



www.pediatric-rheumatology.printo.it

UROĐENE NASLEDNE BOLESTI SA PONAVLJANIM NAPADIMA POVIŠENE TELESNE TEMPERATURE

Uvod

Urođene bolesti sa povremenim napadima povišene telesne temperature su ponekad uzrokovane naslednim poremećajima. Ove nasledne bolesti se mogu ispoljiti kod više članova iste porodice.

Šta znači nasledni (genetski) poremećaj?

To znači da je neki gen slučajno pretrpeo izvesnu promenu (mutaciju). Ovako izmenjen gen šalje pogrešnu informaciju organizmu što dovodi do pojave bolesti. U svakoj ćeliji organizma postoje dva istovetna gena i jedan gen se nasleđuje od majke, a drugi od oca. Mutacije gena mogu biti:

a) prisutne kod roditelja.

Nasleđivanje je moguće na dva načina:

-recesivno: to znači da oba roditelja nose promenjeni gen za bolest, ali na samo jednom od dva sopstvena gena. Roditelji ne pokazuju znake bolesti, jer se bolest ispoljava samo ako su oba gena izmenjena. Rizik da dete nasledi izmenjeni gen od svakog roditelja je 1:4 (25%).

-dominantno: to znači da je nasleđivanje samo jednog obolelog gena dovoljno da se bolest ispolji. U ovom slučaju, jedan od roditelja ima ispoljenu bolest u manjem ili većem stepenu, a rizik za prenošenje bolesti na dete je 1: 2 (50%).

b) odsutne kod roditelja. Ako dete na rođenju ima poremećaj gena koji je odsutan kod roditelja, promena gena se odigrala u toku začeća, i teorijski ne postoji rizik za naredno dete, osim ako se ne radi o slučaju da je mutacija gena prisutna u samim polnim ćelijama nekog od roditelja.

Urođene bolesti sa povremenim febrilnim stanjem

Porodična mediteranska groznica

Porodična hibernijanska groznica ili TRAPS – Urođeni febrilni sindrom usled mutacije receptora faktora nekroze tumora 1 (TNFR-1)

Šta je TRAPS?

TRAPS je bolest koja se dominantno nasleđuje i odlikuje se povremenom pojavom povišene telesne temperature u trajanju od 2-3 nedelje. Bolest je često udružena sa bolovima u trbuhu, crvenom ospom na koži, bolovima u mišićima i otocima očnih kapaka. Iako je ova bolest poznata već nekoliko decenija, tek nedavno je otkriven gen i objašnjen način na koji nastaju napadi povišene temperature.

Bolest je najčešće blagog toka i prolazi spontano. Međutim kod oko 14% bolesnika nastaje ozbiljna bubrežna bolest (amiloidoza) koja se odlikuje taloženjem upalnih belančevina u tkivu bubrega (vidi glavne simptome).

Koliko je bolest česta?

TRAPS je retka bolest i do danas je opisano manje od 100 slučajeva. Prava učestalost ove bolesti nije poznata. Podjednako se javlja kod dečaka i devojčica, a najčešće vreme ispojava je u školskom uzrastu ili adolescenciji. Prvi slučajevi su opisani kod bolesnika irsko-škotskog porekla. Kasnije je bolest opisana i kod Francuza, Italijana, Jevreja, Jermena i Arapa.

Koji su uzroci bolesti?

TRAPS nastaje usled poremećaja gena koji je bitan za pravilnu funkciju jedne belančevine krvi – receptora za faktor nekroze tumora (TNFR). Uloga ovog receptora u toku normalnog upalnog procesa je da umanji funkciju faktora nekroze tumora. TNF je upalni hormon koga proizvode ćelije krvi tokom procesa zapaljenja. U odsustvu TNFR upalni odgovor organizma nije dobro kontrolisan. Usled toga se pojavljuju znaci povišene funkcije faktora nekroze tumora kao što su: povišena temperatura, drhtavica i bolovi u mišićima. Neka obična infekcija, povreda ili psihički stres dovode do pojave napada.

Da li je TRAPS nasledan?

TRAPS se nasleđuje dominantno, što znači da se unutar jedne porodice može otkriti više slučajeva bolesti u svakoj generaciji.

