



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## קדחת ים תיכונית - Familial Mediterranean Fever (FMF)

### מהי המחלה?

זוהי מחלה גנטית, המאופיינת בהתקפים חוזרים של חום המלווים בכאבי בטן ו/או חזה ו/או מפרקים (בהם לעיתים מופיעה נפיחות). המחלה פוגעת בעיקר באנשים שמוצאם מאגן ומזרח הים התיכון, הכוללים יהודים (בעיקר ממוצא ספרדי), תורכים, ערבים וארמנים.

### מהי שכיחות המחלה?

שכיחות המחלה באוכלוסיה בסיכון גבוה היא בין 1-3 לכל 1000 איש. באזורים אחרים בעולם זו מחלה נדירה. למרות זאת, כעת לאחר שהגן הגורם למחלה ידוע, היא מאובחנת יותר גם באוכלוסיות שבעבר היא נחשבה בהן כנדירה (למשל באיטלקים, יוונים ואמריקאים). התקפי המחלה מתחילים לפני גיל 20 ב-90% מהחולים. ביותר מחצי מהחולים ההתקפים מתחילים בעשור הראשון לחיים. השכיחות בבנים מעט גבוהה מזו בבנות.

### מהו הגורם למחלה?

MEFV הינו גן הגורם למחלה. גן זה מקודד לחלבון בעל תפקיד בדיכווי דלקת, הנקרא פירין. כאשר בגן זה קיימת מוטציה (טעות), כמו במקרה של מחלה זו, הבקרה על תהליכי דלקת בגוף לא מתבצעת בצורה נאותה והחולים חווים התקפי חום. כעת מתנהלים מחקרים שמטרתם גילוי גנים אחרים שעלולים להיות מעורבים במחלה.

### האם המחלה תורשתית?

המחלה גנטית, וצורת התורשה שלה אוטוזומלית רצסיבית. כלומר, שאינה קשורה למין. סוג זה של תורשה משמעו, שכדי לחלות במחלה על אדם לשאת שני עותקים של גן עם מוטציה. עותק אחד מקורו באב ועותק שני מקורו באם. לכן, שני ההורים לילד חולה הינם נשאים של הגן המוטנטי (לנשא יש רק עותק אחד פגום ולכן אינו חולה). במשפחה המורחבת המחלה מתגלה לרוב באח, בן דוד, דוד או קרוב רחוק. למרות זאת, במקרים מעטים כאשר אחד ההורים חולה במחלה והאחר נשא, ישנו סיכוי של 50% שהילד יחלה במחלה.

### מדוע ילדי חולה במחלה? האם ניתן למנוע את המחלה?

הילד חולה במחלה בגלל נוכחות הגן שגורם למחלה זו. חשוב לדעת שנישואים בין קרובים מגבירים את הסיכון לשני נשאים של המחלה להיפגש ולהוליד ילד חולה במחלה. בכרבע מהחולים מוצאם של שני הורי החולה בעץ משפחתי משותף. הדבר חשוב בעיקר באנשים שבאים מאוכלוסיה שנמצאת בסיכון גבוה למחלה זו.

### האם המחלה מדבקת?

לא.

### מהם תסמיני המחלה העיקריים?

התסמינים העיקריים של המחלה הם התקפי חום חוזרים המלווים בכאבי בטן, חזה ומפרקים. כאבי בטן הם השכיחים ביותר ומתבטאים ב- 90% מהחולים. התקפים בהם מופיעים כאבים בחזה נראים ב- 20-40% מהחולים, ואילו כאבי מפרקים ב- 50-60% מהחולים.

בד"כ ילדים יסבלו מסוג מסוים של התקפים, כמו כאבי בטן חוזרים מלווים חום. אך ישנם ילדים החווים סוגים שונים של התקפים בכל פעם, או צירוף של כמה תסמינים כמו כאבי בטן וחזה יחד, או כאבים בחזה ודלקת במפרקים.

