



www.printo.it/pediatric-rheumatology/CN/intro

家族性地中海热

第几版本2016

1.什么是家族性地中海热？

1.1什么是家族性地中海热？

家族性地中海热（Familial Mediterranean fever, FMF）是一种遗传性疾病，特征是周期性高热，伴有腹部、胸部疼痛和关节肿痛。该病通常见于地中海和中东，尤其是犹太人（特别是西班牙系犹太人）、土耳其人、阿拉伯人和亚美尼亚人。

1.2家族性地中海热常见吗？

家族性地中海热在高危人群中的患病率是1-3/1000，而在世界其它地方则较为罕见。然而，在发现相关致病基因后，即使在那些被认为家族性地中海热罕见的人群中，如意大利人、希腊人和美国人，该病的诊断也多了起来。大约90%的FMF病人在20岁之前发病，其中一半的病人在10岁内发病。男孩的患病率比女孩稍高（13：10）

1.3FMF的原因是什么？

FMF是遗传性疾病。相关基因由地中海热（Mediterranean fever）而得名被称作MEFV基因，它编码一种蛋白，该蛋白能够下调炎症反应。如果该基因发生突变，就像FMF，就不能发挥这一调节作用，病人则表现为发热。

1.4 FMF是否遗传？

FMF为常染色体隐性遗传（与性别无关）。这种遗传方式下，需要2个突变的拷贝才能患病，一个拷贝来自母亲，另一拷贝来自父亲。因此，父母双方都应该是携带者（携带者只有一个突变的拷贝而不患病）而不是病人。如果在一个大家庭中，通常可以在兄弟姐妹、表兄弟姐妹、叔父或远亲中见到FMF。然而，在一小部分病例中可以见到父母双方一人为FMF患者，另一人为携带，则孩子的患病的可能为50%，两个孩子中就可能有一个可能患病。

1.5为什么我的孩子会患此病，能够预防吗？

儿童患病是由于携带FMF致病基因

1.6此病传染吗？

不传染

1.7FMF主要的症状是什么？

FMF主要的症状是周期性发热，伴有腹部、胸部或关节疼痛。腹痛最常见，见于90%的病人。20-40%的病人有胸部疼痛，50-60%的病人有关节痛。

通常情况下，患儿主诉一种独特的发作类型，如周期性腹痛和发热。但是一些病人则表现不同的发作类型，一次发作只有一种表现，或合并有几种表现，如腹痛伴胸痛或胸痛伴关节炎。

这些发作是自限性的，持续1-4天。一次发作结束后，患儿可以完全恢复正常，而且在两次发作间期可以是完全正常的。有些发作可能非常疼痛使得病人及家人必须去就医。特别是严重的腹痛发作起来与急性阑尾炎相似，因此某些病人可能会接受不必要的手术，如阑尾炎手术。

然而，某些发作可能很轻微以至于与腹部不适相混淆。这就是为什么难以识别这些病人的一个原因。在腹痛期间，患儿通常会有便秘，但是随着疼痛的好转，很快出现软便。

发作期间，有些患儿的体温可能会非常高，另一些患儿可能只有轻度的体温升高。胸痛一般是单侧的，可以非常严重，使得病人不能够深呼吸，胸痛几天之内即可缓解。

通常每次发作只有一个关节受累（单关节炎），踝关节和膝关节受累较常见。表现为关节肿胀疼痛不能行走。1/3关节受累的病人在受累关节上可见到红斑样皮疹。关节症状持续时间可能较其他症状持续时间稍长。症状完全缓解需要4天至2周。反复的关节肿痛可能是某些儿童唯一的表现，会被误诊为急性风湿热或幼年类风湿性关节炎。

大约在5-10%的病人中，关节病变会成为慢性并引起不可逆性改变。

FMF的特征性皮疹为丹毒样皮疹，见于双下肢和关节。一些患儿可能会主诉腿痛

最少见的一些类型包括反复发作的心包炎（心脏外膜的炎症）、肌炎、脑膜炎和睾丸炎。

1.8可能的并发症是什么？

FMF患儿中一些以血管炎为特征的疾病也较常见，例如过敏性紫癜和结节性多动脉炎。在未治疗的病人中，淀粉样变性病是FMF最重要的并发症。淀粉样蛋白是一种特殊的蛋白质，可以沉积在某些器官，如肾脏、肠道、皮肤、心脏并且引起脏器功能的逐渐丧失，特别是肾脏功能。淀粉样变性病并不是FMF特异的改变，也可并发与其他未适当治疗的慢性炎症性疾病，发现蛋白尿提示可能是患有该病。在消化道和肾中发现淀粉样变就可以诊断。接受适当剂量秋水仙素治疗的儿童可避免致命性并发症。

