



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER

Hvad er det?

Familiær middelhavsfeber (FMF) er en genetisk (arvelig) sygdom, der viser sig ved tilbagevendende anfald af feber, ledsmerter og mavesmerter og/eller brystmerter og/eller hævede og smertefulde led.

Sygdommen ses specielt hos folkeslag fra middelhavsområdet og Mellemøsten, dvs. jøder (Sephardic), tyrkere, arabere og armenere.

Hvor hyppig er den?

Hyppigheden af denne sygdom i folkeslag med høj risiko er omkring 1-3:1000. Den er sjælden i andre dele af verden. Efter man har fundet genet, finder man den nu hyppigere blandt folkeslag, hvor man før kun sjældent fandt den, såsom hos italienere, grækere og amerikanere. Hos omkring 90% starter FMF-anfaldene før 20-års alderen. Hos mere end halvdelen starter den før 10-årsalderen. Den ses lidt hyppigere hos drenge end hos piger (13:10).

Hvad skyldes sygdommen?

FMF er en genetisk sygdom. Det ansvarlige gen har fået navnet MEFV-genet (Mediterranean fever). Dette gen koder for et protein der spiller en rolle i nedregulationen af inflammation. Hvis dette gen har en mutation, som ved FMF vil regulationen af immunapparatet (inflammationen) være påvirket og pt. får feberanfald.

Forskning inden for området går på hvilke andre gener, der er involveret og vedr. behandlingen af sygdommen.

Er den arvelig?

Ja, det er en arvelig autosomal recessiv sygdom. Det betyder at den ikke er kønsbunden, og for at få sygdommen skal man arve anlægget både fra faderen og moderen, dvs. have to muterede kopier. Hvis man kun har én mutation er man bærer af sygdommen, det vil sige begge forældre er bærere og kan få børn der er bærere. Hvis begge forældre er bærere vil der være 25% risiko for hvert barn for at få FMF. I en stor familie vil man se at der kan være en anden søskende eller en fjernere slægtning, der har FMF. Hvis den ene forældre har FMF og den anden er bærer vil der derimod være 50% risiko for at barnet får sygdommen.

Hvorfor har barnet fået denne sygdom? Kan den forebygges?

Barnet har fået sygdommen pga. MEFV-genet. Risikoen for sygdommen er øget ved ægteskab mellem beslægtede, idet risikoen for at begge forældre er bærere af sygdommen herved er større. Omkring ¼ af FMF-patienterne stammer fra den samme familie. Derfor bør personer som hører til højrisiko-folkeslag opmuntres til ikke at finde beslægtet ægtefælle.

Er det smitsomt?

Nej, det er det ikke.

Hvad er symptomerne?

Symptomerne på denne sygdom er tilbagevendende feber ledsaget af mavesmerter, brystsmarter eller ledsmerter. Mavesmerterne er de mest almindelige, de ses hos 90% af patienterne. Anfald med brystsmarter ses hos 20-40% og ledsmerter hos 50-60% af patienterne.

Specielt børn har anfald med tilbagevendende mavesmerter og feber. Andre patienter får forskellige anfaldstyper, nogle gange i kombination med feber og mavesmerter, andre gange bryst- eller ledsmerter.

Anfaldene går i ro af sig selv, varer sædvanligvis mellem 1-4 døgn. Ind imellem anfaldene har patienterne det fuldstændig godt. Under anfaldene kan smerterne være så pinefulde, at patienten søger læge. Nogen gange vil voldsomme mavesmerter kunne ligne blindtarmsbetændelse, hvorfor patienten helt unødvendigt får fjernet blindtarmen. Andre gange er mavesmerterne hos den samme patient kun beskedne. Under smerteanfaldene vil barnet ofte være forstoppet, men det svinder, når smerterne svinder.

Feberanfaldene kan hos det samme barn svinge fra at være meget høj feber til kun let forhøjet. Brystsmarterne oftest kun i den ene side. De kan være så voldsomme at patienten næsten ikke kan få vejret, de svinder oftest i løbet af nogle dage. Ledsmerterne er oftest kun i et enkelt led, hyppigst i ankel- eller knæled. Leddene kan være så hævede og smertefulde, at barnet ikke kan gå. Hos omkring 1/3 af patienter kan der komme et rødt udslæt over det påvirkede led. Ledsmerterne kan vare længere end de andre anfald og først forsvinde efter fire dage til to uger. Hos nogle børn er ledsmerterne så dominerende, at de bliver opfattet som gigtfeber eller børneleddegigt.

Hos omkring 5-10% vil ledsmerterne blive kroniske med blivende forandringer. Der findes et karakteristisk udslæt ved FMF, der kaldes erysipelas-lignende erythem. Det ses specielt på ben og over led.

Blandt de sjældneste anfald er tilbagevendende pericarditis (inflammation af hjertehinden), myositis (muskelinflammation), meningitis (inflammation af hjernebinder) og orchitis (inflammation af testikler). Bindevævssygdomme der påvirker blodkar (vasculitis) ses hyppigere blandt børn med FMF, f.eks. Schoenlein-Henoch's purpura og polyarthritis nodosa (se disse).

