



www.pediatric-rheumatology.printo.it

RODZINNA GORĄCZKA ŚRÓDZIEMNOMORSKA (RGŚ)

Co to jest?

Rodzinną gorączką Śródziemnomorską (RGŚ) jest chorobą genetyczną, która charakteryzuje się rzutami gorączki z towarzyszącymi bólami brzucha i/lub w klatce piersiowej, bólem i obrzękiem stawów. Choroba głównie atakuje ludzi pochodzących z okolic basenu morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu, tj. Żydów (zwłaszcza Sefardyjskich), Turków, Arabów i Ormian.

Jak często występuje?

W populacjach wysokiego ryzyka częstość jej wynosi jak 1:3 na 1000 osób. W innych częściach świata spotykana jest rzadko. Jednakże, od czasu odkrycia jej genu jest coraz częściej rozpoznawana nawet wśród populacji, u których uważano ją za bardzo rzadką chorobę, tj. u Włochów, Greków i Amerykanów.

Napady RGŚ rozpoczynają się przed 20 rokiem życia u ok.90% pacjentów, a u ponad połowy z nich choroba pojawia się w pierwszej dekadzie życia. Nieco częściej występuje u chłopców niż dziewcząt (10:10).

Co jest przyczyną choroby?

RGŚ jest chorobą genetyczną. Odpowiedzialny gen, nazwany MEFV od angielskiej nazwy Mediterranean fever (Śródziemnomorska gorączka), koduje białko odpowiedzialne za hamowanie zapalenia. Jeśli gen ten uległ mutacji jak w GRŚ, jego funkcjonowanie zostaje zaburzone i pacjenci ci doświadczają napadów gorączki.

Trwają też badania nad innymi genami mogącymi mieć znaczenie w tej chorobie i jej leczeniu.

Czy jest to choroba dziedziczna?

Jest dziedziczona jako choroba autosomalna recesywna (tzn. niezwiązana z płcią). Ten typ dziedziczenia oznacza, że dla wystąpienia choroby konieczna jest obecność 2 zmutowanych kopii, jedna pochodząca od matki, druga od ojca. Rodzice są więc nosicielami (mają tylko po jednej zmutowanej kopii genu), którzy nie zapadają na tę chorobę. W dużych rodzinach wykrywa się ją np. u jednego z rodzeństwa, kuzyna, wuja lub dalekiego krewnego. Jednakże, jak to się widuje w niektórych przypadkach, jeśli jedno z rodziców ma RGŚ a drugie jest nosicielem, to wówczas prawdopodobieństwo wystąpienia choroby u potomstwa wynosi 50%, tzn. na dwoje dzieci jedno będzie chore.

Dlaczego moje dziecko choruje na RGŚ? Czy można temu zapobiec?

Dziecko ma tę chorobę ponieważ odziedziczyło geny, które ją powodują. Należy pamiętać, że małżeństwo osób spokrewnionych może zwiększyć ryzyko połączenia się 2 nosicieli genu. Rodzice około ¼ pacjentów wywodzą się z tego samego drzewa genealogicznego (potomstwo tych samych przodków). Spokrewnionych małżeństw powinny unikać szczególnie osoby należące do populacji wysokiego ryzyka.

Czy jest to choroba zakaźna?

Nie, nie jest.

Jakie są główne objawy RGŚ?

Główne objawy to nawracająca gorączka i towarzyszące jej bóle brzucha, w klatce piersiowej lub stawów. Ataki brzuszne są najczęstsze. Widuje się je u ok. 90% pacjentów. Napady bólu w klatce piersiowej występują u 20-40%, a bólu stawów u 50-60% pacjentów,

Zazwyczaj dzieci cierpią na nawracające bóle brzucha z gorączką. Niektórzy pacjenci doświadczają ataków innego typu. Mają one postać jednoobjawową lub przedstawiają różne kombinacje jak, np. ból brzucha i ból w klatce piersiowej, lub ból w klatce piersiowej i zapalenie stawów.