ההתקפים חולפים מעצמם, משכם נע בין 4-1 ימים. החולה מתאושש לחלוטין בסיום ההתקף ומצבו תקין לחלוטין בין ההתקפים. חלק מההתקפים חריפים כל כך שהחולה או משפחתו מחפשים עזרה רפואית. בעיקר כאבי הבטן. כאבים אלה עלולים להיות כה חריפים עד כדי כך שחלק מהחולים עוברים ניתוח במחשבה שהם סובלים מדלקת חריפה של התוספתן.

למרות זאת, חלק מההתקפים, אפילו באותו חולה, יכולים להיות קלים עד כדי מחשבה שמדובר בחוסר נוחות בטנית. זו אחת מהסיבות שבעטין קשה לזהות חלק מהחולים. במהלך ההתקפים החולים בד"כ סובלים מעצירות, אך כשהכאב חולף מופיעות יציאות רכות.

ילד עלול לסבול בהתקף אחד מחום גבוה מאד ובהתקף אחר מעליה קלה בלבד בחום הגוף. הכאב בחזה ממוקם לרוב בצד אחד. כאב זה עלול להיות כה חזק עד כדי קושי בנשימה עמוקה. הכאב חולף לאחר מספר ימים ללא השארת סימן. לרוב רק מפרק אחד מעורב בכל התקף (מונוארטריטיס). בד"כ קרסול או ברך. המפרק עלול להיות כה נפוח עד שהילד אינו מסוגל ללכת. בכשליש מחולים אלה קיימת תפוחת מעל המפרק הנגוע. התקפים של המחלה שמעריבים מפרקים עלולים להימשך זמן רב יותר מהתקפים אחרים. התקף יכול להימשך בין 4 ימים עד שבועיים. בחלק מהילדים, הממצא היחיד המהווה עדות למחלה הוא כאב חוזר במפרקים מלווה בנפיחות. לעיתים מאבחנים ממצא זה באופן מוטעה כדלקת מפרקים ראומטית של הילדות.

ב- 5-10% מהחולים אצלם ההתקפים מעריבים מפרקים, המצב עלול להפוך לכרוני ולגרור לשינויים לא הפיכים במפרקים. קיימת תפוחת האופיינית למחלה המכונה אריתמה דמוית אריסיפלאס ("שושנה"). תפוחת זו נצפית בד"כ בגפיים התחתונות ומעל המפרקים.

חלק מהילדים מתלוננים על כאבים ברגליים שעלולים להיות מתמשכים ומטרידים.

באופן נדיר, עלולה להופיע פריקודיטיס חוזרת (דלקת של הקרום העוטף את הלב) במהלך ההתקפים. כמו כן עלולים להופיע באופן נדיר "מיוזיטיס" (דלקת בשרירים), מנינגיטיס (דלקת של קרום המוח) או אורכיטיס (דלקת של האשכים). בילדים הסובלים מהמחלה שכיח יותר לראות מחלות המאופיינות ע"י דלקת של כלי הדם (וסקוליטיס), כגון "פוליארתריטיס נודוזה" ו"הנוך שונליין פורפורה".

הסיכון החשוב ביותר של מחלה זו, באם היא לא מטופלת, הוא הופעת עמילואידוזיס.

עמילואיד, הוא חלבון מיוחד השוקע באיברים מסוימים כמו הכליות, מעיים, עור ולב וגורם באופן הדרגתי לחוסר תפקוד שלהם. מצב זה עלול להתרחש גם כסיכון של מחלות דלקתיות כרוניות אחרות, שאינן מטופלות. כמו למשל דלקת מפרקים שגרונת, דלקת מפרקים כרונית של הילדות, או שחפת.

טיפול במינון מתאים של כולציצין מגן מפני סיכון מסכן חיים זה.

### **האם המחלה מתבטאת באופן דומה בכל הילדים?**

המחלה אינה דומה בכל הילדים. סוג המחלה, משכה וחומרת ההתקפים משתנים אף באותו ילד עצמו.