Gen koji je odgovoran za nastanak TRAPS se nalazi na 12. hromozomu.

Mutacije gena dovode do nastanka izmenjenog receptora i do danas su opisane 33 različite genetske promene.

Zašto se moje dete razbolelo? Da li je bolest mogla da se spreči?

Obolelo dete najčešće je nasledilo mutaciju gena za TNFR od jednog roditelja, osim u slučaju kada je mutacija nastala u toku samog začeća.

Osobe/deca koji nose mutaciju mogu, ili ne moraju, ispoljiti kliničke znake bolesti. Sprečavanje pojave bolesti nije moguće.

Da li je bolest zarazna?

TRAPS nije zarazna bolest. Isključivo oboljevaju osobe koje su nasledile poremećen gen.

Koji su glavni znaci bolesti?

Najčešći znaci su povremeni napadi povišene telesne temperature koji traju 2- 3 nedelje i povezani su sa drhtavicom, kao i jakim bolom u mišićima trupa i ruku. Ospa je crvena i koža na mestu pojave ospe je bolna što odgovara mestu upale kože i odgovarajuće mišićne grupe.

Na početku napada većina bolesnika oseća duboki, grčeviti bol u mišićima. Bol se pojačava i širi prema šakama ili stopalima. Pri tom širenju bola pojavljuje se ospa. Često je prisutan bol u celom trbuhu sa osećajem muke i povraćanje. Crvenilo usled pojačane prokrvljenosti beonjača i otok oko očnih kapaka su tipični znaci ove bolesti. Međutim, slične promene na očima mogu da se jave i u drugim bolestima (napr. alergija).

Kod pojedinih bolesnika napadi povišene temperature mogu da traju duže ili kraće od uobičajenog. Ponekad se može javiti bol u grudima usled upale srčane ili plućne maramice. Amiloidoza je najteža komplikacija koja se na sreću ne javlja kod svih obolelih. Kod ovih bolesnika dolazi do pojave velike količine belančevina u mokraći i oštećenje rada bubrega.

Da li se bolest isto ispoljava kod svakog deteta?

Bolest se razlikuje u odnosu na dužinu trajanja napada i dužinu perioda bez tegoba. Kombinacije znakova bolesti su takođe različite kod pojedinih bolesnika.

Kako se postavlja dijagnoza bolesti?

Na ovu bolest može da se posumnja na osnovu porodičnih podataka i znakova bolesti. Nekoliko analiza krvi su značajne za utvrđivanje upalnog stanja tokom samog napada, ali jedina potvrda dijagnoze je otkrivanje poremećenog gena.

Kako se leči TRAPS?

Do danas nije pronađen lek koji bi mogao da spreči pojavu napada ili da izleči TRAPS. Davanje lekova kao što su paracetamol ili drugih protivupalnih lekova može ublažiti znakove bolesti tokom samog napada. Primena hormona (glikokortikoida) može da prekine napad, ali njihovo propisivanje mora biti strogo indikovano od lekara specijaliste (pedijatra, reumatologa). Blokada antitelima

faktora nekroze tumora je efikasna kod nekih bolesnika, ako se primeni tokom samog početka napada.

Koliko će dugo da traje lečenje?

Primena lekova je od koristi samo u toku napada, jer ne postoji lek koji može da spreči pojavu napada.

Koliko će dugo da traje bolest?

Priroda bolesti je takva da se ispoljava u ponavljanim epizodama, a period između napada može biti duži ili kraći. Tok bolesti je nepredvidiv. Bolest može da traje celog života.

Kakva je dugotrajna prognoza?

Najteža komplikacija bolesti - amiloidoza ispoljava se u bubrezima. Javlja se samo kod 14% bolesnika. Rizik za pojavu ove komplikacije je teško proceniti, jer zavisi od naslednih i spoljnih faktora. Amiloidoza je teška komplikacija koja može dovesti do prestanka rada bubrega. Trenutno nije poznato kako ova komplikacija može da se izbegne.

Da li je moguće potpuno izlečenje?

Za sada to nije poznato, ali se ta mogućnost ne može isključiti u potpunosti. Ako se eventualno spreči izlaganje nekom faktoru iz spoljne sredine koji izaziva pojavu napada, moguće je doći do dugotrajnog smirivanja bolesti.