Den alvorligste komplikation ved FMF er, at den ubehandlet fører til udvikling af amyloidose. Amyloid er et specielt protein, der aflejres i visse organer som nyrer, tarme, hud og hjerte og medfører et langsomt tab af funktion, specielt af nyrerne. Det ses ikke kun ved FMF, det kan være en komplikation til andre kroniske bindevævssygdomme, som ikke er velbehandlede, ex leddegigt, men også efter tuberkulose. Fund af amyloid i nyrer og tarme kan være et led i diagnosticeringen af sygdommen. Denne komplikation undgås ved behandling med colchicin, se behandling.

Er sygdommen den samme hos alle børn?

Den er ikke det samme hos alle børn og anfaldstyperne, deres varighed og sværhedsgrad kan også være forskellig fra det ene anfald til det næste hos det samme barn.

Er sygdomme hos børn forskellig fra sygdommen hos voksne?

Generelt vil FMF hos børn ligne det, man ser hos voksne. Men der er dog en tendens til at børn hyppigere har ledsymptomer og muskelsymptomer og som de bliver ældre, svinder denne tendens. Orchitis ses hyppigere hos unge drenge end hos voksne mænd. Alderen, hvor FMF starter er vigtig. Risikoen for amyloidose er højere blandt ubehandlede patienter med tidlig sygdomsstart.

Hvordan stilles diagnosen?

Tilbagevendende feber kan have mange forskellige årsager. Mistanken til FMF fås hvis

- a. Barnets etniske baggrund er middelhavsområdet.
- b. Slægtninge med tilsvarende symptomer eller nyresygdom.
- c. Barnet har haft mindst tre feberanfald. Barnet der mistænkes for FMF følges tæt med blodprøvekontrol, der under anfald vil være abnorme og blive normale efter anfald, lægeundersøgelse under anfald (se blodtests). Genetisk analyse: inden for de senere år er genetisk analyse af de kendte FMF-mutationer blevet mulig. Diagnosen FMF bekræftes hvis patienten har to mutationer, en fra hver forældre. Men disse mutationer findes kun hos omkring 70-80% af forældrene med FMF. Det betyder således at der er patienter med FMF der ikke har nogen af disse mutationer, hvorfor FMF også kan være en klinisk diagnose, der kan retfærdiggøre behandlingsforsøg med
- d. Effekt af colchicinbehandling. Hvis FMF diagnosen er meget sandsynlig, gives colchicin i omkring seks måneder for at vurdere effekt. Hvis patienten har FMF vil anfaldene enten helt forsvinde, eller antal, sværhedsgraden og varigheden af anfaldene vil blive markant nedsat.
- e. Hvis diagnosen FMF stilles, vil patienten skulle på livslang colchicin behandling. Pga. sygdommens art vil FMF-patienter kunne have behov for at kontrolleres hos forskellige specialister, som børnelæger, børnereumatologer, nyrespecialister etc. Mange andre sygdomme kan have tilbagevendende feber, mavesmerter og ledsymptomer. Mange af disse er ligeledes genetiske. For at nævne nogle få: HIDS, TRAPS, PFAPA, Behcet's syndrom, etc.

Hvad betyder testene?

a) blodtests:

Laboratorieprøver er vigtige i diagnosticeringen af FMF. Blodprøver som sænkning (SR), CRP, antal blodlegemer etc. giver et billede af omfanget af inflammationen og er typisk forhøjet under anfald og falder derefter mod normalt niveau, men således, at hos en 1/3 af patienterne vil de have fuldstændig normale blodprøver ind imellem anfaldene, men hos de

Øvrige vil de nok falde, men ikke blive helt normale. Som nævnt tidligere er det også nødvendigt med blodprøver til undersøgelse for MEFV-genet. Når behandlingen med colchicin er startet, er der behov for blodprøver, der sikrer mod bivirkninger fra medicinen, og vejleder i behovet for medicin.

b)

urinundersøgelser er nødvendige for at vurdere mulighed for nyrepåvirkning, idet hvis nyren begynder at udskille æggehvide, kan det være et tegn på begyndende amyloidose.

Der kan herefter blive behov for

c) biopsi fra tyktarmsslimhinde, der er den mest simple måde at finde amyloidose på, i andre tilfælde nyrebiopsi.

Kan FMF blive behandlet/helbredt?

Ja, det kan behandles med livslang brug af colchicin. I virkeligheden gives denne behandling først og fremmest for at forebygge de tilbageværende anfald og forebygge udvikling af amyloidose. Hvis man ophører med medicinen vil der være risiko for udvikling af amyloidose.

Hvad er behandlingen?

