



https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BE_FM/intro

Familiaire Mediterrane Koorts

Versie 2016

1. WAT IS FMF

1.1 Wat is het?

Familiale mediterrane koorts (FMF) is een genetisch overdraagbare aandoening. Patiënten lijden aan terugkerende koortsaanvallen die gepaard gaan met buik-, borst- of gewrichtspijn en zwellingen. Deze aandoening komt vooral voor bij personen afkomstig uit het gebied rond de Middellandse Zee en het Midden-Oosten, in het bijzonder bij Joden (vooral bij Sefardische), Turken, Arabieren en Armeniërs.

1.2 Hoe vaak komt het voor?

Bij bevolkingen met een hoog risico komt de aandoening bij ongeveer 1-3 op de 1.000 personen voor. Het is zeldzamer in andere etnische groepen. Sinds het verantwoordelijke gen ontdekt is, wordt het vaker gediagnosticeerd, zelfs in bevolkingsgroepen waarvan gedacht werd dat het heel zelden voorkwam zoals Italianen, Grieken en Amerikanen. FMF-aanvallen beginnen bij ongeveer 90% van de patiënten vóór het twintigste levensjaar. Bij meer dan de helft van de patiënten begint de ziekte in de eerste tien levensjaren. Jongens hebben het net iets vaker dan meisjes (1.3:1).

1.3 Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

FMF is een genetische ziekte. Het verantwoordelijke gen wordt het MEFV-gen genoemd en het betreft een eiwit dat een rol speelt bij de natuurlijke afweerreactie. Als dit gen gemuteerd is, zoals bij FMF, werkt het eiwit niet goed en krijgen de patiënten koortsaanvallen.

1.4 Is het erfelijk?

Het wordt meestal overgeërfd als een autosomale recessieve aandoening, wat betekent dat de ouders gewoonlijk geen symptomen hebben van de aandoening. Dit type overdracht betekent dat bij een persoon met FMF beide exemplaren van het MEFV-gen gemuteerd zijn (één van de moeder en één van de vader); beide ouders zijn dus dragers (een drager heeft slechts één gemuteerd exemplaar en niet de aandoening.). Als de ziekte aanwezig is in de familie is het waarschijnlijk dat het om een broertje/zusje, nichtje/neefje, oom of een ver familielid gaat. Als één ouder echter FMF heeft en de andere is drager, zoals gezien wordt bij een klein deel van de gevallen, dan hebben ze een kans van 50% dat hun kind de ziekte zal krijgen. Bij een minderheid van de patiënten blijkt één of zelfs beide exemplaren van het gen normaal.

1.5 Waarom heeft mijn kind deze aandoening? Kan het voorkomen worden?

Uw kind heeft de aandoening, omdat het geboren is met mutaties in de genen die FMF veroorzaken.

1.6 Is het besmettelijk?

Nee, dat is het niet.

1.7 Wat zijn de belangrijkste symptomen?

De belangrijkste symptomen van de aandoening zijn terugkerende koorts die gepaard gaat met buik-, borst- of gewrichtspijn.

Buikpijnaanvallen komen het vaakst voor en worden bij ongeveer 90% van de patiënten gezien. Aanvallen met pijn op de borst komen bij 20-40% van patiënten voor en gewrichtspijn bij 50-60%.

Vaak klagen kinderen over een bepaald type aanval, zoals terugkerende buikpijn en koorts. Maar sommige kinderen ervaren verschillende soorten aanvallen, van één type of van een combinatie van meerdere types per keer.

