



www.pediatric-rheumatology.printo.it

NAWRACAJĄCE GORĄCZKI ZWIĄZANE Z WADAMI GENETYCZNYMI

Wprowadzenie

Ostatnie postępy badań jasno wykazały, że niektóre rzadkie choroby przebiegające z gorączką są spowodowane wadami genetycznymi. W wielu przypadkach również u innych członków rodziny występują nawracające gorączki.

Co nazywamy wadą genetyczną?

Wada genetyczna jest spowodowana modyfikacją genu, t.zw. „mutacją”. Mutacja zmienia funkcję genu, który daje nieprawidłową informację, co prowadzi do wystąpienia choroby. W komórce każdego człowieka znajdują się dwie kopie każdego genu. Jedna z nich jest dziedziczona od matki, a druga od ojca. Mutacja może być

a) obecna u rodziców. Są 2 sposoby dziedziczenia:

-recesywny: oznacza to obecność mutacji u obojga rodziców, ale tylko w jednym z ich dwu genów. Osoby te są zdrowe, ponieważ choroba występuje tylko wtedy, gdy zmiany dotyczą obu genów. Ryzyko dziedziczenia przez dziecko mutacji od każdego z rodziców wynosi 1:4.

-dominujący: oznacza to, że jedna mutacja jest wystarczająca do wywołania choroby. W przypadku kiedy jeden z rodziców jest chory, ryzyko przeniesienia choroby na dziecko wynosi 1:2.

b) nieobecna u rodziców. Niepożądana zmiana może pojawić się podczas poczęcia dziecka. Określana jest jako „mutacja de novo”. Teoretycznie nie ma ryzyka dla następnego dziecka (nie większe jak przypadkowe), ale potomstwo dziecka dotkniętego tą zmianą ma to samo ryzyko, co przy dominującej mutacji, a więc jedno z dwojga dzieci będzie dotknięte chorobą.

Genetycznie uwarunkowana nawracająca gorączka

Rodzinna gorączka śródziemnomorska

Rodzinna gorączka irlandzka lub okresowe zespoły związane z receptorem 1 TNF (TRAPS) TRAPS: TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor 1) Associated Periodic Syndroms

Co to jest?

TRAPS są wrodzonymi dziedzicznymi w sposób dominujący zespołami nawracających gorączek, zwykle utrzymujących się 2-3 tygodnie. Gorączkom towarzyszą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bolesne czerwone wysypki na skórze, bóle mięśni i obrzęki okołoooczodołowe. Choroba ta jest od niedawna rozpoznawana i scharakteryzowana.

Przebieg TRAPS jest raczej łagodny i samoistnie ustępujący, ale u 14% pacjentów rozwija się ciężka choroba nerek zwana skrobiawicą (patrz główne objawy).

Jak często występuje?

Uważa się, że zespół TRAPS występuje rzadko, rozpoznano mniej niż 100 przypadków. Rzeczywista częstość jego występowania nie jest jednak obecnie znana. Występuje z jednakową częstością u chłopców i dziewczynek. Wydaje się, że początek choroby przypada na późne dzieciństwo lub wiek dorosły.

Opisani po raz pierwszy chorzy pochodzili z rodziny irlandzko-szwedzkiej, ale choroba ta została również zidentyfikowana w innych populacjach: francuskiej, włoskiej, armeńskiej, arabskiej, kobylińskiej z Maghrebu, u Żydów Sefardyjskich i Aszkenazyjskich.

Klimat i pora roku nie mają wpływu na przebieg choroby, który charakteryzuje się występowaniem w ciągu życia nagle występujących nawrotów choroby.

Jaka jest przyczyna choroby?

TRAPS jest wynikiem dziedziczenia defektu białka (zwanego receptorem czynnika martwicy nowotworu) prowadzącego do wzrostu ostrej odpowiedzi zapalnej.

Hormon prozapalny, zwany czynnikiem martwicy nowotworu – TNF (Tumor Necrosis Factor), jest nadmiernie aktywny, ponieważ nie jest kontrolowany przez TNFR (receptor czynnika martwicy nowotworu), który w stanie fizjologicznym wiąże TNF i zmniejsza nasilenie odpowiedzi zapalnej.

Defekt ten wyjaśnia dolegliwości występujące u pacjentów: gorączkę, dreszcze i ból. Infekcja, uraz lub stres psychologiczny mogą indukować atak. Powiązanie pomiędzy skrobiawicą i TRAPS prawdopodobnie jest wynikiem zarówno przewlekłego zapalenia, jak i czynników genetycznych.