Ataki te są samo-ograniczające się i trwają 1 do 4 dni. Napad choroby kończy się pełnym wyzdrowieniem dziecka, które utrzymuje się aż do następnego nawrotu. Niektóre napady mogą być tak bolesne, że pacjent lub jego rodzina będą szukać pomocy lekarskiej. Szczególnie ciężkie napady brzuszne mogą naśladować ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Tak więc, niektórzy pacjenci mogą zostać poddani zbyt dużym operacjom chirurgicznym, np. usunięcie wyrostka.

Jednakże, niektóre z napadów nawet u tego samego pacjenta mogą być na tyle łagodne, że mylone są ze zwykłą niestrawnością. Jest to jeden z powodów trudności w rozpoznawaniu tej choroby. Podczas bólów brzucha dziecko ma zwykle zaparcie, a w miarę jak ból ustępuje pojawiają się krótkotrwałe, wolne stolce.

Dziecko może mieć bardzo wysoką gorączkę w jednym napadzie, a tylko łagodną zwyżkę temperatury w następnym.

Ból w klatce piersiowej jest zazwyczaj jednostronny. Może być tak ostry, że uniemożliwia dostatecznie głęboki oddech. Ustępuje w ciągu kilku dni bez pozostawienia następstw. Zazwyczaj zajęty bywa tylko pojedynczy staw. Przeważnie jest to staw skokowy lub kolano. Obrzęk i ból mogą być tak silne, że dziecko nie może chodzić. U ok. 1/3 pacjentów nad zajęтым stawem występuje zaczerwienienie skóry i wysypka. Napad stawowy może trwać nieco dłużej niż inne typy ataku choroby. Może utrzymywać się od 4 do 2 tygodni zanim całkowicie ustąpi. Jedynym objawem choroby u niektórych dzieci może być nawracający ból i obrzęk stawów, rozpoznawany błędnie jako gorączka reumatyczna lub młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

W 5-10% przypadków zajęcie stawów może przybrać postać przewlekłą i powodować nieodwracalne zmiany.

W RGŚ występuje charakterystyczny rumień na skórze, zwany rumieniem różopodobnym, najczęściej kończyn dolnych i nad stawami. Niektóre dzieci mogą uskarżać się na uciążliwy ból nóg. Do rzadziej spotykanych postaci napadów choroby należy nawracające zapalenie osierdzia (zapalenie zewnętrznej warstwy serca), zapalenie mięśni, zapalenie opon mózgowych i zapalenie jąder.

Niektóre choroby charakteryzujące się zapaleniem naczyń, takie jak zespół Schönleina-Henocha i guzkowe zapalenie tętnic, częściej widywane są u dzieci z RGŚ.

Najpoważniejszym powikłaniem RGŚ jest rozwój amyloidozy w nie leczonych przypadkach. Amyloid jest specjalnym rodzajem białka, które odkłada się w pewnych narządach, takich jak nerki, przewód pokarmowy, skóra, serce i powoduje stopniową

utrata zdolności ich funkcjonowania, zwłaszcza nerek. Amyloidoza nie jest swoista dla RGŚ. Może ona komplikować u niewłaściwie leczonych pacjentów inne przewlekłe choroby zapalne takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów czy gruźlica. Do rozpoznania amyloidozy upoważnia znalezienie złogów amyloidu w jelicie lub nerkach.

Stosowanie kolchicyny we właściwych dawkach uwalnia pacjentów z RGŚ od ryzyka rozwoju tego zagrażającego życiu powikłania.

Czy choroba jest taka sama u każdego dziecka?

Nie jest taka sama u każdego dziecka. Co więcej, typ, czas trwania i ciężkość ataków mogą być rozmaite u tego samego dziecka.

Czy choroba u dzieci różni się od choroby dorosłych?

Ogólnie RGŚ u dzieci przypomina tę stwierdzaną u dorosłych. Jednakże, pewne objawy, jak zapalenie stawów i zapalenie mięśni powszechniej występują u dzieci, a częstość ich zmniejsza się wraz z coraz starszym wiekiem pacjentów. Zapalenie jąder jest wykrywane raczej u chłopców niż mężczyzn. Ważny jest również wiek na początku choroby. Ryzyko amyloidozy jest wyższe u nie leczonych pacjentów z wczesnym początkiem choroby.

Jak się rozpoznaje RGŚ?