Behandlingen af FMF er enkel, billig og uden større bivirkninger. Colchicin er det eneste lægemiddel der i dag anvendes i behandlingen af FMF. Når diagnosen er stillet, skal barnet fremover have livslang, medicinsk behandling. Hos behandlede patienter vil sygdomsanfaldene ophøre hos 60%, hos 30% vil de reduceres væsentligt, men ikke helt svinde. Hos mellem 5-10% er colchicin fundet at være uden effekt. Behandlingen skal ikke kun mindske feberanfaldene, men i særdeleshed fjerne risikoen for amyloidose. Det er derfor meget vigtigt at tage den ordinerede medicin hver dag. I dette tilfælde vil barnet kunne leve et normalt liv med normal livslængde. Dosis må **ikke** ændres uden kontakt med læger. Det hjælper ikke at øge dosis under et feberanfald. Colchicinbehandlingen er den forebyggende behandling mod anfald. Der er ikke umiddelbart grund til at være bekymret for at give anden medicin sammen med colchicin, hvis det er nødvendigt. Der er få studier, der har undersøgt om der er mulighed for anden medicinsk behandling som eksempelvis interferon-gamma, anti-TNF og thalidomidbehandling. Men der er endnu ikke tilstrækkelige data til at kunne sige noget om mulig effekt af disse præparater.

Hvad er bivirkningerne til behandlingen?

Det er ikke nemt hverken for barnet eller forældrene at skulle acceptere at medicin skal gives resten af livet. Det kan opstå bekymringer omkring mulige bivirkninger til colchicin. Sædvanligvis vil de bivirkninger der optræder svinde på dosisreduktion. De mest almindelige bivirkninger er diare, nogle børn må have reduceret dosis pga. hyppige vandige afføringer. Hos disse børn vil man når afføringen bliver normal igen, langsomt øge dosis til det nødvendige. Andre bivirkninger er kvalme,

opkastninger, mavekrampe, sjældent kan der komme muskelsvaghed, der kan ses påvirkning af knoglemarven med fald i røde og hvide blodlegemer og blodplader, det nødvendiggør dosisreduktion. Meget sjældent kan colchicin forårsage nedsat mængde af sperm. Man anbefaler generelt ikke gravide kvinder til at ophøre med colchicin behandling, heller ikke ved amning.

Hvor lang tid skal behandlingen vare?

Det er en livslang forebyggende behandling.

Hvad med alternativ behandling?

Der er ikke nogen sådan.

Hvilke slags kontroller er nødvendige?

Børn i behandling bør have undersøgt blod og urin ca. hver 3. måned.

Hvor lang tid varer sygdommen?

Det er en livslang sygdom.

Hvad er prognosen ved sygdommen?

Hvis man behandler korrekt med livslang colchicin behandling vil børn med FMF leve et helt normalt liv. Derimod, hvis diagnosen stilles sent eller der er behandlingssvigt, er der risiko for at udvikle amyloidose, en komplikation der forbundet med en dårlig prognose. Børn, der udvikler amyloidose kan risikere svær nyrepåvirkning som nødvendiggør nyretransplantation. Der er sædvanligvis ingen vækstproblemer med FMF. Hvis ikke colchicin er startet inden puberteten kan denne blive forsinket men siden indhentes.

Er det muligt at blive fuldstændig rask?

Nej, det er en arvelig sygdom, men med livslang behandling med colchicin kan patienter leve et helt normalt liv uden restriktioner og uden risiko for at udvikle amyloidose.

Dagligdagen

Hvordan vil sygdommen påvirke barnet og dets familie?

Inden diagnosen stilles vil familien ofte have erfaret store problemer. De har ofte haft barnet på sygehuset og til lægen pga. feber, mave-, bryst, eller ledsmerter. Nogle børn kan have fået unødvendig kirurgi. Efter diagnosen er stillet vil barnet og forældrene kunne leve et næsten normalt liv. Nogle kan måske endda glemme at barnet har FMF. Det kan være risikabelt, da man så glemmer at tage medicinen. Det største problem vil ofte være den psykologiske byrde ved en livslang behandling. Det må man prøve at imødekomme ved undervisning og vejledning af patient og forældre.

Hvad med skole?

Hos det behandlede barn er der sædvanligvis ingen problemer. Men barnet med mange feberanfald vil have mange skoleforsømmelser. Skolelæreren bør informeres om sygdommen.

Hvad med sport?

Patienter med FMF som modtager colchicin behandling kan dyrke en hvilken som helst sport de ønsker. Det eneste problem kan være, hvis der pga. ledpåvirkning er nedsat bevægelighed.

Hvad med diæt?

Der er ikke nogen forslag til diæt men blot almindelig sund varieret kost.

Kan klima påvirke sygdomsforløbet?

Nej, det kan det ikke.

Kan barnet blive vaccineret?

Barnet kan følge normalt vaccinationsprogram.

Hvad med seksualliv, graviditet og fødsel?

Ubehandlede patienter kan have fertilitetsproblemer. Behandlede sjældent. Behandlingen skal tages under graviditeten.