Deze aanvallen gaan vanzelf over (wat betekent dat ze overgaan

zonder behandeling) en duren één tot vier dagen. De patiënten herstellen volledig na een aanval en voelen zich tussen de aanvallen door goed. Sommige aanvallen kunnen zo pijnlijk zijn dat de patiënt of familie medische hulp zoekt. Ernstige buikpijnaanvallen kunnen lijken op een acute blindedarmontsteking (appendicitis), waardoor sommige patiënten een onnodige blindedarmoperatie ondergaan. Sommige aanvallen kunnen, zelfs bij dezelfde patiënt, zo mild zijn dat ze verward worden met gewone buikpijn. Dit is een van de redenen waarom het zo moeilijk is om FMF-patiënten te herkennen. Tijdens de fase met buikpijn heeft het kind last van constipatie, maar als de pijn minder wordt, wordt ook de ontlasting weer zachter. Het kind kan zeer hoge koorts hebben tijdens de ene aanval en slechts een beetje verhoging bij de andere aanval. De pijn op de borst treft vaak slechts één zijde en het kan zo ernstig zijn dat de patiënt niet diep genoeg adem kan halen. Het gaat binnen enkele dagen over. Vaak is één gewricht per keer aangetast (monoartritis). Het komt vaak voor bij de enkel of een knie. Het kan zo opgezwollen en pijnlijk zijn dat het kind niet kan lopen. Ongeveer een derde van de patiënten heeft rode huiduitslag op het ontstoken gewricht. De gewrichtspijn kan iets langer aanhouden dan de andere vormen van aanvallen en het kan vier dagen tot twee weken duren voordat de pijn helemaal weg is. Bij sommige kinderen kan het enige symptoom van de ziekte terugkerende gewrichtspijn met zwellingen zijn, wat foutief als acute reumatische koorts of juveniele idiopathische artritis gediagnosticeerd wordt. Bij ongeveer 5-10% van de gevallen wordt de gewrichtsaandoening chronisch en kan het tot beschadiging van het gewricht leiden. In sommige gevallen wordt de voor FMF karakteristieke huiduitslag, erysipelasachtig erytheem genaamd, gezien, wat vaak voorkomt op de onderste ledematen en gewrichten. Sommige kinderen klagen over pijn aan de benen. Zeldzamere vormen van aanvallen zijn terugkerende pericarditis (ontsteking aan het hartzakje), myositis (spierontsteking), meningitis (ontsteking van het vlies rondom de hersenen en het ruggenmerg) en periorchitis (ontsteking rondom de testikels).

1.8 Wat zijn de mogelijke complicaties?

Enkele andere aandoeningen die worden gekenmerkt door bloedvatontsteking (vasculitis), zoals Henoch-Schönlein purpura en

polyarteritis nodosa worden vaker gezien bij kinderen met FMF. De meest ernstige complicatie van FMF is het ontstaan van amyloïdose bij gevallen die niet behandeld worden. Amyloïd is een speciaal eiwit dat in bepaalde organen, zoals de nieren, darmen, huid en het hart neerslaat en geleidelijk een functievermindering veroorzaakt, vooral in de nieren. Het is niet specifiek voor FMF en kan een complicatie zijn van andere chronische aandoeningen die niet goed behandeld zijn. Eiwitten in de urine kan de sleutel zijn voor de diagnose. Het vinden van amyloïd in de darmen of nieren bevestigt de diagnose. Kinderen die een juiste dosis colchicine (zie behandeling met geneesmiddelen) krijgen, lopen geen risico op deze levensbedreigende complicatie.

1.9 Verloopt de ziekte bij ieder kind op dezelfde manier?

De ziekte verloopt niet bij ieder kind gelijk. Verder kunnen het soort, de duur en de ernst van de aanvallen iedere keer verschillen, zelfs bij hetzelfde kind.

1.10 Is de ziekte bij kinderen anders dan bij volwassenen?

Over het algemeen lijkt de FMF bij kinderen op de FMF die gezien wordt bij volwassenen. Sommige kenmerken van de aandoening, zoals artritis (gewrichtsontsteking) en myositis komen vaker voor tijdens de kinderjaren. Naar mate de patiënt ouder wordt, neemt de frequentie van de aanvallen vaak af. Periorchitis wordt vaker gezien bij kleine jongens dan bij volwassen mannen. Het risico op amyloïdose is hoger onder onbehandelde patiënten, bij wie de ziekte op jonge leeftijd gestart is.

2. DIAGNOSE EN BEHANDELING

2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?