Nie ma swoistych metod dla rozpoznania RGŚ. Zwykle postępowanie jest następujące:

a) Podejrzenie kliniczne: RGŚ można brać pod uwagę dopiero wtedy gdy dziecko przeżyło co najmniej 3 ataki choroby. Należy uwzględnić szczegółowe wywiady odnośnie przynależności etnicznej, występowania podobnych dolegliwości lub niewydolności nerek u krewnych.

Rodziców należy wypytać o szczegóły dotyczące poprzednich ataków.

b) Dalsza obserwacja pacjenta: zanim ustali się rozpoznanie dziecko z podejrzeniem RGŚ powinno być poddane ścisłej obserwacji. W tym czasie, jeśli to możliwe, w trakcie ataku pacjent powinien być poddany szczegółowemu badaniu fizykalnemu i badaniu krwi dla wykrycia obecności wskaźników zapalenia.

Wyniki badań laboratoryjnych, zwykle nieprawidłowe podczas ataku choroby, po jego ustąpieniu wracają do normy lub prawie do normy. W tym stadium diagnostyki pomocne w ustaleniu rozpoznania RGŚ mogą być istniejące kryteria klasyfikacyjne.

Z różnych powodów zbadanie dziecka w czasie ataku nie zawsze jest możliwe. Wtedy rodzice dziecka są uprzejmie proszeni o założenie dzienniczka z opisem tego co działo się w trakcie napadów choroby. Badania krwi mogą być wykonane w miejscowym laboratorium.

c) Odpowiedź na leczenie kolchicyną: dzieciom z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi, które czynią rozpoznanie RGŚ wielce prawdopodobnym, podaje się kolchicynę przez 6 miesięcy by ocenić odpowiedź na to leczenie. Jeśli pacjent ma RGŚ to nie będzie następnych ataków choroby, lub liczba ich, ciężkość i czas trwania zmniejszą się znacząco.

Tylko po wypełnieniu, wszystkich powyższych etapów można zaakceptować rozpoznanie RGŚ i zalecić leczenie kolchicyną przez całe życie.

RGŚ dotyczy licznych spośród rozmaitych narządów ustroju, więc w rozpoznaniu i leczeniu RGŚ zaangażowani są różni specjaliści. Zwykle są to ogólni pediatrzy,

reumatolodzy dziecięcy lub dorosłych, którzy zajmują się dziećmi z chorobami reumatycznymi, nefrolodzy (specjaliści chorób nerek) i gastroenterolodzy (specjaliści chorób przewodu pokarmowego).

d) Analiza genetyczna. Od kilku ostatnich lat można wykonywać badania genetyczne na obecność mutacji, które uważa się, że są odpowiedzialne za rozwój RGŚ.

Rozpoznanie kliniczne RGŚ zostaje potwierdzone jeśli pacjent nosi 2 mutacje; po jednej od każdego z rodziców. Jednakże mutacje, które dotychczas zostały opisane, znajdują się u ok. 70-80% pacjentów z RGŚ. Wskazuje to, że nie wszyscy pacjenci z RGŚ mają mutacje.

Zatem, rozpoznanie RGŚ ciągle zależy od oceny klinicznej. Analiza genetyczna może nie być dostępna w każdym ośrodku poszczególnych krajów.

Gorączka, bóle brzucha są powszechnymi przypadłościami w wieku dziecięcym. Zatem rozpoznać RGŚ wcale nie jest łatwo, nawet w populacjach wysokiego ryzyka. Upływa kilka lat zanim można tę chorobę rozpoznać. Opóźnienie w rozpoznaniu jest bardzo ważne z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju amyloidozy u nie leczonych pacjentów.

Istnieje wiele innych chorób z nawrotami napadów gorączki, bólu brzucha i stawów. Większość tych chorób ma również podłoże genetyczne. By wymienić chociaż kilka, jak zespół hiper-immunoglobulinemii D (HIDS), okresowe zespoły związane z receptorem 1 TNF (TRAPS), zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, gardła i węzłów chłonnych (PFAPA), zespół Behceta, choroba Muckle-Wells'a, przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA), które mają pewne objawy kliniczne wspólne z RGŚ; jednakże każda z nich ma również własne, wyróżniające ją cechy kliniczne i laboratoryjne.