1.9本病在每个患儿的表现是否相同？

每个FMF患儿的表现并不相同。而且，即使在同一个患儿每次发作的类型、持续时间和严重程度也不相同。

1.10该病在成人中和儿童中有区别吗？

一般来讲，儿童FMF与成人FMF相似。但是，本病的某些特点如关节炎和肌炎在儿童时期更为常见，而且随着年龄的增长发作的频率下降。睾丸炎尤其见于小男孩而不是成年男性。FMF的发病年龄也非常重要。在未接受治疗的起病早的病人中发生淀粉样变性病的危险较高。

2. 诊断和治疗

2.1 如何诊断该病

一般从以下几步进行：

临床怀疑： 只有发作至少3次以上时才有可能考虑该病。应重视关于种族背景、类似症状的亲属或肾功能不全的详细病史。

还应当要求父母对既往发病情况进行详细的描述。

随诊： 对于疑诊的FMF患儿在确定诊断之前应进行密切的随诊。在随诊期间，应尽可能在发作期进行全面的体格检查和血液检查以发现是否存在炎症。一般来讲，在发作期这些检查为阳性，而在发作消退后则恢复到正常或接近正常。用于发作期诊断FMF的分类标准有助于大家认识FMF。由于种种原因，医生常常不能见到患儿的发作情况。所以应该要求父母写日记描述在发作期间发生的事情。父母也可以在当地的化验室进行血液检查。

对秋水仙素治疗的反应： 通过临床和实验室检查结果高度怀疑FMF的儿童要接受大约6个月的秋水仙素治疗，以评价对治疗的反应。如果患儿有FMF，那么发作的次数、严重程度和持续时间既不会完全消失也不会下降。

只有完成上述步骤后，才能接受FMF这一诊断，并终生应用秋水仙素。

由于FMF累及身体多个系统，因此需要各科专家参与诊断和管理该病。通常包括普通儿科医生、儿科或成人（他们也看儿科病人）风湿病医生、肾脏病医生以及胃肠病医生。

遗传分析： 近两年来，对病人进行遗传分析可以确定与发生FMF相关的突变基因的存在。

如果患儿携带分别来自父母的两个突变基因，则FMF的临床诊断可以被确定。但是到目前为止，只有70-80%的FMF患儿发现存在这种突变。这意味着有的FMF病人可以没有基因突变。因此，诊断FMF主要还是要依靠临床判断。遗传分析并不适用于所有国家的每个医疗中心。

发热和腹痛是儿童时期常见的主诉，因此，甚至是在高危人群中诊断FMF也不容易，意识到是该病往往需要花费几年的时间。这种延迟诊断应特别重视，因为这样会增加未接受治疗的病人淀粉样变性病的危险。

其它很多疾病也伴有周期性发热、腹痛和关节痛。这些病中大多数也是遗传性的。它们与FMF在临床特点上有一些共同之处，但是每种疾病都有其显著的临床和实验室特征。

2.2 辅助检查的重要性是什么？

如前所述，实验室检查对于诊断FMF非常重要。例如红细胞沉降率（ESR）、CRP、全血细胞计数及纤维蛋白原在发作期都要进行测定，以了解炎症的程度。患儿症状缓解后复查上述检查，观察这些结果是否恢复到正常或接近正常。大约有1/3的病人结果恢复正常，但是另2/3病人各项指标虽然显著下降但仍高于正常高限。

还需要少量的血进行基因分析。终生服用秋水仙素的患儿每年要复查两次血和尿。

尿样主要检测是否有蛋白或红细胞。在发作期，尿液可能有一过性异常。但是，伴有淀粉样变性病的病人，蛋白尿将持续存在。所以，当出现蛋白尿时，提示淀粉样变性病，医生要作进一步直肠活检或肾脏活检。直肠活检是在直肠取一小块直肠组织，很容易操作。如果直肠活检没能证明，还需要肾脏活检来证明。用来活检的组织进行染色和淀粉沉积的检测。