Over het algemeen wordt de volgende aanpak gehanteerd:

Klinische verdenking: FMF kan pas in overweging genomen worden, nadat een kind minimaal drie aanvallen gehad heeft. Een gedetailleerde voorgeschiedenis van de etnische achtergrond moet nagegaan worden, net als familieleden met gelijkaardige klachten of nierinsufficiëntie.

De ouders moet gevraagd worden een gedetailleerde beschrijving te geven van de eerdere aanvallen.

Follow-up: een kind waarbij een verdenking op FMF bestaat, moet nauwkeurig geobserveerd worden voordat er een definitieve diagnose gesteld kan worden. Tijdens deze follow-up periode moet een patiënt, indien mogelijk, gezien worden tijdens een aanval, voor een uitgebreid lichamelijk onderzoek en bloedonderzoeken om de aanwezigheid van ontsteking te beoordelen. Over het algemeen zijn al deze onderzoeken positief tijdens een aanval en worden ze normaal of bijna normaal nadat de aanval voorbij is. Er zijn classificatiecriteria opgesteld die helpen FMF te herkennen. Het is om verschillende redenen niet altijd mogelijk om een kind te zien tijdens een aanval. Daarom kan de ouders gevraagd worden om een dagboek bij te houden en te beschrijven wat er gebeurt. Er kan ook gebruik gemaakt worden van een plaatselijk laboratorium voor bloedonderzoeken.

Reactie op behandeling met colchicine: kinderen met klinische en laboratoriumbevindingen die wijzen op de diagnose FMF, krijgen gedurende ongeveer zes maanden colchicine voorgeschreven waarna de symptomen opnieuw beoordeeld worden. In het geval van FMF nemen de aanvallen af in aantal, ernst en duur of verdwijnen ze helemaal.

Pas nadat de bovenstaande stappen doorlopen zijn, kan de patiënt de diagnose FMF krijgen en wordt er levenslang colchicine voorgeschreven. Aangezien FMF een aantal verschillende systemen in het lichaam aantast, kunnen er verschillende specialisten betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van FMF. Deze omvatten algemene kinderartsen, kinderreumatologen of algemeen reumatologen, nefrologen (nierspecialisten) en gastro-enterologen (specialisten van het maag-darm stelsel).

Genetische analyse: recentelijk is het mogelijk geworden om een genetische analyse uit te voeren om de aanwezigheid van mutaties vast te stellen waarvan gedacht wordt dat ze verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van FMF.

De klinische diagnose FMF wordt bevestigd als de patiënt twee gemuteerde genen heeft, één van elke ouder. De mutaties die tot nu toe beschreven zijn, worden bij 70-80% van de patiënten met FMF

gevonden. Dat betekent dat er ook patiënten met FMF zijn die één of zelfs geen mutatie hebben; daarom hangt de diagnose FMF nog steeds af van de klinische beoordeling. Het kan zijn dat een genetische analyse niet altijd in ieder behandelend centrum beschikbaar is.

Koorts en buikpijn zijn veel voorkomende klachten bij kinderen. Daarom is het soms niet eenvoudig om FMF te diagnosticeren, zelfs bij populaties met een hoog risico. Het kan een aantal jaren duren voordat het herkend wordt. Deze vertraging bij de diagnose moet beperkt worden vanwege het verhoogde risico op amyloïdose bij onbehandelde patiënten.

Er zijn nog een aantal ziekten met terugkerende koortsaanvallen, buik- en gewrichtspijn. Sommige van deze aandoeningen zijn ook genetisch en hebben een aantal klinische verschijnselen die overeenkomen; elke aandoening heeft echter onderscheidende kenmerken, zowel qua klinisch beeld als laboratoriumuitslagen.