Czy jest dziedziczny?

TRAPS dziedziczy się w sposób dominujący. Oznacza to, że w każdym pokoleniu w pojedynczej rodzinie może wystąpić więcej niż jeden przypadek choroby. Rzeczywiste zmniejszenie liczby spokrewnionych małżeństw (rodzeństwo) zmniejszył możliwość urodzenia chorych dzieci.

Gen odpowiedzialny za TRAPS został zidentyfikowany na chromosomie 12 (12p 13 region).

Mutacja tego genu prowadzi do zmiany w obrębie receptora martwicy nowotworu (TNFR), czego konsekwencją jest nieprawidłowe jego uwalnianie w ramach związanej z TNF odpowiedzi zapalnej. W obrębie genu zidentyfikowano 33 różne mutacje.

Dlaczego moje dziecko choruje? Czy można tej chorobie zapobiec?

Dziecko dziedziczy chorobę od jednego ze swoich rodziców, którzy mają mutację w obrębie genu kodującego receptor TNF, chyba że mutacja pojawiła się w czasie poczęcia (mutacja „de novo”).

U osoby, u której nastąpi mutacja mogą (lub nie) wystąpić kliniczne objawy TRAPS. Chorobie zapobiec nie można.

Czy jest to choroba zakaźna?

TRAPS nie jest chorobą zakaźną, co oznacza, że rozwija się ona tylko u genetycznie podatnej osoby.

Jakie są główne objawy?

Głównymi objawami są nawracające epizody gorączki, trwające typowo 2 lub 3 tygodnie, z towarzyszącymi dreszczami i silnymi bólami mięśniowymi w obrębie tułowia i kończyn górnych. Charakterystyczna dla tej choroby czerwona i bolesna wysypka ma związek z miejscowym punktowym zapaleniem w obrębie skóry i mięśni.

W początkowym okresie epizodu gorączkowego, większość dzieci odczuwa bolesne, „głęboko umiejscowione” skurcze mięśni, stopniowo nasilające się i rozszerzające się na inne części kończyn (migracja odsiebna), z następczym pojawieniem się wysypki. Często występują rozlane bóle brzucha z nudnościami i wymiotami. Charakterystyczne dla TRAPS jest zapalenie spojówek i/lub obrzęk okołoczołowy, ale objawy te mogą być również obserwowane w innych chorobach, takich jak alergja. Poza tymi typowymi objawami, TRAPS może prezentować się nieco inaczej, z krótszym lub dłuższym czasem trwania ataków. Sygnalizowano również o występowaniu bólów w klatce piersiowej, spowodowanych zapaleniem opłucnej i/lub osierdzia.

Skrobiawica, występująca u mniejszej liczby chorych, jest najcięższym powikłaniem TRAPS. Ujawnia się ona jako znaczny białkomocz z następczą niewydolnością nerek.

Czy choroba ta jest taka sama u każdego dziecka?

Przebieg TRAPS różni się u poszczególnych pacjentów, głównie zarówno długością trwania epizodu choroby, jak i okresu bezobjawowego. Współistnienie podstawowych objawów jest także różne. Różnice te mogą być w części wyjaśnione przez działanie czynników genetycznych.

Jak się ustala rozpoznanie?

Doświadczony lekarz podejrzewa TRAPS na podstawie objawów klinicznych i wywiadu rodzinnego. Wiele badań krwi jest przydatnych w wykrywaniu stanu zapalnego występującego w okresie napadu choroby. Rozpoznanie zostaje ustalone na podstawie wyniku badania genetycznego wykazującego obecność zmutowanego genu.

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się inne stany chorobowe charakteryzujące się występowaniem nawracających gorączek, szczególnie rodzinną gorączkę śródziemnomorską i zespół hiperimmunoglobulinemii D.

Na czym polega leczenie?

Do chwili obecnej nie ma leczenia, które zapobiegałoby chorobie lub prowadziło do wyleczenia. Pomocne w usunięciu objawów występujących podczas ataku są niespecyficzne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Stosowanie wysokich dawek steroidów często daje dobre efekty, ale prowadzi do poważnych objawów niepożądanych. Specyficzne blokery TNF, podane na początku ataku, okazały się skutecznym lekiem.

Jak długo należy stosować leczenie?

