



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER (FMF)

Hva er det?

Familiær middelhavsfeber (FMF) er en genetisk sykdom som karakteriseres ved tilbakevendende utbrudd av feber sammen med smerter i mage, bryst og/eller ledd, samt hevelser i ledd. Sykdommen rammer hovedsaklig personer som stammer fra middelhavsområdene eller Midt-Østen, det vil si jøder, tyrkere, arabere og armenere.

Hvor vanlig er det?

I befolkningsgrupper med høy risiko rammer sykdommen omtrent 1-3 av 1000. Den er sjelden i andre deler av verden. Etter at genet forbundet med sykdommen ble oppdaget, stilles diagnosen imidlertid oftere blant befolkningsgrupper der den tidligere var regnet som svært sjelden, som hos italienerne, grekere og amerikanere. FMF-utbrudd oppstår før 20 års alder hos omtrent 90 % av pasientene. Mer enn halvparten av disse rammes i løpet av de første ti leveårene. Gutter rammes litt oftere enn jenter (13:10).

Hva er årsakene til sykdommen?

FMF er en genetisk sykdom. Genet som er ansvarlig kalles MEFV-genet, og det koder et protein som spiller en rolle i nedbrytningen av betennelse. Hvis dette genet er mutert (endret), som i FMF, kan ikke nedbrytningen gjøres riktig, og pasienten får feberutbrudd. Forskning pågår, hovedsakelig på andre gener som kan være involvert i sykdommen og behandlingen.

Er det arvelig?

Det er arvelig som en autosomal, recessiv sykdom (ikke knyttet til kjønn og ingen av foreldrene behøver å ha symptomer på sykdommen). Denne typen overføring betyr at for å få FMF må man ha 2 muterte gener, en fra moren og det andre fra faren. Altså er begge foreldrene *bærere* (en bærer har bare ett mutert gen, og rammes ikke av sykdommen) og ikke *pasienter*. Er flere innen familien rammet, vil det som oftest være et søsken, søskenbarn, en onkel eller fjern slektning. En sjelden gang forekommer det at en av foreldrene har FMF og den andre er bærer. Da er det 50 % sjanse for at barnet vil få sykdommen.

Hvorfor har mitt barn fått denne sykdommen? Kan den forebygges?

Barnet har fått sykdommen på grunn av genet som forårsaker FMF. Det er viktig å vite at ved ekteskap mellom søskenbarn vil risikoen øke for at to bærere kommer sammen.

Omtrent en fjerdedel av pasientene har foreldre som er fra samme familietre (etterkommere etter de samme forfedrene). Personer fra høyrisikogrupper bør oppfordres til ikke å gifte seg med en fetter eller kusine.

Er det smittsomt?

Nei, det er det ikke.

Hva er de viktigste symptomene?

De viktigste symptomene på sykdommen er *tilbakevendende feber med smerter i mage, bryst eller ledd*. Mageproblemer er mest vanlig, og rammer omtrent 90 % av pasientene, 20-40 % opplever brystsmerter og 50-60 % leddsmerter.

Vanligvis får ett barn den samme formen for utbrudd/samme symptomer ved hvert utbrudd, som for eksempel magesmerter og feber.

Enkelte pasienter får imidlertid forskjellige symptomer fra utbrudd til utbrudd, et symptom av gangen eller i kombinasjon, som smerter i mage og bryst eller brystsmerter og leddbetennelse.

Disse utbruddene går over av seg selv, og varer i 1 til 4 dager. Pasientene blir helt friske på slutten av et utbrudd, og er uten plager mellom utbruddene. Noen av utbruddene kan være så smertefulle at pasienten eller familien ber om medisinsk hjelp.

Spesielt alvorlige *magesmerter* kan minne om akutt blindtarmbetennelse, derfor kan noen pasienter bli unødvendig operert for dette. Imidlertid kan noen av utbruddene, selv hos samme pasient, være så milde at de forveksles med kun mageubehag. Dette er en av grunnene til at det er vanskelig å identifisere pasientene. Når barnet har magesmerter grunnet sykdommen får det som regel forstoppelse, men når smerten avtar, oppstår kortvarig diaré.

Barnet kan ha veldig *høy feber* under ett utbrudd, eller en svak temperaturøkning under et annet.

Brystsmertene er vanligvis ensidige. De kan være så alvorlige at pasienten ikke kan trekke pusten dypt. Smertene går over i løpet av noen dager.