Sindrom usled poremećaja mevalonat kinaze (Mevalonat kinase Associated Periodic fever Sndrome; MAPS) (poznat i kao hiper IgD sindrom, HIDS)

Šta je MAPS?

MAPS je nasledna bolest sa ponavljanim napadima visoke temperature uz ospu, otok limfnih žlezda vrata, povraćanje, bol u trbuhu i proliv. U teškom obliku MAPS predstavlja bolest koja se ispoljava u ranom detinjstvu sa značajnim poremećajima metabolizma i nervnog sistema.

Bolesnici sa blagim oblikom MAPS imaju bolest koja je poznata i kao **Hiper IgD Sindrom (HIDS)**. Ovo ime bolest je dobila zbog visokih vrednosti imunoglobulina D u krvi, belančevine koja pripada imunskom odgovoru.

Koliko je bolest česta?

MAPS je retka bolest i do danas je opisano oko 200 bolesnika u različitim delovima sveta. Bolest se ispoljava podjednako često kod dečaka i devojčica. Znaci bolesti su najčešće prisutni već u prvoj godini života.

Šta je uzrok bolesti?

MAPS nastaje usled urođene greške metabolizma. Gen koji je promenjen-mutiran se naziva *MVK*. On sadrži informacije za proizvodnju odgovarajuće belančevine u organizmu, u ovom slučaju enzima mevalonat kinaze. Mevalonat kinaza je enzim- belančevina koja olakšava hemijske reakcije u organizmu. Hemijska reakcija koju ovaj enzim pospešuje igra ulogu u nastanku važnih materija, a jedna od najpoznatijih je holesterol.

Težina bolesti zavisi od stepena nedostatka enzima. U blagom obliku (HIDS) aktivnost je smanjena na 1-10% od normalne aktivnosti.

MAPS je upalna bolest, ali uprkos intenzivnim istraživanjima nije poznato kako nedostatak ovog enzima izaziva zapaljenje u organizmu. Tokom napada HIDS postoji opšta upalna reakcija, te se organizam ponaša na sličan način kao da je reč o teškoj infekciji.

Opšti znaci upale su: povišena temperatura, gubitak apetita i slabost, porast broja belih krvnih zrnaca (leukociti), sedimentacije eritrocita i jedne belančevine u krvi koja se naziva **Reaktivni**

Protein - C (CRP). U ovom slučaju upalu ne izaziva infektivni agens, zato MAPS pripada grupi auto-upalnih ili autoimunskih bolesti.

Nije poznato kako nasledni poremećaj, koji je stalno prisutan, dovodi do bolesti koja se ispoljava samo povremenim napadima. Napadi temperature nastaju spontano ili su izazvani emotivnim stresom, blagom infekcijom ili ponekad vakcinacijom.

Kod žena menstrualni ciklus može da provocira napad, ali u toku trudnoće znaci bolesti su često ublaženi.

Da li je bolest nasledna?

Kao većina ljudskih gena u svakoj ćeliji organizma prisutna su dva gena za *MVK*, jedan nasleđen od majke, a drugi od oca. Bolest se ispoljava samo ako su oba gena izmenjena.

Majka i otac su zdravi, ali nose po jedan izmenjeni gen. Svako dete rođeno od ovakvih roditelja ima 50% šanse da postane zdravi prenosilac bolesti i 25% da oboli od MAPS.

Mogućnost da bolesnik nađe osobu koja takođe nosi oboleli gen je mala, ali se šanse višestruko povećavaju u slučaju da u brak stupe krvni srodnici.

Da li je bolest zarazna?

Nije zarazna.

Koji su glavni znaci bolesti?

Napadi temperature traju 3-7 dana i ponavljaju se svakih 2-12 nedelja. Napadi počinju iznenada drhtavicom, osećajem "jeze" i pojavom modrila prstiju i usana. Ponekad se mogu javiti i grčevi celoj tela usled povišene temperature (dečiji frás -febrilne konvulzije).

Glavobolja, bol u trbuhu, gubitak apetita i slabost su česti znaci. Većina bolesnika ima mučninu, povraćanje i/ili proliv.

