



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA

Čo je to?

Familiárna stredomorská horúčka (Familial Mediterranean Fever – FMF) je dedičná choroba. Pacienti trpia opakovanými horúčkami sprevádzanými bolesťami brucha, hrudníka alebo opuchom a bolesťou kĺbov. Choroba postihuje hlavne ľudí, ktorí majú pôvod v oblasti Stredomoria alebo Stredného východu, teda predovšetkým Židov (hlavne Sefardov), Turkov, Arabov a Arménov.

Ako často sa vyskytuje?

Výskyt choroby v rizikových populáciách je asi 1-3 na 1000 obyvateľov. V ostatných častiach sveta je choroba vzácna. Od objavenia génu zodpovedného za vznik FMF sa choroba častejšie diagnostikuje aj v populáciách, v ktorých sa predpokladal jej nízky výskyt, hlavne u Talianov, Grékov a Američanov.

V 90% prípadov FMF začína pred 20. rokom. U viac ako polovice pacientov sa choroba prejaví už v prvej dekáde života. Chlapci sú postihnutí o niečo častejšie ako dievčatá (13:10).

Aká je príčina choroby?

FMF je genetická choroba. Gén zodpovedný za jej vznik sa volá MEFV gén. Tento gén kóduje bielkovinu, ktorá sa podieľa na prirodzenom odznení zápalu. Ak na MEFV géne vznikne mutácia, ako pri FMF, je kontrola zápalu narušená a pacienti trpia opakovanými záchvatmi horúčky.

Prebieha výskum na odhalenie ďalších možných génov dôležitých pre vznik a liečbu choroby.

Je FMF dedičná?

FMF je autozomálne recesívna choroba, čo znamená, že nie je viazaná na pohlavie a že ani jeden z rodičov nemusí mať prejavy choroby. Tento typ prenosu znamená, že na vznik choroby sú potrebné dva mutované gény: jeden od matky a druhý od otca. Obaja rodičia sú nosiči, majú iba jeden mutovaný gén a choroba sa u nich neprejavuje. FMF sa môže vyskytovať aj u ďalších členov príbuzenstva, často u súrodencov, bratrancov alebo iných vzdialených členov rodiny. Ak jeden rodič trpí FMF a druhý je nosičom mutovaného génu, má ich dieťa 50% riziko, že chorobu zdedí.

Prečo moje dieťa ochorelo? Možno chorobe predchádzať?

Dieťa má FMF, pretože zdedilo gény, ktoré ju spôsobujú. Asi v štvrtine prípadov sú rodičia pacienta príbuzní.

Je FMF nákazlivá?

Nie, nie je.

Aké sú hlavné príznaky?

Hlavnými príznakmi choroby sú návratné horúčky, sprevádzané najčastejšie bolesťami brucha (90%), hrudníka (20-40%) alebo kĺbov (50-60%).

Deti väčšinou udávajú rovnaký typ ťažkostí, napr. opakované bolesti brucha a horúčky, hoci u niektorých pacientov sa príznaky môžu meniť, alebo kombinovať.

Ťažkosti trvajú 1 – 4 dni a ustupujú spontánne aj bez liečby. Medzi záchvatmi pacienti nemajú žiadne príznaky. Niekedy môžu byť bolesti také výrazné, že pacienti vyhľadajú lekára. Bolesti brucha môžu napodobňovať napr. zápal slepého čreva a niektorí pacienti sú zbytočne operovaní.

Na druhej strane, niekedy sú bolesti brucha také mierne, že sa zamieňajú za bežnú žalúdočnú nevoľnosť. Pri bolestiach brucha majú deti zvyčajne zápchu, pri ústupe bolesti býva krátkodobá hnačka.

Pri záchvatoch môže byť telesná teplota len mierne zvýšená, alebo sú prítomné vysoké horúčky. Bolesti na hrudníku sú väčšinou jednostranné a ustupujú počas niekoľkých dní. Môžu byť také silné, že pacient sa nemôže zhlboka nadýchnuť. Zvyčajne je prítomná bolesť jedného kĺbu (monoartritída), najčastejšie kolena alebo členka. Opuch a bolesť kĺbu môžu znemožniť chôdzu. Asi u jednej tretiny pacientov je koža nad postihnutých kĺbom začervenaná. Kĺbové bolesti môžu trvať dlhšie ako bolesti v iných častiach tela, zvyčajne 4 dni až 2 týždne.

