



## **Pomanjkanje mevalonske kinaze (ali Hiper IgD sindrom)**

### **Kaj je to?**

Pomanjkanje (deficienca) mevalonske kinaze (angl. Mevalonate kinase Deficiency- MKD) je genetska bolezen. Vzrok bolezni je prirojena napaka v kemijskih procesih v telesu. Bolniki imajo ponavljajoče napade vročine, ki jih spremljajo še drugi simptomi in znaki - boleče zatekanje vratnih bezgavk, kožni izpuščaji, glavobol, vneta grla, razjede v ustih, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, bolečina v sklepih in zatekanje sklepov. Redko je bolezen tako huda, da imajo lahko posamezni bolniki v obdobju dojenčka življenjsko nevarne vročinske napade, zaostajajo v razvoju, imajo prizadet vid in okvare ledvic. Pri številnih bolnikih je v krvi zvišan imunoglobulin D (IgD) zato so to bolezen poimenovali tudi » Hiper IgD periodični vročinski sindrom«.

### **Kako pogosta je ta bolezen?**

Bolezen lahko prizadene posameznike iz vseh etničnih skupin. Bolj pogosto kot pri drugih narodih se pojavlja pri Nizozemcih, vendar je tudi na Nizozemskem redka. Vročinski napadi se pri večini bolnikov začnejo pred šestim letom starosti, običajno že v obdobju dojenčka. Pomanjkanje mevalonske kinaze je enako pogosto pri dečkih in deklicah.

### **Kaj je vzrok bolezni?**

Pomanjkanje mevalonske kinaze je genetska bolezen. Vzrok je mutacija v genu, imenovanem MVK, ki nosi zapis za encim mevalonsko kinazo. Mevalonska kinaza omogoča kemično reakcijo, ki je potrebna za normalno delovanje organizma. Sodeluje pri pretvorbi mevalonske kisline v fosfomevalonsko kislino. Pri bolnikih sta obe kopiji MVK gena poškodovani zato encim mevalonska kinaza ni dovolj aktiven. Posledica je kopičenje mevalonske kisline, ki se izloča v urin. Najbolj značilen klinični znak so ponavljajoči vročinski napadi. Kako huda je bolezen je odvisno od stopnje okvare MVK gena. Pri hujši napaki v genu je bolezen težja. Čeprav gre v osnovi za gensko napako lahko vročinski napad sprožijo tudi cepljenja, virusne okužbe, poškodbe ali čustveni stres.

### **Ali je bolezen dedna?**

MKD je dedna avtosomno recesivna bolezen. MKD se torej pojavi v primeru, ko sta oba gena (enega podedujemo od matere in enega od očeta) okvarjena. V tem primeru sta oba starša le prenašalca (prenašalec ima le en okvarjen gen in nima bolezni), a nista bolnika. Za tak par je verjetnost, da bo njun potomec zbolel za to boleznijo 1:4.

### **Zakaj je moj otrok dobil to bolezen? Ali lahko bolezen preprečimo?**

Otrok ima to bolezen, ker ima mutacijo v obeh kopijah gena, ki nosita zapis za encim mevalonsko kinazo. Bolezni ne moremo preprečiti. V družinah z večjim številom obolelih je možno opraviti prenatalno genetsko testiranje.

### **Ali je bolezen nalezljiva?**

Ne, bolezen ni nalezljiva.

### **Kakšni so glavni simptomi?**

Glavni simptom je povišana telesna temperatura. Vročinski napad se pogosto začne z mrzlico. Telesna temperatura je povišana 3-6 dni in se ponavlja v nerednih intervalih (tednih do mesecih). V vročinski epizodi ima lahko bolnik še številne druge simptome in znake kot so boleče zatekanje bezgavk, kožni izpuščaji, glavobol, vneto grlo, razjede v ustih, bolečino v trebuhu, bruhanje, drisko, bolečino v sklepih in zatekanje sklepov. Redko je bolezen tako težka, da imajo lahko bolniki v obdobju dojenčka življenjsko nevarne vročinske napade, zaostajajo v razvoju, imajo prizadet vid in okvare ledvic.

### **Ali bolezen poteka enako pri vseh otrocih?**

Ne, potek se lahko razlikuje. Vrsta, trajanje in intenzivnost napadov se lahko spreminjajo tudi pri istem otroku.

### **Ali bolezen pri otrocih poteka drugače kot pri odraslih?**

Število in intenzivnost vročinskih napadov se s starostjo zmanjšuje vendar pa bolezen pri veliki večini bolnikov ostane prisotna vse življenje. Pri nekaterih odraslih se lahko razvije kasen zaplet bolezn - amiloidoza, ki je posledica odlaganja patološke beljakovine, amiloida, v različne organe. Posledica je prizadetost organov.

### **Kako postavimo diagnozo bolezn?**

Diagnozo lahko postavimo na dva načina - s kemijsko ali genetsko analizo.

S kemijsko metodo se lahko določi količino mevalonske kisline v urinu. Pri bolnikih s MKD je količina mevalonske kisline v urinu zelo povišana. Specializirani laboratoriji lahko merijo tudi aktivnost encima mevalonske kinaze v krvi ali v kožnih celicah.

