن برای بیمار و والدینش بسیار ضروری است. تحمل بیمار نیز اهمیت دارد. اگر بیمار تحمل کند، یک زندگی عادی با طول عمر طبیعی خواهد داشت. میزان دارو نباید بدون مشاوره با پزشک و به صورت خودسرانه توسط والدین تغییر کند.

افزایش دوز کلشی‌سین در هنگام حملات تأثیری نخواهد داشت. نکته مهم جلوگیری از وقوع مجدد حمله است. تداخل دارویی مهمی در مصرف کلشی‌سین وجود ندارد.

مطالعات مختصری بر روی تجویز اینترفرون - گاما، آنتی TNF، و تالیدومید انجام گرفته است. اما اطلاعات کافی از ایمنی و اثربخشی این درمانها در دسترس نیست.

عوارض جانبی درمان کدامند؟

پذیرش مصرف دارو برای تمام طول عمر از سوی والدین بسیار مشکل است. والدین از عوارض جانبی کلشی‌سین نگران هستند. این دارو یک داروی ایمن با عوارض جانبی اندک است که عوارض جانبی آن با کاهش دوز از بین می‌رود. شایعترین عارضه آن اسهال است.

برخی کودکان به علت اسهال آبکی قادر به تحمل دوزهای درمانی نیستند. در بعضی کودکان باید از دوز دارو کاست تا تحمل حاصل شود و سپس اندک اندک دوز را تا مقادیر مورد نظر افزایش داد.

سایر عوارض عبارتند از: تهوع، استفراغ و دل‌پیچه. تعداد سلولهای خون محیطی (گلبولهای سفید و قرمز و پلاکتها) ممکن است کاهش بیابد ولی با کاهش دوز به سطوح طبیعی باز می‌گردد.

کاهش تعداد اسپرم‌ها در دوزهای درمانی ندرتاً رخ می‌دهد. بیماران مؤنث نباید در هنگام حاملگی و شیردهی داروی خود را قطع کنند.

درمان بیماری باید تا چه مدت ادامه یابد؟

درمان بیماری باید تا آخر عمر ادامه یابد.

درمانهای مکمل یا غیرمتداول کدامها هستند؟

هیچگونه درمان مکملی وجود ندارد.

بررسی‌های دوره‌ای مورد نیاز کدامند؟

از کودکان تحت درمان باید دو بار در سال آزمایش خون و ادرار به عمل آورد.

بیماری برای چه مدتی ادامه می‌یابد؟

این بیماری تا آخر عمر وجود دارد.

پیش‌آگهی درازمدت بیماری چگونه است؟

اگر بیمار برای تمام عمر تحت درمان قرار گیرد، کودک مبتلا به FMF يك زندگی طبیعی خواهد داشت. با این وجود، اگر بیماری دیر تشخیص داده شود یا بیمار دارو مصرف نکند، خطر پیدایش آمیلوئیدوز افزایش می‌یابد و پیش‌آگهی ضعیف می‌شود. کودک مبتلا به آمیلوئیدوز به پیوند کلیه نیاز دارد. کاهش رشد يك مسأله اساسی نیست. با این حال، گاهی رشد کودکان در هنگام بلوغ فقط با تجویز کلشی‌سین بازمی‌گردد.

آیا احتمال بهبودی کامل بیماری وجود دارد؟

خیر، زیرا يك بیماری ژنتیکی است. با این وجود، مصرف کلشی‌سین برای همه عمر يك زندگی طبیعی بدون احتمال آمیلوئیدوز را میسر می‌سازد.

زندگی روزمره

تأثیر بیماری بر زندگی روزمره کودک و والدینش چگونه است؟

کودک و والدینش پیش از تشخیص بیماری دچار مشکلات عدیده ای می‌شوند. آنها مجبورند که کودک را به جهت درد شکمی شدید، درد قفسه سینه یا درد مفصلی بارها به بیمارستان ببرند. برخی کودکان تحت اقدامات غیرضروری جراحی قرار می‌گیرند. اما پس از تشخیص بیماری، کودک و والدینش يك زندگی طبیعی را باز می‌یابند. حتی برخی بیماری کودک را فراموش می‌کنند و این موضوع به خاطر عدم مصرف دارو بسیار خطرناک است. تنها مشکل موجود تأثیر روانی درمان درازمدت است که این مطلب با برنامه‌های آموزشی بیمار و والدینش قابل حل است.

آیا کودک قادر به مدرسه رفتن هست؟

عود حملات ممکن است با مدرسه رفتن بیمار تداخل کند. با این حال، درمان با کلشی‌سین این مسأله را رفع می‌کند. به آموزگار کودک باید توضیحات ضروری داده شود و نحوه برخورد با کودک در هنگام حملات آموزش داده شود.

آیا کودک قادر به فعالیت بدنی است؟

بیمار مبتلا به FMF که تحت درمان با کلشی‌سین است، می‌تواند هر ورزش دلخواهی را انجام دهد. تنها عارضه‌ای که می‌تواند فعالیت بیمار را مختل کند، التهاب مفصلی است.

آیا رژیم غذایی خاصی نیاز است؟

هیچ رژیم غذایی خاصی مورد نیاز نیست.

آیا آب و هوا بر سیر بیماری تأثیر دارد؟

خیر، تأثیری ندارد.

آیا کودک قادر به واکسیناسیون می‌باشد؟

بله، کودک می‌تواند واکسیناسیون دریافت کند.

زندگی جنسی، حاملگی و نحوه پیشگیری از بارداری بیمار چگونه است؟

بیمار مبتلا به FMF قبل از درمان با کلشی‌سین می‌تواند به مشکلات باروری دچار باشد. اما پس از درمان این مشکل از بین می‌رود. دارو باید حتی در طول حاملگی نیز ادامه یابد.