Ak je jediným príznakom FMF opakovaná bolesť a opuch kĺbov, môže byť choroba chybné diagnostikovaná ako akútna reumatická horúčka alebo juvenilná idiopatická artritída.

Asi v 5-10% prípadov je postihnutie kĺbov dlhodobé a môže spôsobiť trvalé zmeny kĺbu. Pri FMF sa na dolných končatinách a nad kĺbmi objavuje typický kožný výsev, označovaný ako „eryzipelu (ruži) podobné začervenenie“. Niektoré deti udávajú len bolesti dolných končatín. Vzácné sa FMF prejavuje pod obrazom opakovaného zápalu srdcového vaku (perikarditída), svalov (myozitída), mozgových blán (meningitída) a semenníkov (orchitída).

U detí s FMF sa častejšie vyskytujú choroby charakterizované zápalom ciev – vaskulitídou, napr. Henochova-Schönleinova purpura a polyarteritis nodosa.

Najväčšou komplikáciou FMF je vznik amyloidózy.

Amyloid je bielkovina, ktorá sa hromadí v niektorých orgánoch (v obličkách, črevách, koži, srdci) a spôsobuje postupnú stratu ich funkcie. Nie je špecifická pre FMF, ale komplikuje viaceré chronické zápalové choroby, ktoré nie sú dostatočne liečené. Prítomnosť amyloidu v črevnej stene alebo v obličkách môže byť kľúčom k diagnóze.

U detí s FMF, ktoré sú správne liečené kolchicínom nie je zvýšené riziko vzniku tejto život ohrozujúcej komplikácie.

Je choroba rovnaká u každého dieťaťa?

FMF neprebíha u všetkých detí rovnako. Dokonca aj u jedného pacienta sa môže meniť typ, trvanie a závažnosť záchvatov.

Je choroba u detí odlišná od choroby v dospelosti?

Vo všeobecnosti sa FMF u detí podobá na FMF u dospelých. Niektoré príznaky, ako je zápal kĺbov (artritída) a svalov (myozitída), sú však častejšie u detí a ich výskyt s vekom pacienta klesá. Zápal semenníkov (orchitída) je častejšia u malých chlapcov ako u dospelých mužov. Vek v čase začiatku choroby má význam pre vznik amyloidózy. Riziko jej vzniku je vyššie u neliečených pacientov so skorých začiatkom choroby.

Ako sa diagnostikuje?

Nemáme k dispozícii špecifické vyšetrenie na stanovenie diagnózy FMF. Väčšinou sa uplatňuje nasledovný prístup.

a) **Klinické podozrenie:** Diagnózu FMF zvažujeme u dieťaťa, ktoré prekonalo najmenej tri záchvaty. Je potrebné brať do úvahy etnický pôvod dieťaťa a prítomnosť podobných ťažkostí u ďalších členov rodiny. Dôležitý je aj údaj o príbuzných so zlyhaním obličiek, ktoré môže byť následkom amyloidózy pri neliečenej FMF. Rodičia by mali poskytnúť presný opis predchádzajúcich záchvatov choroby.

b) **Sledovanie pacienta:** Pred stanovením definitívnej diagnózy je dieťa podrobne sledované. Ak je to možné, malo by byť dieťa vyšetrené počas záchvatu choroby. Vyšetrením krvi počas záchvatu sa zhodnotí prítomnosť zápalu. Po vymiznutí príznakov sú tieto vyšetrenia normálne. Rodičia by mali viesť podrobné záznamy o priebehu záchvatu.

c) **Odpoveď na liečbu kolchicínom:** Deťom, u ktorých je na základe klinických a laboratórnych vyšetrení diagnóza FMF veľmi pravdepodobná, sa podáva kolchicín počas 6 mesiacov. Ak pacient má FMF, výskyt a závažnosť záchvatov sa výrazne zmiernia alebo ťažkosti úplne vymiznú.