Ved *leddplager* rammes vanligvis ett ledd av gangen (monartritt), som regel en ankel eller et kne. Leddet kan være så hovent og smertefullt at barnet ikke klarer å gå. Omtrent en tredel av disse pasientene får et rødt utslett over det rammede leddet. Leddangrep kan vare noe lengre enn de andre formene for utbrudd. Det kan ta fra 4 dager til 2 uker før det forsvinner helt. Hos noen barn er de eneste tegnene på sykdommen tilbakevendende leddsmerter og leddhevelse, noe som kan feildiagnostiseres som akutt revmatisk feber eller juvenil revmatoid artritt (barneleddgikt).

I omtrent 5-10 % av tilfellene kan leddangrepene bli kroniske og forårsake varige skader. Et karakteristisk *utslett* som kalles erysipelas-liknende erythem oppstår vanligvis over de nedre kroppsdelen og leddene.

Noen barn kan klage over mer diffuse *smerter* i bena.

Blant de mest sjeldne formene for utbrudd er tilbakevendende *betennelse* i hjerteposen, muskelbetennelse, hjernehinnebetennelse og testikkelbetennelse.

Noen av de sykdommene som karakteriseres ved betennelse i blodårene (vaskulitt), som Henoch-Schönleins purpura og polyarteritis nodosa, er vanligere blant barn med FMF.

Den viktigste *kompliseringen* ved FMF, i ubehandlede tilfeller, er utvikling av

amyloidose. Amyloid er et spesielt protein som lagres i visse organer som nyrer, mage, hud og hjerte, og forårsaker gradvis funksjonstap, spesielt i nyrene. Det rammer ikke bare FMF-pasienter, men er en mulig komplikasjon også i forbindelse med andre kroniske betennelsessykdommer som ikke blir riktig behandlet, som revmatoid artritt, juvenil revmatoid artritt eller tuberkulose.

Funn av amyloid i magen eller nyrene kan være et tegn på FMF.

Barn som får riktige doser med kolchisin (se medisinsk behandling), vil ikke utvikle denne livstruende komplikasjonen.

Arter sykdommen seg likt hos alle barn?

Sykdommen gir ulike utslag hos ulike barn. Type symptomer, varigheten og alvorlighetsgraden av utbruddene kan i tillegg være forskjellige hos ett barn.

Arter sykdommen seg forskjellig når den rammer barn enn voksne?

Generelt minner FMF hos barn om den hos voksne. Imidlertid er noen trekk ved sykdommen, som artritt (leddbetennelse) og muskelbetennelse vanligere hos barn, og utbruddenes hyppighet avtar ettersom pasienten blir eldre. Testikkelbetennelse blir oftere oppdaget hos unge gutter enn voksne menn. Alder ved sykdomsdebut er viktig. Risikoen for amyloidose er høyere blant ubehandlede pasienter som ble syke tidlig.

Hvordan stilles diagnosen?

Det finnes ikke ett bestemt ”verktøy” for å stille diagnosen FMF. Generelt stilles diagnosen slik:

a) Klinisk mistanke: Det er mulig å vurdere FMF bare etter at barnet har hatt minst 3 utbrudd. En detaljert beskrivelse av den etniske bakgrunnen til barnet bør vurderes, i tillegg til slektninger med liknende plager eller nyreproblemer.

Foreldrene bør i tillegg bli bedt om å gi en detaljert beskrivelse av de foregående utbruddene.

b) Oppfølging: Et barn med mistenkt FMF bør følges nøye før en definitiv diagnose blir stilt. I løpet av denne oppfølgingsperioden bør pasienten om mulig til legen i løpet av et utbrudd for en grundig fysisk undersøkelse og noen blodprøver for å oppdage betennelse. Generelt er det funn på disse testene i løpet av et utbrudd, men de blir normale eller nesten normale etter at utbruddet går over. Det finnes klassifikasjonskriterier laget for å identifisere FMF som kan brukes på dette stadiet i diagnoseutredningen.

Det er ikke alltid mulig å få undersøkt et barn i løpet av et utbrudd. I så fall blir foreldrene bedt om å skrive en dagbok og beskrive hva som skjer i løpet av utbruddet. De kan også bruke et lokalt laboratorium til å analysere blodprøver.

c) Respons på kolchisin-behandling: Hvis kliniske og laboratoriemessige funn gjør at diagnosen FMF er svært sannsynlig, får barnet kolchicin i omtrent 6 måneder for å evaluere virkningen. Hvis pasienten har FMF vil han eller hun enten ikke få utbrudd, eller antallet, alvorlighetsgraden og varigheten av utbruddet vil bli betydelig mindre enn forventet.

Bare etter at punktene over er utført, skal diagnosen FMF gis, og livslang behandling med kolchisin foreskrives.