### **האם המחלה שונה במבוגרים בהשוואה לילדים?**

באופן כללי, המחלה בילדים דומה לזו הנראית במבוגרים. אך למרות זאת ישנם מאפיינים מסוימים כמו ארתריטיס (דלקת של המפרקים), ומיוזיטיס (דלקת של השרירים), השכיחים יותר בילדות ושכיחותם יורדת עם הגיל. אורכיטיס (דלקת באשכים) מתגלה בעיקר בילדים צעירים ולא במבוגרים. ישנה חשיבות לגיל תחילת המחלה. הסיכון לפתח עמילואידוזיס עולה בחולים לא מטופלים שמחלתם החלה בגיל צעיר.

### **כיצד מאובחנת המחלה?**

אין בדיקה סגולית לאבחנת המחלה. בד"כ האבחון מבוצע בדרך הבאה:

1. חשד קליני לקיום המחלה עולה לאחר 3 התקפים לפחות. יש לברר היסטוריה משפחתית הכוללת רקע אתני-עדותי, כמו גם נוכחות קרובים שלהם תלונות דומות, או שובלים מאי ספיקה כליתית. כמו כן יש לקבל מהורי הילד תיאור מדויק של ההתקפים הקודמים.

2. מעקב- יש לעקוב אחר ילד שעולה לגביו חשד למחלה לפני שנקבעת אבחנה סופית. במהלך תקופת המעקב, רצוי לבדוק את הילד בדיקה גופנית מלאה במהלך התקף, וכן לבצע בהזדמנות זו גם בדיקות דם לנוכחות מדדי דלקת.

לרוב, בדיקות הדם לנוכחות דלקת הופכות חיוביות בעת התקף ולאחר מכן חוזרות לנורמה או קרוב לכך. לא תמיד מתאפשרת בדיקת הילד במהלך ההתקף. במקרים אלה ההורים מתבקשים לנהל יומן שיתאר את ההתקפים, ואף יכולים להשתמש במעבדה מקומית לביצוע בדיקות דם רלוונטיות.

3. ילדים המציגים סימנים קליניים ומעבדתיים המעלים סבירות גבוהה לאבחנת המחלה יטופלו בכוליציין למשך מספר חודשים ואז תבוצע הערכה לתגובה לטיפול. במידה והילד אכן חולה. צפוי שלא יסבול מהתקפים במהלך התקופה או שמספר ההתקפים, חומרתם ומשכם יופחתו.

רק לאחר שננטו צעדים אלה, החולה יוגדר כסובל מ"קדחת ים תיכונית" ויקבל כולכיציין כטיפול לכל חייו. בשל המעורבות הרב מערכתית של המחלה, רופאים מומחים שונים מעורבים בטיפול בילדים החולים: רופאי ילדים, מומחים לראומטולוגיה ילדים, נפרולוגים וגסטרואנטרולוגים.

4. בדיקות גנטיות: בשנים האחרונות ניתן לבצע בדיקה גנטית לזיהוי המוטציה המשוערת הגורמת למחלה. האבחנה מתבצעת במידה והחולה נושא שתי מוטציות, אחת מכל הורה. המוטציות שתוארו עד כה נמצאו רק ב- 70-80% מהחולים. כלומר, שישנם חולים ללא מוטציה ידועה. לכן, אבחנת המחלה מבוצעת עדיין על פי מדדים קליניים. לא בכל מרכז רפואי ניתן לבצע את הבדיקות הגנטיות.

חום וכאבי בטן הן תלונות שכיחות מאד בילדות. על כן האבחנה של המחלה קשה, גם באוכלוסיות בסיכון גבוה. לעיתים האבחנה אורכת מספר שנים. עיכוב זה הוא בעל משמעות בשל הסיכון לפתח עמילואידוזיס בחולים לא מטופלים.

קיימות מחלות נוספות בהן מופיעים התקפים חוזרים של חום, כאבי בטן ומפרקים. רובן גנטיות גם הן. חלקן דומות ל"קדחת ים תיכונית". אך לכל אחת מהן מאפיינים קליניים ומעבדתיים יחודיים.

#### מה חשיבות הבדיקות?

1. **בדיקות דם:** בדיקות המעבדה חשובות לאבחנת המחלה. בדיקות כמו שקיעת דם, ספירת דם, פיברינוגן נלקחות בעת התקף על מנת להעריך את מידת הדלקת. הבדיקות מבוצעות שוב לאחר שההתקף חולף והילד חסר תסמינים בכדי לראות האם התוצאות חזרו לנורמה. ככשליש מהחולים התוצאות חוזרות לנורמה, אך בחולים הנותרים התוצאות משתפרות אך עדיין לא יורדות אל טווח הנורמה.