Po stanovení definitívnej diagnózy FMF sa pristupuje k celoživotnej liečbe pacienta kolchicínom. Keďže FMF postihuje rôzne orgány, je pri jej diagnostike a liečbe potrebná spolupráca viacerých odborníkov: pediatra, reumatológa, nefrológa (špecialistu na obličky) a gastroenterológa (špecialistu na tráviaci trakt).

d) **Genetické vyšetrenie:** V posledných rokoch je možné vykonať genetické vyšetrenie pacienta na potvrdenie prítomnosti mutácií, zodpovedných za vznik FMF. Klinická diagnóza sa potvrdí, ak je pacient nositeľom 2 mutácií: jednej od každého rodiča. Doposiaľ opísané mutácie sa však nájdu len asi u 70-80% pacientov s FMF. To znamená, že diagnóza FMF je stále závislá na klinickom úsudku lekára. Genetické vyšetrenie nie je dostupné vo všetkých centrách.

Horúčka a bolesti brucha sú v detskom veku bežné. Preto nie je ľahké stanoviť diagnózu FMF ani vo vysoko rizikových populáciách. Môže trvať aj niekoľko rokov, kým sa FMF rozpozná. Toto oneskorenie diagnózy zvyšuje riziko vzniku amyloidózy u neliečených pacientov. Existuje veľa iných chorôb, ktorých príznakom sú horúčky s bolesťami brucha, hrudníka a kĺbov. Väčšina z nich je tiež geneticky podmienená (napr. HIDS, TRAPS, PFAPA, Behcetova choroba, Mucklova – Wellsova choroba, CINCA), a hoci majú niektoré spoločné znaky, líšia sa klinickými aj laboratórnymi znakmi.

Aký je význam vyšetrení?

a) Vyšetrenie krvi: Laboratórne testy sú dôležité pre stanovenie diagnózy FMF. Stanovenie rýchlosti sedimentácie červených krviniek, CRP a krvného obrazu počas záchvatu umožní zhodnotiť aktivitu zápalu. Vyšetrenia sa opakujú po vymiznutí príznakov a sleduje sa ich návrat k normálnym hodnotám. Asi u 1/3 pacientov sa výsledky normalizujú, u zvyšných 2/3 síce klesajú, ale ostávajú nad hornou hranicou normy. Zo vzorky krvi sa vykonáva aj genetické vyšetrenie. U detí, ktoré sú celoživotne liečené kolchicínom, sa 2x ročne vyšetruje krv a moč.

b) Vyšetrenie moču: V moči sa stanovuje prítomnosť krvi a bielkovín. Počas záchvatu sa močový nález môže prechodne zmeniť. Pacienti s amyloidózou majú trvalo zvýšený obsah bielkoviny v moči. Tento príznak podnieti lekára vykonať ďalšie testy na odhalenie amyloidózy.

c) Biopsia obličky alebo konečníka: Pri biopsii konečníka sa odoberie malý kúsok tkaniva s konečníka, čo je nenáročný výkon. Ak sa pri vyšetrení tejto vzorky nedokáže prítomnosť amyloidu, musí sa urobiť biopsia obličky, pre ktorú je nutné dieťa hospitalizovať. Vzorka získaná biopsiou sa špeciálne farbí a potom sa vyšetří na prítomnosť amyloidu.

Je možné FMF liečiť a vyliečiť?

FMF nie je možné vyliečiť, ale dá sa liečiť celoživotným užívaním kolchicínu. Táto liečba zabráni opakovaniu záchvatov a zníži riziko vzniku amyloidózy. Ak pacient prestane užívať kolchicín, záchvaty sa vrátia a riziko vzniku amyloidózy sa zvýši.

Aká je liečba?

Liečba FMF je jednoduchá, lacná a nemá závažné nežiaduce účinky. V súčasnosti je kolchicín jediným liekom používaným v liečbe FMF. Po stanovení diagnózy dieťa musí užívať kolchicín celý život. Ak sa užíva správne, záchvaty vymiznú asi u 60% pacientov, čiastočne ustúpia asi u 30%. V 5-10% prípadov je liečba neúčinná.

Liečba kolchicínom nielenže kontroluje záchvaty, ale znižuje aj riziko vzniku amyloidózy. Je preto veľmi dôležité dôkladne poučiť pacienta a jeho rodinu o nutnosti správneho celoživotného užívania správnej dávky lieku. Dodržiavanie liečby je životne dôležité, rodičia nesmú upravovať dávku lieku bez konzultácie s lekárom. Pri dodržiavaní liečby môže dieťa viesť normálny život a choroba neovplyvní dĺžku života.

Dávka kolchicínu sa počas záchvatu nemá zvyšovať, pretože zvýšenie nie je účinné. Dôležité je zabrániť vzniku záchvatu. Nie sú známe závažné liekové interakcie pri liečbe kolchicínom.