Najčešći znak je otok limfnih žlezda na vratu ili na drugim mestima. Ponekad su prisutni ospa, ranice u ustima ili bolovi u zglobovima.

Da li se bolest isto ispoljava kod svakog deteta ?

U zavisnosti od genetskog poremećaja, bolest može biti blaga (HIDS) ili teška (Mevalonska Acidurija). Težina bolesti može biti raznolika među članovima iste porodice.

Kako se postavlja dijagnoza bolesti?

Navedeni klinički znaci mogu da pobude na sumnju da se radi o ovoj bolesti. Bolest se zove i Hiper IgD sindrom, jer je imunoglobulin D u krvi je najčešće veoma povišen. Ponekad vrednosti mogu biti i normalne, posebno kod male dece. Na bolest može da se posumnja analizom mokraće u toku samog napada. Vrednosti mevalonske kiseline u mokraći su tada povišene. Takođe može da se uradi i genetsko ispitivanje, ali to nije uobičajeno u svakodnevnoj praksi.

Kakav je značaj laboratorijskih testova?

Laboratorijski testovi tokom napada ukazuju na upalu (porast sedimentacije eritrocita, CRP-a). Serumski imunoglobulin D u krvi je često veoma povišen.

Da li MAPS može da se leči/izleči?

MAPS ne može da se izleči. Takođe ne postoji efikasno lečenje za sprečavanje napada. Istraživanja za bezbedno i efikasno lečenje su u toku.

Kako se bolest trenutno leči?

Neki od bolesnika imaju koristi od primene nesteroidnih protivupalnih lekova ili pronizona. U toku su ispitivanja efekta lekova koji blokiraju dejstvo faktora nekroze tumora (anti TNF lekovi) i lekova koji snižava nivo holesterola u krvi (zovu se statini).

Koliko će dugo bolest da traje?

MAPS je nasledno oboljenje i traje celog života.

Kakva je dugotrajna prognoza?

Tok bolesti kod većine obolelih je takav da napadi postaju blaži tokom života. Neki od bolesnika imaju upalu zglobova, ali bez trajnog oštećenja.

Hronični, infantilni, neurološki, kožni i zglobni (CINCA) sindrom i srodne bolesti

Šta je CINCA ?

Hronični infantilni, neurološki, kožni i zglobni (CINCA) sindrom, (poznat u Severnoj Americi i kao multisistemska bolest novorođenčeta -NOMID), je retko urođeno oboljenje sa povremenim napadima povišene temperature.

Najčešći znak je ospa koja se javlja od samog rođenja ili tokom prvih nekoliko nedelja života. Ostali pridruženi znaci su hronična upala moždanica- meningitis i upala zglobova.

Druge dve bolesti koje se pojavljuju kasnije u životu, Muckle-Wells sindrom i familijarna koprivnjača na hladnoću su poremećaji koji nastaju usled promena u istom genu kao i CINCA.

Koliko je CINCA česta?

CINCA je veoma retka bolest. Do danas je u svetu opisano manje od 100 slučajeva. Pojavljuje se podjednako kod oba pola i u svim etničkim populacijama. Nema sezonski karakter.

Koji su uzroci bolesti?

U oko polovine slučajeva utvrđeno je da su za njen nastanak odgovorne promene u određenom genu. Gen se nalazi na 1. hromozomu i sadrži informaciju za belančevinu kriopirin. Poremećaj, odnosno odsustvo delovanja ove belančevine, dovodi do poremećaja upalnog odgovora u organizmu. Sam mehanizam događanja nije poznat, kao ni faktori koji utiču na pojavu znakova bolesti.

Da li je bolest nasledna?

Najčešće kod drugih članova porodice nema oštećenja gena, te bolest nastaje usled genetskih promena tokom same trudnoće. Ako nema izmenjenih gena kod roditelja koji imaju dete sa CINCA, rizik za pojavu bolesti kod sledećih trudnoća je izuzetno mali. Ukoliko odrasli bolesnik sa CINCA planira da ima decu rizik od bolesti je 50%.

Zašto je moje dete dobilo ovu bolest ? Da li je bolest mogla da se spreči?