בדיקת דם נוספת שמבוצעת היא בדיקה גנטית. ילדים המטופלים בכוליציין עוברים בנוסף פעמיים בשנה בדיקות מעקב הכוללות בדיקת שתן ודם.

2. **בדיקת שתן:** שתן נבדק לנוכחות כדוריות דם אדומות וחלבון. בזמן התקף עלול להיות שינוי זמני בתכולת השתן, אך בחולים עם עמילואידוזיס קיים חלבון בשתן באופן קבוע. על הרופא המטפל לבדוק האם נוכחות החלבון משנית לעמילואידוזיס. הבדיקות הנוספות שמתבצעות לשם כך כוללות איסוף שתן לחלבון באופן כמותי וביצוע ביופסיה רקטלית או כליתית.

3. **ביופסיה רקטלית או כליתית:** ביופסיה רקטלית היא הסרת חלק קטן מרקמת הרקטום. ביצוע הבדיקה פשוט. במידה ובדיקה זו נחשדת בהדגמת עמילואיד, יש לבצע ביופסיה מרקמת הכיליה על מנת לאשר את האבחנה.

ביצוע בדיקה זו דורש לינה בבית החולים. הרקמה הנלקחת בביופסיה נצבעת, ולאחר מכן נבדקת במיקרוסקופ לנוכחות עמילואיד.

#### האם המחלה ניתנת לטיפול/ריפוי?

כן, המחלה ניתנת לטיפול ע"י כולכיציין הנלקח במשך כל החיים. מטרת הטיפול בכולכיציין היא מניעת ההתקפים החוזרים ומניעת התפתחות עמילואידוזיס. במידה והחולה מפסיק לקחת את הטיפול, ההתקפים והסיכון לפתח עמילואידוזיס יחזרו.

#### מהו הטיפול במחלה?

הטיפול ב"קדחת ים תיכונית" פשוט, זול ובעל תופעות לוואי מועטות. כיום הטיפול היחיד בשימוש במחלה הוא כולכיצין. לאחר שאבחנת המחלה נעשית, על הילד לקבל כולכיצין למשך כל חייו. ב- 60% מהילדים המקבלים את הטיפול הנ"ל ההתקפים ייעלמו. ב- 30% מהם תהיה תגובה חלקית, וב 5-10% מהמטופלים לא תהיה תגובה כלל. מכיוון שהטיפול הנ"ל מסיר את הסיכון לפתח עמילואידוזיס, על הרופא המטפל להסביר להורים ולחולים את חשיבות נטילת הכולכיצין באופן יומי על פי המינון הנדרש. היענות החולים חשובה מאד. חולה המקפיד על נטילת התרופה באופן סדיר צפוי לחיות חיים נורמליים, בעלי משך רגיל. מינון התרופה נקבע ע"י הרופא המטפל ואין לשנותו. אין להעלות את מינון הכולכיצין בעת התקף חריף. פעולה זו אינה יעילה. מטרת הטיפול היא מניעת ההתקפים. אין צורך לדאוג בשל שימוש בתרופות אחרות בו זמנית יחד עם כולכיצין.

קיימים מחקרים לגבי טיפולים חלופיים במחלה כמו אינטרפרון גמא, תלידומיד ועוד. עדיין לא קיימים נתונים מספקים לגבי יעילותם ובטיחותם של טיפולים אלה.