2.2 Hoe belangrijk zijn de tests?

Bij het stellen van de diagnose FMF zijn laboratoriumonderzoeken van groot belang. Onderzoeken zoals de bezinkingsnelheid (ESR), CRP, volledig bloedbeeld en fibrinogeen zijn belangrijk tijdens een aanval (ten minste 24-48 uur na het begin van een aanval) om de mate van de ontsteking te beoordelen. Deze tests worden herhaald nadat het kind symptoomvrij is om te kijken of de resultaten normaal of bijna normaal zijn. Bij ongeveer een derde van de patiënten worden de uitslagen van deze testen weer normaal. Bij de overige twee derde nemen deze niveaus significant af, maar blijven ze boven de normale bovengrens. Er is ook een kleine hoeveelheid bloed nodig voor de genetische analyse. Kinderen die levenslang behandeld worden met colchicine moeten twee keer per jaar bloed- en urinemonsters inleveren ter controle.

Een urinemonster wordt ook getest op de aanwezigheid van eiwit en rode bloedcellen. Er kunnen tijdelijke veranderingen zijn tijdens de aanvallen, maar continu verhoogde niveaus van eiwitten kunnen duiden op amyloïdose. De arts kan dan een rectale of nierbiopsie uitvoeren. Bij een rectale biopsie wordt een heel klein stukje weefsel uit het rectum weggenomen; dit is zeer eenvoudig uit te voeren. Als er bij een rectale biopsie geen amyloïd gevonden wordt, is een nierbiopsie nodig om de diagnose te bevestigen. Voor een nierbiopsie moet het kind een nachtje

in het ziekenhuis blijven. De weefsels die verkregen worden bij de biopsie worden gekleurd en getest op ophopingen amyloïd.

2.3 Kan het behandeld of genezen worden?

FMF kan niet genezen worden, maar het kan behandeld worden met levenslang gebruik van colchicine. Op deze manier kunnen terugkerende aanvallen voorkomen worden of afnemen en kan amyloïdose voorkomen worden. Als de patiënt stopt met het nemen van het geneesmiddel komen de aanvallen terug en ontstaat het risico op amyloïdose.

2.4 Wat zijn de belangrijkste behandelingen?

De behandeling van FMF is eenvoudig, goedkoop en kent geen belangrijke bijwerkingen, zolang de juiste dosering wordt aangehouden. Op dit moment is een natuurlijk product, colchicine, het geneesmiddel van eerste keuze bij de profylactische behandeling van FMF. Nadat de diagnose gesteld is, moet het kind het geneesmiddel voor de rest van zijn/haar leven nemen. Als het goed genomen wordt, verdwijnen de aanvallen bij ongeveer 60% van de patiënten, een gedeeltelijke respons wordt bij 30% verkregen, bij 5-10% van de patiënten is het echter niet effectief.

Deze behandeling gaat niet alleen de aanvallen tegen, maar elimineert ook het risico op amyloïdose. Daarom is het van cruciaal belang dat de artsen herhaaldelijk blijven uitleggen aan de patiënt en de ouders hoe belangrijk het is om dit middel in de voorgeschreven dosis in te nemen. De therapietrouw is erg belangrijk. Als het goed ingesteld is, kan het kind een normaal leven leiden en heeft het een normale levensverwachting. De ouders mogen niet zonder overleg met de arts de dosis aanpassen.

De dosis colchicine mag niet verhoogd worden tijdens een reeds actieve aanval, aangezien een dergelijke verhoging geen effect heeft. Het belangrijkste is de aanvallen te voorkomen.

De biologische middelen worden gebruikt bij patiënten die resistent zijn voor colchicine.

2.5 Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de behandeling

met geneesmiddelen?

Het is niet makkelijk om te aanvaarden dat een kind voor altijd pillen moet slikken. De ouders zijn vaak bezorgd over de mogelijke bijwerkingen van colchicine. Het is echter een veilig middel met weinig bijwerkingen die vaak overgaan als de dosis verminderd wordt. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Sommige kinderen verdragen de voorgeschreven dosis niet vanwege waterige ontlasting. In dergelijke gevallen moet de dosis verlaagd worden, totdat het verdragen wordt en vervolgens met kleine stapjes weer verhoogd worden naar de geschikte dosering. Gedurende drie weken kan ook de lactose in het dieet verminderd worden om de maag-darmklachten te verhelpen.