CINCA je nasledno oboljenje i dete rođeno sa ovom bolešću će doživotno imati bolest. Ako roditelji obolelog deteta žele drugo dete, neophodno je genetsko savetovanje. Prenatalna dijagnostika je indikovana samo u slučaju da jedan od roditelja nosi izmenjen gen. Pregledom, kao što je ultrazvuk, nemoguće je otkriti bolest u trudnoći, već su za to neophodne specijalne genetske analize.

Da li je bolest zarazna?

CINCA nije zarazna.

Koji su glavni znaci bolesti?

Polovina beba sa CINCA se rađa prevremeno. Često klinička slika kod ove novorođenčadi podseća na ozbiljnu infekciju, ali nije moguće otkriti uzročnika. Prvi znak je kožna ospa koja podseća na koprivnjaču koja ne svrbi i menja svoj izgled tokom dana. Drugi bitan znak bolesti je bol u zglobovima, sa povremenom pojavom otoka. Kod teških slučajeva (manje od 50%), usled

preteranog rasta hrskavice na okrajcima kostiju (epifiza) ili kolenih čašica nastaju deformacije zglobova koje se mogu videti na rendgenskom snimku.

Dugotrajna glavobolja nastaje usled upale moždanica, opni koje oblažu mozak. Lobanja može biti blago uvećana u obimu, a zatvaranje prednje temenjače može biti usporeno. Povećanje pritiska unutar lobanje takođe je odgovorno za pojavu glavobolje. Kod pojedine dece tokom vremena se pojavljuju poremećaji vida. Oštrina vida je smanjenja usled hronične upale i otoka vidnog živca. Takođe može biti prisutna i gluvoća.

Kod ove dece postoji zastoj u rastu i razvoju. U starije dece ruke izgledaju kraće i deblje, a krajnji članci na prstima su zadebljali i liče na maljice za bubanj (maljičasti prsti).

Da li se bolest ispoljava na isti način kod svakog deteta?

Ne. Bolest se pojavljuje u rasponu od sasvim blage pa do veoma teških oblika. Oko 10% bolesnika nema znake upale moždanih opni, a manje od 50% ima teške promene na zglobovima.

Kako se postavlja dijagnoza bolesti?

Sumnja na ovu bolest se postavlja na osnovu kliničke slike, a potvrđuje se genetskim analizama. Genetski poremećaji se mogu utvrditi u oko jedne polovine bolesnika, a druga polovina pripada još nepoznatim genetskim poremećajima.

Da li bolest može da se leči /izleči?

CINCA ne može da se izleči. Ne postoji terapija koja može sprečiti pojavu napada, ali simptomatska terapija može da smirui upalu i bolove. Trenutno je u fazi ispitivanja novi lek koji obećava mogućnost lečenja.

Koji se lekovi primenjuju?

U lečenju se koriste nesteroidni protivupalni lekovi- antireumatici, glikokortikoidi, lekovi protiv bolova. Nema terapije koja može da dovede do potpunog izlečenja. Pokušaji sa primenom lekova koji blokiraju dejstvo faktora nekroze tumora nisu dali očekivane rezultate.

Fizikalna terapija je izuzetno važna ako postoji artritis, da bi se sprečio nastanak deformiteta zglobova. Ponekad su potrebna i pomagala za hod, a nekad je neophodna ortopedska intervencija radi operativnog lečenja deformiteta zglobova.

Slušni aparati su od koristi kod dece sa oštećenjem sluha. Kod dece sa oštećenjem vida usled upale rožnjače, uspešno se vrši transplantacija (presađivanje) rožnjače.

Koliko će bolest dugo da traje?

CINCA je doživotna bolest.

Kakva je dugotrajna prognoza?

Deca obolela od CINCA mogu imati poremećaje rasta i razvoja. Prognoza u smislu kvaliteta života zavisi od toga u kojoj meri su zahvaćeni zglobovi. Prognoza takođe zavisi i od težine promena na moždanim opnama. Retki smrtni slučajevi su verovatno posledica oštećenja mozga.

Maki-Velsov (Muckle-Wells) sindrom i porodična koprivnjača na hladnoću

Ove dve bolesti se pojavljuju kod starije dece i odraslih osoba i posledica su mutacije jednog istog gena. Kod oko polovine bolesnika ove bolesti nisu izazvane poremećajem tog gena. Trenutno se ispitivanja u vezi ovih bolesti vrše u 10 laboratorija u Evropi i Americi.