Czas trwania leczenia jest ograniczony do występowania ostrych objawów, ponieważ nie ma jeszcze leków, które by zapobiegały atakom gorączek.

Jak długo może trwać choroba?

Naturalny przebieg TRAPS charakteryzuje się nawracającym przez całe życie nieregularnie występującymi epizodami choroby.

Jakie jest odległe rokowanie?

Najgorsze rokowanie, czyli wysokie ryzyko wtórnej skrobiawicy, dotyczy małej liczby pacjentów. Ryzyko wystąpienia tego powikłania jest trudne do określenia, ponieważ zależy ono zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych.

Skrobiawica jest ciężkim powikłaniem często prowadzącym do niewydolności nerek.

Do chwili obecnej nikt nie wie, jak zapobiegać temu powikłaniu.

Czy istnieje możliwość wyleczenia?

Możliwość wyleczenia jest obecnie nieznana, ale nie jest wykluczona. Genetyczna modyfikacja struktury TNFR nie powoduje ogólnego defektu czynnościowego. Ewentualne zaprzestanie wpływu potencjalnego czynnika wyzwalającego może też stanowić o stałej remisji.

Zespół okresowej gorączki związanej z kinazą melawonianową (MAPS – Mevalonate kinase Associated Periodic fever Syndrome) (zwany także zespołem hiperimmunoglobulinemii D – HIDS)

Co to jest?

Jest to zespół okresowej gorączki związany z kinazą melawonianową (MAPS). Pacjenci mają nawracające epizody wysokiej gorączki z wysypką skórą, powiększeniem szyjnych węzłów chłonnych, wymiotami, bólami brzucha i biegunką. Najbardziej ciężką postacią MAPS jest kwasica (acyduria) mewalonianowa, obecna od urodzenia.

U pacjentów z tą postacią MAPS występują zarówno ciężkie epizody gorączki, jak i opóźnienie wzrostu oraz zaburzenia neurologiczne.

Najłagodniejszą postacią MAPS jest zespół hiperimmunoglobulinemii IgD i okresowej gorączki (HIDS). Nazwa ta jest związana z obecnością we krwi u większości chorych dzieci wysokich stężeń poziomów białka zwanego IgD.

Jak często występuje?

MAPS jest chorobą rzadką. Na całym świecie opisano 200 pacjentów. Większość z nich ma łagodną (HIDS) postać choroby. Na postać tę częściej chorują w zachodniej Europie, szczególnie w Holandii i we Francji.

MAPS może także występować we wszystkich grupach etnicznych. Podobnie często chorują chłopcy, jak i dziewczynki. Objawy zwykle pojawiają się we wczesnym dzieciństwie, najczęściej w pierwszym roku życia.

Jaka jest przyczyna choroby?

MAPS należy do chorób związanych z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu. Przyczyna MAPS jest genetyczna. Gen odpowiedzialny za występowanie MAPS zwany jest MVK. Każdy z genów zawiera instrukcję dla budowy specyficznego białka. MVK koduje białko – kinazę mewalonianową, która jest enzymem, tj. białkiem wywołującym chemiczną reakcję w ustroju. Enzym ten powoduje przejście mewalonianiny w fosfomewalonianinę. Jest to początkowy etap w produkcji ważnych cząsteczek w naszym organizmie. Jednym dobrze znanym przykładem tych cząsteczek jest cholesterol.

Genetyczny defekt w obrębie enzymów wpływa na metabolizm naszego organizmu, dlatego też takie choroby, jak MAPS znane są jako wrodzone błędy metaboliczne. Ciężkość choroby jest związana ze stopniem niedoboru kinazy mewalonianowej. W łagodnej formie (HIDS) aktywność enzymu wynosi 1-10% wartości prawidłowej.

MAPS jest autozapalną chorobą. Mimo ukazujących się prac badawczych, nie wiemy, w jaki sposób niedobór kinazy mewalonianowej wpływa na wystąpienie gorączki i stanu zapalnego. W czasie napadu choroby występuje uogólnione zapalenie, tj. organizm zachowuje się tak jakby walczył z poważnym zakażeniem. Odbiciem tego jest zarówno gorączka, utrata łaknienia, złe samopoczucie, jak i zmiany we krwi – zwiększona liczba krwinek białych, przyspieszone opadanie krwinek (OB), podwyższone białko C-reaktywne (CRP). MAPS jest znany jako choroba autozapalna, ale jak dotychczas nie ustalono czynnika infekcyjnego wywołującego zapalenie.