Andere bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en buikkrampen. In zeldzame gevallen kan het voor spierzwakte zorgen. Het aantal perifere bloedcellen (witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes) kan tijdelijk afnemen, maar herstelt zich na het verlagen van de dosis.

2.6 Hoelang moet de therapie duren?

FMF vereist een levenslange preventieve behandeling.

2.7 Hoe zit het met onconventionele of aanvullende therapieën?

Er is geen aanvullende therapie bekend voor FMF.

2.8 Wat voor soort periodieke controles zijn nodig?

Kinderen die behandeld worden, moeten minimaal twee keer per jaar bloed- en urinetests ondergaan.

2.9 Hoelang duurt de ziekte?

FMF is een levenslange aandoening.

2.10 Wat is de prognose op lange termijn (voorspeld verloop en voorspelde afloop) van de ziekte?

Als het levenslang goed behandeld wordt met colchicine kunnen

kinderen met FMF een normaal leven leiden. Als de diagnose laat gesteld wordt of de behandeling niet goed gevolgd wordt, neemt het risico op amyloïdose toe, wat een slechte prognose tot gevolg heeft. Kinderen die amyloïdose ontwikkelen, kunnen een niertransplantatie nodig hebben.

Groeivertraging behoort niet tot de belangrijkste problemen bij FMF. Bij sommige kinderen herstelt de groei tijdens de puberteit, nadat gestart is met de colchicinebehandeling.

2.11 Is het mogelijk om volledig te genezen?

Nee, want het is een genetische aandoening. Een levenslange behandeling met colchicine maakt een normaal leven, zonder beperkingen en zonder risico op amyloïdose voor de patiënt mogelijk.

3. DAGELIJKS LEVEN

3.1 Wat voor invloed heeft de ziekte op het kind en het dagelijkse leven van het gezin?

Het kind en het gezin krijgen al veel stress te verduren voordat de ziekte gediagnosticeerd wordt. Het kind moet vaak naar de dokter vanwege ernstige buik-, borst of gewrichtspijn. Sommige kinderen ondergaan onnodige operaties vanwege een foute diagnose. Nadat de diagnose gesteld is, moet het doel van de medische behandeling een zo normaal mogelijk leven voor het kind en het gezin zijn. FMF-patiënten hebben langdurige en regelmatige medische behandeling nodig en de therapietrouw kan bij colchicine laag zijn, wat een risico op het ontwikkelen van amyloïdose tot gevolg kan hebben.

De psychologische last van een levenslange behandeling kan ook een belangrijk probleem zijn. Psychosociale ondersteuning en educatieprogramma's voor ouders en patiënten kunnen in dit geval hulp bieden.

3.2 Hoe zit het met school?

Frequente aanvallen hebben tot gevolg dat het kind vaak niet naar school kan; een behandeling met colchicine verbetert dit probleem. De school informeren over de aandoening kan nuttig zijn. Vooral advies

over wat te doen in geval van een aanval is van belang.

3.3 Hoe zit het met sport?

Patiënten met FMF die levenslang colchicine krijgen, kunnen iedere sport doen die ze willen. Alleen de aanvallen van langere gewrichtsontsteking kunnen een probleem zijn, omdat het de beweging van het aangedane gewricht kan beperken.

3.4 Hoe zit het met het dieet?

Er is geen specifiek dieet.

3.5 Kan het klimaat het verloop van de ziekte beïnvloeden?

Nee, dat kan het niet.

3.6 Kan het kind gevaccineerd worden?

Ja, het kind kan gevaccineerd worden.

3.7 Hoe zit het met het seksleven, zwangerschap en anticonceptie?

Patiënten met FMF kunnen vruchtbaarheidsproblemen hebben voordat ze met colchicine behandeld worden, maar nadat colchicine voorgeschreven wordt, verdwijnt dit probleem. Een afname van het aantal spermatozoön is zeer zeldzaam bij deze dosering. Vrouwelijke patiënten hoeven niet te stoppen met het nemen van colchicine tijdens de zwangerschap of als ze borstvoeding geven.