Kod bolesnika sa porodičnom koprivnjačom na hladnoću, izlaganje hladnoći dovodi do pojave promena kože.

FEBRILNI SINDROMI BEZ UROĐENOG (GENETSKOG) POREMEĆAJA

Periodična febrilnost (temperatura) udružena sa aftama, gušoboljom i otokom žlezda (PFAPA)

Šta je PFAPA?

PFAPA je skraćenica na engleskom jeziku (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis). Bolest odlikuje pojava povremenih napada povišene temperature. Počinje u ranom detinjstvu između 2-4 godine života. Bolest ima hroničan tok, ali je blage prirode, a tegobe se vremenom smanjuju. Prvi put je opisana 1987. godine i nazvana je prvobitno Maršalov sindrom.

Koliko je bolest česta?

Prava učestalost ove bolesti nije poznata, ali izgleda da je mnogo češća nego što se ranije pretpostavljalo.

Koji su uzroci bolesti?

Uzrok je nepoznat. Za vreme povišene temperature imunski sistem koji nas štiti od infekcija je aktiviran. Nastaje nekontrolisana upalna reakcija sa upalom u usnoj duplji i ždreću. Zapaljenje je vremenski ograničeno, pošto između dva napada nema znakova bolesti. Infektivni uzročnik nikada nije utvrđen.

Da li je bolest nasledna?

Porodična pojava bolesti je uzuzetno retko opisana, ali nasledni uzrok do sada nije otkriven.

Da li bolest zarazna?

Iako infektivni uzročnici mogu biti uključeni u sam početak napada bolesti, bolest nije zarazna i nije infektivne prirode.

Koji su glavni znaci?

Glavni znak bolesti su povišena temperatura praćena bolom u ždreću, aftama (bolnim ranicama u usnoj duplji) i uvećanim limfnim žlezdama na vratu. Epizode povišene temperature nastaju obično naglo i traju nekoliko dana, obično 3-6 dana. Tokom napada dete izgleda veoma bolesno i prisutan je jedan od tri prethodno navedena znaka. Periodi febrilnosti se ponavljaju svakih nekoliko nedelja. Između napada dete nema nikakve tegobe. Bolest ne ostavlja nikakve posledice na rast i razvoj. Karakteristično je da dete između napada izgleda potpuno zdravo.

Da li se bolest na isti način ispoljava kod svakog deteta?

Glavni znaci bolesti su prisutni kod sve dece. Ipak, poneko dete ima blaži oblik bolesti ili može imati i pridružene znake: malaksalost, bol u zglobovima, bol u trbuhu, glavobolju, povraćanje, proliv ili kašalj.

Kako se postavlja dijagnoza bolesti?

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih znakova bolesti. Ne postoji ni jedan karakterističan laboratorijski test. Pre dijagnoze je neophodno isključiti druge slične bolesti.

Koja su laboratorijska ispitivanja neophodna?

Sedimentacija eritrocita (SE) ili reaktivni protein C (CRP) su povišeni tokom napada srazmerno stepenu upale.

Da li bolest može da se leči/izleči?

Nema specifične terapije. Cilj lečenja je da se ublaže znaci upale tokom napada bolesti. Kod velikog broja dece bolest spontano nestaje tokom vremena.

Koji se lekovi primenjuju?

Paracetamol ili slični lekovi nisu efikasni u toku napada. Primena jedne jedine doze glikokortikoida može da prekine napad, ali kod pojedinih bolesnika sa ovim lekovima napadi mogu da učestaju. Kod nekih bolesnika operacija krajnika deluje povoljno i ovu činjenicu treba uzeti u razmatranje.

Kakav je prirodni tok bolesti?

Bolest obično traje nekoliko godina tokom ranog detinjstvu. Tokom vremena, periodi između napada postaju sve duži i konačno napadi spontano prestaju.

Da li je moguć potpuni oporavak?

Dugotrajnim praćenjem ovih bolesnika utvrđeno je da napadi prestaju pre odraslog doba. Bolest ne ostavlja trajna oštećenja uprkos svom dugotrajnom toku, a rast i razvoj ove dece su normalni.