Ettersom FMF rammer flere ulike systemer i kroppen, er ulike spesialister involvert i diagnostiseringen og behandlingen. Disse er som oftest barneleger, revmatologer med ansvar for barn med revmatiske sykdommer samt nyrespesialister.

d) Genetisk analyse: De siste årene har det blitt mulig å utføre genetisk analyse av pasientene for å oppdage de mutasjonene som er antatt å være årsaken til utviklingen av FMF.

Den kliniske diagnosen FMF blir bekreftet dersom pasienten bærer 2 mutasjoner, en fra hver av foreldrene. Imidlertid viser forskning at mutasjonene som her er beskrevet finnes i kun 70-80 % av pasientene. Det betyr at det finnes FMF-pasienter uten mutasjoner.

Derfor avhenger

diagnosen FMF fremdeles av klinisk dømmekraft.

Genetisk analyse er ikke tilgjengelig alle steder i alle land.

Feber og magesmerter er svært vanlige plager i barndommen. Derfor er det ikke lett å diagnostisere FMF selv blant høyrisikogrupper. Det tar noen år før den kan identifiseres. Denne forsinkelsen i diagnosen er uheldig på grunn av den økte faren for amyloidose hos ubehandlede pasienter.

Det finnes en rekke andre sykdommer med tilbakevendende feber, magesmerter og leddsmerter. Flertallet av disse har også en genetisk årsak. Blant annet HIDS, TRAPS, PFAPA,

Behcets syndrom, Muckle-Wells sykdom og CINCA deler noen av de kliniske kjennetegnene

ved FMF. Imidlertid har hver av sykdommene egne kliniske og laboratoriemessige karakteristikk.

Hvor viktige er prøvene?

a) Blodprøver:

Laboratorieprøvene er, som tidligere nevnt, viktige for å stille diagnosen FMF. Tester som senkning (SR), CRP, antall hvite blodlegemer og fibrinogen foretas i løpet av et utbrudd for å måle omfanget av betennelse.

Disse gjentas etter at barnet er symptomfritt for å se om resultatene er normale eller nesten normale igjen. Hos omtrent en tredel av pasientene blir resultatet på prøvene helt normale igjen. Blant de siste to tredelene senkes nivåene betraktelig, men er fremdeles over grensen for det normale.

Små mengder blod trengs også for den genetiske analysen. Barna som går på livslang behandling med kolchisin må ta blod- og urinprøver to ganger i året for oppfølging.

b) Urinprøve: En urinprøve testes også for å se etter protein og røde blodceller i urinen. Det kan være midlertidige forandringer i disse nivåene i løpet av utbrudd. Har pasienten amyloidose er det fremdeles proteiner i urinen etter at utbruddet er over. Dette viser legen at han eller hun må ta flere prøver for å se om pasienten har fått amyloidose. Blant disse prøvene er måling av proteintap i urinen, og en endetarm- eller nyrebiopsi.

c) Rektal- eller nyrebiopsi: Rektal biopsi er å fjerne et lite stykke vev fra rektum(endetarm). Det er lett å utføre. Hvis amyloid ikke påvises ved rektalbiopsi, må det foretas en nyrebiopsi før diagnosen kan bekreftes/avkreftes.

For å ta nyrebiopsi må barnet tilbringe en natt på sykehuset. Vevet som samles under biopsien farges og undersøkes deretter under mikroskop for å se etter amyloid.

Kan det behandles/kureres?

Ja, det kan behandles med livslang bruk av kolchisin. Faktisk brukes ikke denne medisinen som behandling, men som forebygging av utbrudd og utvikling av amyloidose. Hvis pasienten slutter å ta medisinen gjenoppstår utbruddene og faren for amyloidose.

Hva er behandlingsformene?

Behandlingen av FMF er enkel, billig og uten store bivirkninger. I dag er kolchisin det eneste medikamentet som brukes i behandlingen av FMF. Etter at diagnosen er stilt må barnet ta medisinen livet gjennom. Hvis den tas på riktig vis forsvinner utbruddene hos omtrent 60 % av pasientene, en delvis respons oppnås i 30 % av tilfellene, og medisinen virker ikke på 5-10 % av pasientene. Denne behandlingsformen holder ikke bare utbruddene under kontroll, men fjerner også faren for amyloidose.

Derfor er det helt avgjørende at foreldrene og pasienten forstår og følger opp medisineringen slik legen foreskriver den. Hvis dette oppnås kan barnet leve et normalt liv med normal forventet levealder. Dosen bør ikke minskes av foreldrene uten at de først tar kontakt med legen.