Jakie znaczenie mają badania laboratoryjne?

a) Badanie krwi:

Badania laboratoryjne, jak wspomniano już wcześniej, są ważne dla rozpoznania RGŚ. Szybkość opadania krwinek czerwonych (OB), CRP, całkowita liczba krwinek, fibrynogen oznaczają się w czasie napadu choroby by ocenić nasilenie zapalenia. Badania te powtarza się po ustąpieniu objawów by sprawdzić czy wróciły do normy lub prawie normy. Badania wracają do normy u ok. 1/3 pacjentów, u pozostałych 2/3 choć znacznie się obniżają to utrzymują się powyżej górnej granicy normy. Niewielka ilość krwi jest również potrzebna na badania genetyczne. Dzieci pozostające na przewlekłym leczeniu kolchicyną muszą mieć badania krwi i moczu wykonywane dwa razy w roku.

b) Badanie moczu: Próbkę moczu jest badana na obecność, białka i krwinek czerwonych. W czasie napadu mogą występować przejściowe zmiany w moczu. Jednakże u pacjentów z amyloidozą białkomocz jest trwały. Zobowiązuje to lekarzy do wykonania większej liczby testów, by sprawdzić czy białkomocz nie jest związany z amyloidozą. Te dodatkowe testy obejmują określenie ilościowe strat białka z moczem i wykonanie biopsji odbytnicy (końcowy odcinek jelita grubego) lub nerek.

c) Biopsja odbytnicy lub nerek: biopsja odbytnicy polega na usunięciu małego skrawka tkanki z odbytu. Jest to bardzo łatwy zabieg. Jeśli w biopsji odbytniczej nie znajduje się amyloidu wówczas dla potwierdzenia rozpoznania konieczna jest biopsja nerki. Dla wykonania biopsji nerki dziecko musi spędzić noc w szpitalu. Uzyskanie tkanki z biopsji są barwione, a następnie badane pod mikroskopem na obecność złogów amyloidu.

Czy chorobę można leczyć?

Tak, może być leczona kolchicyną, stosowaną przez całe życie. Właściwie terapia ta jest raczej zapobieganiem nawrotom ataków i rozwojowi amyloidozy niż leczeniem. Jednakże jeśli pacjent zaprzestanie przyjmowania leku, powracają ataki choroby i ryzyko amyloidozy.

Jakie jest leczenie?

Leczenie RGŚ jest proste, tanie i bez większych działań ubocznych. Obecnie kolchicyna jest jedynym lekiem stosowanym w terapii RGŚ. Od chwili ustalenia rozpoznania dziecko musi przyjmować lek przez całe życie. Jeśli lek przyjmowany jest właściwie ataki ustępują u ok.60% pacjentów, częściową odpowiedź uzyskuje się u 30%, a u 5-10% pacjentów leczenie jest nieskuteczne.

Leczenie to nie tylko kontroluje występowanie ataków choroby, ale również eliminuje ryzyko amyloidozy. Wobec tego podstawowe znaczenie ma ciągle udzielane przez lekarzy wyjaśnianie rodzicom i pacjentowi jak życiowo ważne jest codzienne przyjmowanie leku w przepisanej dawce. Dobra współpraca jest bardzo ważna. Jeśli jest ona trwała, dziecko może wieść normalny tryb życia z normalnym rokowaniem co do czasu przeżycia. Dawka nie powinna być zmieniana przez rodziców bez konsultacji z lekarzem.

Dawka kolchicyny nie powinna być zwiększana w czasie już aktywnego ataku, zwiększenie nie jest skuteczne. Istotne jest zapobieganie nadejściu ataku. Kolchicyna nie wchodzi w poważne interakcje z innymi lekami.

Istnieje kilka opublikowanych badań nad leczeniem alternatywnym jak stosowanie interferonu-gamma, leczenie anty-TNF i talidomidem. Nie ma jednakże wystarczających danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leków alternatywnych.

Jakie są skutki uboczne leczenia?

Rodzicom nie jest łatwo zaakceptować, że dziecko ich musi przyjmować te tabletki przez całe życie. Zwykle lękają się potencjalnych działań ubocznych kolchicyny. Jest to lek bezpieczny z niewielkimi działaniami ubocznymi, które zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki. Najczęstszym objawem ubocznym jest biegunka.