Nie wiadomo, dlaczego stale istniejący defekt genetyczny jest odpowiedzialny za chorobę, która objawia się tylko podczas epizodów gorączki. Ataki gorączki mogą pojawiać się spontanicznie lub być spowodowane emocjonalnym stresem, lekką infekcją bądź – bardzo typowo – występować po szczepieniu ochronnym.

Kobiety z MAPS mogą mieć ataki wyzwolone przez cykle miesięczkowe. W okresie ciąży obserwuje się tendencje do zmniejszenia objawów.

Czy jest dziedziczny?

Jak u większości genów, dwie kopie MVK są obecne w każdej komórce. Jedna kopia jest dziedziczona od matki, druga od ojca. Okresowa gorączka występuje tylko wtedy, kiedy oba geny MVK są uszkodzone.

Jest to autosomalne recesywne dziedziczenie. Matka i ojciec posiadają jeden uszkodzony gen MVK. Jeżeli mają jedną kopię prawidłowego genu, to są zdrowi. Para zdrowych nosicieli może przekazać uszkodzone geny swoim dzieciom.

Każde dziecko tych rodziców ma 50% szansy być zdrowym nosicielem i 25% szansy zachorować na MAPS

Dopóki chory nie zwiąże się z partnerem posiadającym uszkodzony gen, dopóty dzieci pacjenta będą zdrowymi nosicielami. Szansa posiadania uszkodzonego genu przez obu członków pary wzrasta, kiedy osoby te są spokrewnione.

Czy jest zakaźny?

MAPS nie jest zakaźny.

Jakie są główne objawy?

Epizody gorączki, trwające 3-7 dni, nawracają każdego 2-12 tygodnia. Rozpoczynają się one nagle, często z dreszczami, uczuciem zimna, zblednięciem a nawet zasinieniem palców rąk i stóp, czasami napadami drgawek gorączkowych.

Częstymi objawami są bóle głowy, brzucha, utrata łaknienia i złe samopoczucie. U większości pacjentów występują nudności, wymioty i/lub biegunka.

Do objawów tej choroby należą również wysypki skórne, bolące owrzodzenia w obrębie jamy ustnej, bóle stawów, ale najbardziej uderzającym objawem jest obrzęk szyjnych węzłów chłonnych (lub innej części ciała).

Czy choroba ta jest taka sama u każdego dziecka?

W zależności od mutacji, choroba może być łagodna (HIDS) lub bardzo ciężka (kwasica mewalonianowa).

Ciężkość choroby może być różna u poszczególnych chorych członków tej samej rodziny.

Jak się ustala rozpoznanie?

Chorobę podejrzewa się na podstawie objawów klinicznych.

Chociaż choroba ta nazywana jest także zespołem hiperimmunoglobulinemii, szczególnie u małych dzieci, poziom IgG może być prawidłowy.

Podejrzenie tego rozpoznania można wysunąć na podstawie analizy zebranego w czasie epizodu gorączki moczu, zwanej chromatografią. W przypadku choroby badanie chromatograficzne wykaże podwyższone stężenia kwasu mewalonianego, co skłania do wykonania specjalnego testu krwi mierzącego aktywność kinazy mewalonianowej w komórkach krwi. Do badań naukowych celowe jest wykonanie badań genetycznych.

Co jest istotne w badaniach?

W okresie ataku choroby badania laboratoryjne wykazują wzrost we krwi markerów zapalenia (takich jak prędkość opadania krwinek i białko C-reaktywne). Stężenie surowiczej IgD (krążąca immunoglobulina) jest często podwyższone, chociaż może być początkowo prawidłowe.

Czy można to leczyć/wyleczyć?

Dziecka z MAPS nie można wyleczyć. Nie ma skutecznego leczenia zapobiegającego rzutom choroby, ale prowadzone są badania mające na celu znalezienie bezpiecznego i skutecznego leczenia.

Na czym polega leczenie?

U niektórych pacjentów obserwowany jest korzystny efekt po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub prednizonu. Skuteczność blokerów TNF i leku o nazwie simvastatina obniżającego cholesterol jest w okresie badań.

Jak długo może choroba trwać?

MAPS trwa całe życie.

Jakie jest odległe rokowanie?