Existuje niekoľko výskumných prác o liečbe inými prostriedkami ako je interferón gama, anti-TNF prípravky a talidomid. Zatiaľ nie je dostatok údajov o účinnosti a bezpečnosti tejto liečby.

Aké sú nežiaduce účinky liečby?

Pre rodičov dieťaťa nie je ľahké prijať skutočnosť, že ich dieťa bude celý život užívať lieky. Zvyčajne sa boja nežiaducich účinkov kolchicínu. Je to však bezpečný liek, ktorý má len mierne nežiaduce príznaky, ktoré zvyčajne ustupujú po znížení dávky. Najčastejším nežiaducim príznakom je hnačka.

Niektoré deti netolerujú predpísanú dávku, kvôli častým vodnatým stoliciam. V takých prípadoch sa dávka kolchicínu znižuje až do vymiznutia hnačiek, a potom sa veľmi pomaly zvyšuje na potrebnú dávku.

K ďalším nežiaducim účinkom patrí nevoľnosť, vracanie a bolesti brucha. Vzácne spôsobuje kolchicín svalovú slabosť. Niekedy môže klesnúť počet krvných buniek (červených a bielych krviniek a krvných doštičiek), ale pri znížení dávky sa nález upraví.

Veľmi vzácne sa pri užívaní liečebných dávok kolchicínu zníži počet spermií. Ženy nemusia prerušiť liečbu kolchicínom v tehotnosti ani pri dojčení.

Ako dlho by mala trvať liečba?

Liečba je celoživotná.

Čo alternatívna alebo doplnková liečba?

Takáto liečba neexistuje.

Aké pravidelné kontroly sú potrebné?

Deti liečené kolchicínom by mali mať 2x ročne vyšetrenú krv a moč.

Ako dlho choroba trvá?

FMF je celoživotná choroba.

Aká je dlhodobá prognóza choroby?

Pri správnej celoživotnej liečbe kolchicínom vedú deti s FMF normálny život. Ak sa diagnóza oneskorí, alebo pacient nedodržiava liečbu, zvyšuje sa riziko vzniku amyloidózy, ktorá zhoršuje prognózu pacienta. Deti s amyloidózou niekedy potrebujú transplantáciu obličky.

Zaostávanie v raste nie je pri FMF závažným problémom. U niektorých detí sa pubertálny rast obnoví iba pri liečbe kolchicínom.

Je možné úplné uzdravenie?

Nie, nie je, pretože FMF je genetická choroba. Celoživotná liečba kolchicínom však umožňuje deťom žiť normálny život, bez obmedzení a bez rizika vzniku amyloidózy.

Ako je ovplyvnený každodenný život?

Dieťa a rodina sa pred stanovením diagnózy musia vyrovnávať so závažnými problémami. Dieťa je často hospitalizované pre silné bolesti brucha, hrudníka alebo kĺbov. Niektoré deti sú zbytočne operované. Po stanovení diagnózy môže dieťa i jeho rodina viesť takmer normálny život. Niektoré rodiny aj zabudnú na to, že dieťa má FMF, čo však môžu viesť k nedodržiavaniu liečby. Je nebezpečné, ak pacient neužíva kolchicín.

Problémom môže byť psychologická ťarcha celoživotnej liečby. Užitočné v jej prekonaní sú vzdelávacie programy pre rodičov a pacientov.

Čo škola?

Časté záchvaty môžu narúšať školskú dochádzku. Liečba kolchicínom tento problém odstráni.

Učiteľia by mali byť informovaný o chorobe a o tom, čo robiť ak záchvat začne v škole.

Čo šport?

Pacienti liečení kolchicínom môžu vykonávať ľubovoľný šport. Jediným problémom môže byť dlhodobý zápal kíbov, ktorý môže spôsobiť obmedzenie pohyblivosti postihnutých kíbov.

Čo diéta?

Nie je potrebná žiadna diéta.

Môže podnebie ovplyvniť priebeh choroby?

Nie, nemôže.

Môže byť dieťa očkované?

Áno, dieťa môže byť očkované.

Čo sexuálny život, tehotenstvo, antikoncepcia?

Pacienti s FMF majú problémy s plodnosťou pred začatím liečby kolchicínom, ale pri liečbe tento problém vymizne. Liek je možné užívať aj v tehotnosti.