Niektóre dzieci nie tolerują zalecanej dawki z powodu częstych, wodnistych stolców. Dawkę u tych dzieci należy obniżyć aż do wielkości tolerowanej, a następnie powoli zwiększać ją po trochu aż do dawki właściwej

Inne objawy uboczne to nudności, wymioty i kurczowe bóle brzucha. W rzadkich przypadkach może spowodować osłabienie mięśni. Czasami może się też zmniejszać liczba komórek krwi obwodowej (krwinek białych, czerwonych i płytek), ale wraca do normy po obniżeniu dawki.

Bardzo rzadko przy leczniczych dawkach zdarza się zmniejszenie liczby plemników. Kobiety nie muszą przerywać leczenia w okresie ciąży ani karmienia piersią.

Jak długo powinno trwać leczenie?

Jest to leczenie zapobiegawcze trwające całe życie.

Co z leczeniem niekonwencjonalnym/uzupełniającym?

Takiego leczenia nie ma.

Jakie okresowe badania kontrolne są konieczne?

Dzieci leczone kolchicyną powinny mieć badaną krew i mocz co najmniej 2 razy w roku.

Jak długo może trwać choroba?

Jest to choroba trwająca całe życie.

Jakie jest odległe rokowanie?

Dzieci właściwie leczone kolchicyną przez całe życie, mogą prowadzić zwykły tryb życia. Jednakże, jeśli rozpoznanie choroby jest opóźnione lub brakuje współpracy z pacjentem przy leczeniu, wówczas zwiększa się ryzyko rozwoju amyloidozy, co wiąże się ze złym rokowaniem. Dzieci, u których rozwinęła się amyloidoza, mogą wymagać przeszczepienia nerek.

Zahamowanie wzrostu nie jest istotnym problemem w RGŚ. Chociaż, u niektórych dzieci skok wzrostu w okresie pokwitania występuje tylko po leczeniu kolchicyną.

Czy możliwe jest pełne wyzdrowienie?

Nie, gdyż jest to choroba genetyczna. Jednakże ciągła terapia kolchicyną daje pacjentowi sposobność do normalnego trybu życia, bez ograniczeń i bez ryzyka rozwoju amyloidozy.

Życie codzienne

Jak choroba może wpływać na codzienne życie pacjenta i rodziny?

Dziecko i rodzina doświadczają wielu trudnych problemów zanim choroba zostanie rozpoznana. Z powodu ciężkiego bólu brzucha, klatki piersiowej lub stawów muszą często zawozić dziecko do szpitala. Niektóre dzieci poddawane są niepotrzebnym operacjom chirurgicznym z powodu mylnego rozpoznania. Z chwilą ustalenia rozpoznania zarówno dziecko jak i rodzice prowadzą prawie normalny tryb życia. Niektórzy nawet zapominają, że dziecko ma RGŚ. To może być niebezpieczne, gdyż grozi pogorszeniem współpracy w leczeniu.

Jedyny problem może stanowić psychologiczne obciążenie spowodowane koniecznością leczenia przez całe życie. To można pokonać przy pomocy programów edukacyjnych dla pacjentów i rodziców.

Co ze szkołą?

Częste ataki choroby powodują problemy z uczęszczaniem do szkoły. Z chwilą jednak rozpoczęcia leczenia kolchicyną problem przestaje istnieć.

Nauczyciele powinni być poinformowani o chorobie i co należy zrobić w przypadku wystąpienia ataku w szkole.

Co z uprawianiem sportu?

Pacjenci z RGŚ otrzymujący kolchicynę mogą uprawiać wszelkie sporty zgodnie z własnym życzeniem. Jedyny problem może stanowić przewlekające się zapalenie stawów, mogące ograniczać zakres ruchów w zajętych stawach.

Co odnośnie diety?

Nie ma żadnej specjalnej diety.

Czy klimat może wpływać na przebieg choroby?

Nie, nie wpływa.

Czy dziecko może być szczepione?

Tak, może być szczepione.

Co w sprawie życia seksualnego, ciąży, kontroli urodzin?

Pacjenci w RGŚ mieli problemy z płodnością zanim wprowadzono leczenie kolchicyną, ale wraz z nastaniem ery kolchicyny problem zniknął. Lek musi być stosowany podczas ciąży.