Z wiekiem u wielu pacjentów postać łagodna choroby (HIDS) staje się mniej ciężka. U innych może rozwijać się zapalenie stawów, ale HIDS nie prowadzi to nieodwracalnego uszkodzenia narządów.

PRZEWLEKŁY NIEMOWLĘCY ZESPÓŁ NEUROLOGICZNO-SKÓRNO-STAWOWY (CINCA) I STANY POKREWNE

Co to jest?

Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA – Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular) zwany jest także w Północnej Ameryce

noworodkową chorobą wieloukładową (NOMID – Neonatal Onset Multisystemic Disease).

Najczęstszym objawem jest obecna od urodzenia lub pojawiająca się w ciągu pierwszego tygodnia życia wysypka skórna. CINCA to choroba występująca w okresie niemowlęcym, w której objawy neurologiczne są podobne do objawów przewlekłego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a jednym z najważniejszych objawów klinicznych są objawy stawowe.

Dwie inne jednostki chorobowe, które częściej są rozpoznawane w późniejszym okresie życia, są powiązane z zespołem CINCA od momentu zidentyfikowania w tym samym genie przyczyny genetycznej choroby. Są to: zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) i rodzinna zimna pokrzywka (FCU).

Jak często występuje?

Zespół CINCA jest bardzo rzadkim stanem chorobowym. Prawdopodobnie na całym świecie zostało rozpoznanych mniej niż 100 przypadków.

U większości pacjentów choroba przejawia się obecną od urodzenia wysypką skórą. Występuje z jednakową częstością u chłopców i dziewczynek. Zdarza się we wszystkich populacjach – kaukaskiej, czarnej lub azjatyckiej. Nie ma sezonowego występowania choroby.

Jaka jest przyczyna choroby?

Zespół CINCA jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. U połowy pacjentów znaleziono mutację w genie o nazwie CIAS1. CIAS1 oznacza zespół numer 1 związany z zapalną kryopyryną. Gen CIAS1 jest zlokalizowany na chromosomie 1. Zawiera on informację dla białka o nazwie kryopyryna. Genetycznie zmodyfikowany gen jest odpowiedzialny za zaburzenie odpowiedzi zapalnej, ale ciągle nieznanym jest dokładny mechanizm tych zaburzeń. Nie zidentyfikowano wyzwalacza nawrotów zespołu CINCA.

Czy jest dziedziczny?

Zespół CINCA rzadko występuje rodzinnie. Gen odpowiedzialny za wystąpienie tego zespołu zostaje uszkodzony w czasie zapłodnienia, co jest określone jako mutacja de novo. Nie ma większego ryzyka niż przypadkowe, posiadania dziecka chorego na zespół CINCA przez rodziców, którzy nie są nosicielami zmutowanego genu. Natomiast ryzyko posiadania w przyszłości chorego dziecka przez obecnie chorego pacjenta wynosi 50%. U pacjentów, u których nie znaleziono zmutowanego genu, genetyczne ryzyko musi być podobnie oceniane.

Dlaczego moje dziecko zachorowało? Czy można tej chorobie zapobiec?

Ze względu na genetyczne uwarunkowania zespołu CINCA dziecko dotknięte tą chorobą będzie chorowało przez całe życie. Jeżeli rodzice dziecka chorego na CINCA chcą mieć drugie dziecko, to powinni poszukać poradnictwa genetycznego. Prenatalne rozpoznanie jest usprawiedliwione tylko wtedy, kiedy mutacja została zidentyfikowana u jednego z rodziców. Obecnie, nie ma jeszcze możliwości wykrycia anomalii wywołującej zespół CINCA podczas badania ultrasonograficznego wykonywanego w czasie ciąży.

Czy jest zakaźny?

Zespół CINCA nie jest zakaźny.

Jakie są główne objawy?

Połowa dzieci jest wcześniakami. Często wydaje się, że dzieci te mają infekcję, ale nie znajduje się drobnoustrojów.

Pierwszym objawem jest wysypka skórna przypominająca nieswędzącą pokrzywkę, której intensywność w ciągu dnia ulega zmianie, drugim - objawy stawowe. Często występuje ból.

Czasami obserwowany jest przejściowy obrzęk stawu, ale bez deformacji. W ciężkich przypadkach (mniej niż 50%) może wystąpić przerost chrząstki wzrostowej, nasad (części końcowe kości) lub rzepki, powodując zniekształcenie stawów. Daje to odchylenia w obrazie radiologicznym kości.