### **מהן תופעות הלוואי של הטיפול?**

קשה להורים לקבל את העובדה שעל ילדם לקחת את הטיפול התרופתי למשך כל החיים. כולכיצין היא תרופה בטוחה לשימוש. יש לה תופעות לוואי מעטות אשר בד"כ מגיבות להפחתה במינון. תופעת הלוואי השכיחה ביותר היא שלשול. ישנם ילדים שאינם מסוגלים לסבול את המינון שניתן להם בשל הופעת שלשול מימי בילדים אלה יש להפחית את המינון עד שהטיפול נסבל, ואז יש לעלות במינון באופן הדרגתי. תופעות לוואי נוספות הן בחילות, הקאות, כאבי בטן. במקרים נדירים התרופה עלולה לגרום לחולשת שרירים. כמו כן עלולה להתרחש ירידה במספר תאי הדם הפריפריים (תאי דם אדומים, לבנים וטסיות), הספירה משתפרת עם הירידה במינון. ירידה בספירת תאי הזרע נדירה מאד במינון הניתן. אין צורך בהפסקת הטיפול בכולכיצין בהריון או בזמן הנקה.

### **מהו משך הטיפול?**

כולכיצין הוא טיפול מונע שנלקח כל החיים.

### **מה לגבי טיפולים משלימים/לא קונבנציונליים?**

לא קיים טיפול כזה למחלה.

### **אילו בדיקות תקופתיות נדרשות?**

ילדים מטופלים צריכים לעבור בדיקות דם ושתן פעמיים בשנה לפחות.

### **מהו משך המחלה?**

המחלה קיימת במשך כל החיים.

### **מהי הפרוגנוזה (תחזית לטווח ארוך)?**

כאשר המחלה מטופלת בכולכיצין במשך כל החיים, הילדים החולים צפויים לחיות חיים נורמליים. אך כאשר יש עיכוב באבחנה, או קיימת חוסר היענות לטיפול, עולה הסכנה להופעת עמילואידוזיס. הופעתו קשורה לפרוגנוזה רעה. ילדים שלוקים בעמילואידוזיס עלולים להזדקק להשתלת כליה. המחלה אינה גורמת לבעיה בגדילה. למרות זאת, בילדים מסוימים, הגדילה בתקופת גיל ההתבגרות מושגת רק לאחר תחילת הטיפול בכולכיצין.

### **האם החלמה מלאה אפשרית?**

לא, מכיוון שזו מחלה תורשתית. אולם הטיפול בכולכיצין מעניק לחולה הזדמנות לחיות חיים תקינים לחלוטין ללא מגבלות וללא סיכון לפתח עמילואידוזיס.

**כיצד עלולה המחלה להשפיע על חיי הילד והמשפחה?**

לפני אבחנת המחלה, הילד ומשפחתו חווים קשיים רבים. הילד נאלץ לבקר פעמים רבות בביה"ח בשל כאבי בטן, חזה ומפרקים. לעיתים אף עלול לעבור ניתוחים מיותרים בשל אבחנה מוטעית. לאחר שהאבחנה נעשית, הילד ובני משפחתו מתחילים לחיות חיים רגילים. חלקם אף שוכחים שהילד סובל מהמחלה. עובדה זו עלולה להיות מסוכנת אם תגרום לירידה בהיענות לטיפול. אחת הבעיות היחידות היא העול הנפשי של הטיפול לכל החיים. הדרכה להורים וליילד יכולה לעזור.

**מה לגבי בית הספר?**

התקפים תדירים מהווים בעיה לגבי ביקורים סדירים בביה"ס. אולם לאחר תחילת הטיפול בכולכיזין, בעיה זו הופכת לשולית. יש לידע את המורים לגבי המחלה, וכן לגבי פעולות ראשונות שניתן לבצע במידה והתקף מתחיל בביה"ס.

**מה לגבי ספורט?**

חולה בקדחת ים תיכונית שמקבל טיפול בכולכיזין מסוגל לבצע כל פעילות ספורטיבית. הבעיה היחידה שעלולה להתעורר היא נוכחות דלקת מפרקים שעלולה להגביל בתנועה.

**מה לגבי תזונה?**

אין העדפות למזון מסויים.

**האם אקלים משפיע על מהלך המחלה?**

לא

**האם ניתן לחסן את הילד?**

כן

**מה לגבי קיום יחסי מין, הריון ומעקב בהריון?**

לפני התקופה בה ניתן טיפול בכולכיזין, לחולים היו בעיות פוריות. בעיות אלה חלפו כאשר הוחל מתן הטיפול באופן קבוע. חובה ליטול את הטיפול בזמן הריון.