Za genetsko testiranje bolniku odvzamemo kri in izoliramo genetski material deoksiribonukleisko kislino (DNK) ter nato iščemo mutacije v genu za MVK.

Merjenje koncentracije IgD v serumu je le dopolnilna metoda pri diagnostiki. Samo na osnovi povečane vrednosti IgD v serumu diagnoze MKD ne moremo postaviti.

### **Katere preiskave so potrebne?**

a) krvni testi: pomembno prispevajo pri postavitvi diagnoze. Med vročinskim napadom določamo sedimentacijo eritrocitov (ESR), C-reaktivni protein (CRP), serumski amiloid-A-protein (SAA), hemogram in fibrinogen, ki so povišani in kažejo stopnjo vnetja.

Preiskave ponovimo, ko vročinski napad mine in ko otrok nima več simptomov in znakov bolezn. Izven vročinskega napada so rezultati testov spet normalni ali skoraj normalni.

b) urin: v urinskem vzorcu določamo prisotnost beljakovin in rdečih krvničk. V vročinskih napadih so lahko prisotne prehodne spremembe. Bolniki, pri katerih se je razvila amiloidoza, imajo konstantno povišane vrednosti beljakovin v urinu.

### **Ali lahko bolezen pozdravimo?**

Bolezni ne moremo pozdraviti. Zaenkrat dokazano uspešna terapija za nadzor bolezn ne obstaja.

### **Kakšno je zdravljenje?**

Za zdravljenje uporabljamo nesteroidna protivnetna zdravila (npr. indometacin), kortikosteroide (npr. prednizolon), statine (npr. simvastatin) in tudi biološka zdravila (npr. etanercept (Enbrel®) ali anakinra (Kineret®)). Nobeno od teh zdravil ni učinkovito pri vseh bolnikih, ampak pomagajo vsaj nekaterim bolnikom. Zadostnih dokazov o njihovi učinkovitosti in varnosti za enkrat še ni na voljo.

### **Kakšni so stranski učinki zdravljenja?**

Stranski učinki so odvisni od zdravila, ki se uporablja. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzročijo glavobole, razjedo na želodcu in okvaro ledvic, kortikosteroidi in biološka zdravila pa povečujejo dovzetnost za okužbe. Kortikosteroidi lahko povzročijo tudi vrsto drugih neželenih učinkov.

### **Kako dolgo traja zdravljenje?**

Trenutno ni na voljo podatkov, ki bi podpirali doživljenjsko terapijo. Ker se stanje z leti izboljšuje lahko pri bolnikih, ki ne kažejo znakov bolezni, zdravljenje poskusno prekinemo.

### **Kaj pa alternativno/ komplementarno zdravljenje?**

Trenutno ni objavljenih podatkov o učinkovitih komplementarnih metodah.

### **Kako pogosto je potrebno slediti laboratorijske izvide?**

Kontrola krvnih izvidov in urina je pri otrocih, ki prejemajo zdravila, potrebna vsaj dvakrat letno.

### **Kako dolgo traja bolezen?**

Bolezen traja celo življenje. Z leti so simptomi in znaki bolezni milejši.

### **Kakšna je dolgoročna prognoza bolezni?**

Čeprav bolezen traja celo življenje se zelo redko razvijejo poškodbe organov, največkrat okvara ledvic, kot posledica amiloidoze. Zelo redko se pojavijo zaostalost v duševnem razvoju in nočna slepota.

### **Ali je možna popolna ozdravitev?**

Ne, ker gre za genetsko bolezen.

### **Vsakodnevno življenje**

#### **Kako bolezen vpliva na vsakodnevno življenje otroka in družine?**

Pogosti napadi lahko prekinejo normalno družinsko življenje in vplivajo na delo staršev in bolnika. Pogosto je pravilna diagnoza postavljena s precejšnjo zamudo, kar lahko povzroči dodatno zaskrbljenost staršev in včasih nepotrebne medicinske posege.

#### **Kaj pa šola?**

Pogosti napadi povzročijo večji izostanek iz šole. Z učinkovito terapijo se lahko ta problem zmanjša. Učitelji morajo biti seznanjeni s boleznijo in morajo vedeti, kaj je treba narediti v primeru, če se napad začne v šoli.

#### **Kaj pa športna aktivnost?**

Pri športu ni posebnih omejitev. Izostanki na treningih in tekmah lahko otežijo sodelovanje v skupinskih športih.

#### **Kaj pa dieta?**

Ni specifične diete.

#### **Lahko klima vpliva na bolezen?**

Ne.

#### **Je lahko otrok cepljen proti nalezljivim boleznim?**

Da, cepljenje se svetuje, čeprav je možno, da sproži vročinski napad.

**Kaj pa spolno življenje, nosečnost in kontracepcija?**

Pacienti imajo lahko normalne spolne odnose in svoje otroke. Med nosečnostjo se število napadov običajno zmanjša. Verjetnost, da se bolnik poroči s partnerjem, ki je ravno tako prenašalec okvarjenega MVK gena, je zelo majhna, razen kadar partner prihaja iz iste razširjene družine kot sam bolnik. Če partner ni prenašalec okvarjenega gena MVK, potem otroci te bolezni ne morejo dobiti.