Wynikiem przewlekłego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są przewlekłe bóle głowy. Często czaszka jest nieznacznie powiększona. U niektórych dzieci opóźnione jest zamknięcie ciemiaczka.

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego jest prawdopodobnie odpowiedzialny za ból głowy. Z czasem pojawiają się zmiany w oczach. U niektórych chorych może pojawić się osłabienie ostrości wzroku i tarcza zastoinowa. Obecna jest także czuciowa głuchota (o różnym nasileniu).

Występuje postępujące opóźnienie wzrostu. Ręce dzieci starszych są krótkie i grube, a końcowe części palców rąk i stóp mają wygląd maczugowaty (pogrubiały).

Czy choroba jest taka sama u każdego dziecka?

Nie, ciężkość choroby jest różna - od postaci łagodnych do bardzo ciężkich. Około 10% chorych nie ma zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Mniej niż 50% chorych ma ciężkie zmiany stawowe.

Jak jest ustalane rozpoznanie?

Podejrzenie kliniczne zespołu CINCA potwierdza się badaniem genetycznym. Defekt genetyczny został wykryty u połowy chorych. U pozostałych chorych za wystąpienie choroby są prawdopodobnie odpowiedzialne inne wady genetyczne.

Czy można chorobę leczyć/wyleczyć?

Zespół CINCA jest chorobą nieuleczalną. Nie istnieje leczenie zapobiegające atakom choroby, ale zmniejszenie zapalenia i bólu można uzyskać po zastosowaniu leczenia objawowego. Ostatnio wynaleziono nowy lek, który jest w trakcie badań.

Na czym polega leczenie?

Stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (w skojarzeniu), kortykosteroidy (w skojarzeniu) leki przeciwbólowe.

Leczenie wyłącznie objawowe nie leczy choroby. Próby stosowania blokerów TNF, np. etanerceptu, dały kontrowersyjne rezultaty.

U pacjentów, u których pojawiają się zniekształcenia stawów, najważniejsza jest fizykoterapia. Mogą być konieczne łuski i pomoc przy chodzeniu. U dzieci z głuchotą muszą być zastosowane aparaty słuchowe. U kilkorga rosnących dzieci, u których zajęcie

oczu powodowało upośledzenie widzenia związane ze złogami w rogówce były wykonane operacje chirurgiczne oka z przeszczepem rogówki.

Jak długo choroba może trwać?

Zespół CINCA jest chorobą trwającą przez całe życie.

Jakie jest odległe rokowanie?

W czasie przebiegu choroby u dzieci z zespołem CINCA mogą wystąpić zaburzenia wzrostu. Rokowanie co do wydolności czynnościowej w tym zespole zależy od ciężkości uszkodzenia stawów. Odległe rokowanie uzależnione jest także od ciężkości przewlekłego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Rzadkie przypadki zgonów wydają się związane z uszkodzeniem mózgu.

Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) i rodzinna zimna pokrzywka (FCU)

Dwie inne choroby, MWS i FCU, opisywane częściej u starszych dzieci i dorosłych, są związane z mutacjami w tym samym genie. Mutacje w CIAS1 stwierdza się u połowy chorych. W 2003 roku w 10 laboratoriach znajdujących się w Europie i Ameryce Północnej kontynuowane są prace naukowe dotyczące tego problemu.

W zespole FCU narażenie na zimno indukuje nawrót choroby.

W przeciwieństwie do zespołu CINCA, zarówno zespół MWS jak i FCU, często występuje rodzinnie. Zespół FCU dziedziczy się w sposób autosomalny (tj. pojawia się i u dziewcząt, i u chłopców) dominujący (tj. jedno z rodziców obciążone jest wadą genetyczną).

NAWRACAJĄCE GORĄCZKI BEZ USTALONEGO PODŁOŻA GENETYCZNEGO

Nawracająca gorączka z aftowym zapaleniem jamy ustnej, gardła i węzłów chłonnych (PFAPA)

Co to jest?

PFAPA jest skrótem nazw Periodic Fever – okresowa gorączka, Aphthous stomatitis – aftowe zapalenie jamy ustnej, Pharyngitis – zapalenie gardła, cervical Adenitis – zapalenie szyjnych węzłów chłonnych. Choroba charakteryzuje się nawracającymi epizodami gorączki, z początkiem we wczesnym dzieciństwie (od 2 do 4 roku życia). Przebieg choroby jest przewlekły, ale łagodny, z tendencją do poprawy z biegiem czasu. Zespół PFAPA po raz pierwszy został rozpoznany w 1987 roku i początkowo był nazwany zespołem Marshalla.