Dosen med kolchisin bør ikke økes i løpet av et utbrudd som allerede er aktivt, da har det ingen effekt. Det viktige er å forhindre at utbruddene oppstår.

Det finnes ingen viktige uheldige kombinasjoner av medisiner man behøver ta hensyn til når man står på kolchisin.

Det er foretatt noen få undersøkelser vedr. alternative behandlingsformer som interferongamma,

anti-TNF-behandling og thalidomid. Det finnes ikke foreløpig holdbare resultater som gjør at disse behandlingsformene kan anbefales.

Hva er bivirkningene av medisinen?

Det kan være vanskelig for foreldre å akseptere at barnet deres må ta medisin resten av livet. De er ofte bekymret for potensielle bivirkninger. Kolchisin er en sikker medisin med få og lette

bivirkninger, som oftest forsvinner når dosen reduseres. Den vanligste bivirkningen er diaré.

Noen barn tåler ikke dosen på grunn av diaré. Slike barn bør få dosen redusert til de tåler den, deretter bør den gradvis økes tilbake til den riktige dosen.

Andre bivirkninger er kvalme, oppkast og magekramper. I sjeldne tilfeller kan medisinen forårsake muskelsvakhet. Antallet blodceller (hvite og røde blodceller og blodplater) kan til

tider minskes, men øker igjen hvis dosen reduseres.

Senkning i antall sperma er veldig sjelden ved de vanlige behandlingsdosene. Kvinnelige pasienter behøver ikke slutte å ta kolchisin under graviditet eller amming.

Hvor lenge bør behandlingen vare?

Det er en livslang, forebyggende behandling.

Hva med ukonvensjonelle/alternative behandlingsformer?

Det finnes ingen anbefalt slik terapi.

Hva slags jevnlige undersøkelser trengs?

Barn under behandling bør ta blod- og urinprøver minst to ganger i året.

Hvor lenge vil sykdommen vare?

Det er en livsvarig sykdom.

Hvordan er de langsiktige utsiktene (prognosen) for sykdommen?

Hvis barn med FMF får riktig behandling med kolchisin livet ut, vil de leve et normalt liv. Blir diagnosen stilt sent, eller behandlingen ikke utført riktig, oppstår fare for å utvikle amyloidose. Denne sykdommen har en dårlig prognose. Barn som utvikler amyloidose kan få behov for nyretransplantasjon.

Veksthemming er ikke et stort problem ved FMF. Imidlertid gjenvinner noen barn vekstspurtene i puberteten først etter de er behandlet med kolchisin.

Er det mulig å bli helt frisk?

Nei, ikke når det er en genetisk sykdom. Imidlertid gir livslang behandling med kolchisin pasienten muligheten til å leve et normalt liv, uten begrensninger og uten fare for å utvikle amyloidose.

Hvordan kan sykdommen påvirke barnet og familiens hverdagsliv?

Barnet og familien opplever ofte perioden *før* sykdommen diagnostiseres som svært belastende. Barnet må ofte til undersøkelse på sykehus på grunn av alvorlige smerter i mage, bryst eller ledd. Det kan skje at barn gjennomgår unødvendige operasjoner på grunn av feildiagnostisering. Etter at diagnosen er stilt lever både barnet og foreldrene et nesten normalt liv. Noen kan til og med glemme at barnet har FMF. Dette er uheldig fordi det kan gå ut over den viktige langsiktige oppfølgingen.

Noen kan oppleve det belastende å ta medisiner og blodprøver hele livet. Her kan fagfolk være til stor hjelp for å bidra til pasientens og pårørendes mestring.

Hva med skolen?

Hyppige utbrudd gjør det vanskelig å være på skolen. Etter at behandlingen med kolchisin er startet, vil ikke dette lenger være et problem.

Lærerne bør få informasjon om sykdommen og hva de bør gjøre i tilfelle et utbrudd skulle oppstå på skolen.

Hva med sport?

Pasienter med FMF som følger opp kolchisin-behandlingen som de skal, kan delta i de idrettene de ønsker. Det eneste problemet kan være leddbetennelse som kan forårsake begrensninger i bevegeligheten i de rammede leddene.

Hva med dietten?

Pasientene trenger ikke følge noen spesiell diett.

Kan klima påvirke sykdomsutviklingen?

Nei, det kan det ikke.

Kan barnet få vaksiner?

Ja, barnet kan vaksineres.

Hva med seksualliv, graviditet og prevensjon?

Pasientene med FMF fikk fertilitetsproblemer før kolchisin-behandling ble tatt i bruk, men dette er ikke lenger et problem. Medisinen må tas under svangerskap.