Jak często występuje?

Częstość występowania zespołu PFAPA nie jest znana, ale choroba ta pojawia się częściej, niż to jest powszechnie uznawane.

Co jest przyczyną choroby?

Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Podczas okresu gorączkowego dochodzi do aktywacji układu immunologicznego, który jest zaangażowany w obronie naszego

organizmu przed inwazją czynników infekcyjnych. Aktywacja ta prowadzi do odpowiedzi zapalnej - z gorączką, zapaleniem jamy ustnej i/lub gardła. Zapalenie samoistnie ustępuje, w okresie pomiędzy dwoma epizodami gorączkowymi nie znajduje się objawów zapalenia, ani nie wykrywa się czynników zakaźnych.

Czy jest dziedziczny?

Opisano wyjątkowo rodzinne występowanie, ale -jak dotąd- nie znaleziono genetycznej przyczyny.

Czy jest zakaźny?

Nawet jeżeli czynniki infekcyjne mogą odgrywać rolę w zespole PFAPA, nie jest to choroba zakaźna i zespół nie jest zaraźliwy.

Jakie są główne objawy?

Do głównych objawów klinicznych należy nawracająca gorączka z towarzyszącymi bólami gardła, owrzodzeniami w jamie ustnej i/lub powiększonymi szyjnymi węzłami chłonnymi. Rzuty gorączki rozpoczynają się nagle, trwają przez kilka dni, zwykle od 3 do 6. Podczas epizodów gorączkowych dziecko wygląda na bardzo chore i ma przynajmniej jeden z 3 wyżej wymienionych objawów. Epizody te powtarzają się co kilka tygodni. W okresach międzygorączkowych nie stwierdza się u chorego dziecka żadnych objawów klinicznych choroby, przejawia ono normalną aktywność. Choroba nie wpływa na rozwój dziecka, między rzutami gorączki dziecko wygląda na całkowicie zdrowe.

Czy choroba jest taka sama u każdego dziecka?

Opisane powyżej podstawowe objawy występują u wszystkich chorych dzieci. Niemniej jednak część chorych może mieć łagodniejszą postać choroby lub mogą być obecne inne dodatkowe objawy, jak: złe samopoczucie, bóle stawów, brzucha lub głowy, wymioty, biegunka, kaszel.

Jak się ustala rozpoznanie?

Nie ma laboratoryjnych testów ani swoistych badań obrazowych dla zespołu PFAPA. Rozpoznanie choroby opiera się na ocenie objawów klinicznych. Przed ustaleniem pewnego rozpoznania obowiązkowe jest wykluczenie wszystkich innych chorób, które mogą przejawiać się podobnymi objawami.

Jakie wykonujemy testy laboratoryjne?

Podczas epizodu choroby zwiększają się wartości badań mierzących nasilenie procesu zapalnego, takie jak prędkość opadania krwinek (OB) czy stężenie białka C reaktywnego (CRP).

Czy można ten zespół leczyć/wyleczyć?

Nie ma specyficznego leczenia prowadzącego do wyleczenia. Celem leczenia powinna być kontrola objawów występujących w czasie gorączkowego rzutu choroby. U wysokiego procenta pacjentów choroba z czasem spontanicznie ustępuje.

Na czym polega leczenie?

Zarówno paracetamol, jak i niesteroidowe leki przeciwzapalne mają mały wpływ na występujące objawy choroby. Podanie na początku rzutu choroby pojedynczej dawki prednizonu skraca okres objawowy, ale może także skrócić okres bezobjawowy, powodując wystąpienie kolejnego epizodu gorączkowego wcześniej niż był on spodziewany. U niektórych dzieci może być rozważane usunięcie migdałków.

Jaki jest przebieg choroby?

Choroba może trwać przez kilka lat. Z czasem przerwy między epizodami gorączek wydłużają się i ostatecznie objawy spontanicznie ustępują.

Czy jest możliwe całkowite wyzdrowienie?

Po długim okresie dochodzi do samoistnego ustąpienia zespołu PFAPA, zwykle przed wiekiem dojrzałym. Pomimo długiego okresu choroby, nie dochodzi u pacjentów z zespołem PFAPA do uszkodzeń. Zwykle zarówno wzrost, jak i rozwój dziecka jest prawidłowy.