2.3 FMF能够治疗/治愈吗？

FMF不能被治愈，但可以通过终生使用秋水仙素治疗，这样可以预防和减少复发，淀粉样变也会预防。如果病人停止用药，反复发作和淀粉样变性的危险将同原来一样存在。

2.4 FMF的治疗措施？

FMF的治疗非常简单、廉价，而且没有较大的药物副作用。目前，秋水仙碱是唯一用于治疗FMF的药物。诊断本病后，患儿必须终生服药。正

确用药可使发作减少60%左右，30%的病人可获得部分效果，5±0%的病人治疗无效。

秋水仙碱治疗不仅可以控制发作，而且可以减少淀粉样变性的危险性。因此，对于医生来说，重要的是要反复向病人及其父母解释每天遵医嘱服药的必要性。病人的依从性非常重要。如果建立了这种依从关系，那么患儿则可以正常生活，寿命正常。没有医生的指导，父母不能减量药物。已经开始发作时，不应该改变秋水仙碱的用量，增加剂量是无效的。重要的是预防将来的发作。生物制剂可用于秋水仙素耐药的患儿

2.5 药物治疗的副作用有哪些？

对于父母来讲，不太容易接受让它们的孩子终生服用这种药片。通常他们会担心秋水仙碱可能的副作用。秋水仙碱是一种安全的药物，只有很小的副作用，多在减量后好转。最常见的副作用是腹泻。

一些患儿由于频繁的水样便而不能耐受所给剂量。对于这种患儿，应当减少剂量直至患儿能够耐受，然后再缓慢地小剂量地增加剂量直至恢复到相应剂量。饮食中的乳糖应当减少3周，胃肠道症状就会消失。

其他的副作用有恶心、呕吐及腹部痉挛性痛。偶有病人可引起肌肉无力。外周血细胞数量（白细胞、红细胞和血小板）可偶尔有降低，随着剂量的减少可以恢复。

2.6 治疗持续多长时间？

要求终生的预防性治疗。

2.7 非传统或辅助治疗有哪些？

没有这一类的治疗。

2.8 需要什么样的定期检查？

接受治疗的患儿应该至少一年进行两次血液和尿液检查。

2.9 该病将持续多长时间？

该病为终生性疾病。

2.10 该病的远期进展（预后）如何？

如果正确地终生服用秋水仙碱，FMF患儿可正常生活。但是，如果延迟诊断或对治疗的依从性不够，那么发生淀粉样变性的危险性增高，这就有可能预后不良。发生淀粉样变性的患儿可能需要

肾移植。

生长迟缓并不是FMF的主要问题。但是在一些患儿中，青春期生长发育（生长增速期）只有在接受秋水仙碱治疗后才得以恢复。

2.11FMF是否有完全恢复的可能？

没有，因为FMF是遗传性疾病。但是，终生接受秋水仙碱治疗给与了病人过正常生活的机会，生活不受限制，而且没有发生淀粉样变性的危险。

3. 日常生活怎样？

3.1FMF对儿童和其家庭的日常生活有何影响？

在本病确诊之前，儿童和家庭会经历很多麻烦。由于患儿严重的腹痛、胸痛或关节痛，家人不得不频繁带其去医院就诊。一些患儿由于错误诊断而遭受了不必要的手术。当本病诊断后，患儿和家人都能过上几乎完全正常的生活。一些家庭甚至忘记了孩子患有FMF。这可能是危险的，因为意识到疾病的存在可以促进对药物的依从性。

唯一的问题可能是终生用药的心理压力。这可能通过对患儿-家长的教育来克服

3.2关于上学应该怎样做呢？

频繁发作使上学成为问题。但是开始接受秋水仙碱治疗解决了这个问题
应该告知老师关于疾病的情况，以及如果在学校发作时应该采取何种措施。

3.3运动方面怎么样？

接受秋水仙素终生治疗的FMF病人，可以进行任何他们想要做的运动。唯一的问题是慢性关节炎可能会引起病变关节的活动受限。

3.4饮食方面怎么样？

没有特殊饮食。

3.5气候能否影响该病的过程？

不能。

3.6孩子能否接受预防接种？

孩子可以接受预防接种。

3.7病人的性生活、妊娠及生育控制？

在应用秋水仙碱治疗该病前，FMF病人有生育方面的问题。但是在应用秋水仙碱治疗后，这一问题就不存在了。使用治疗剂量，很少出现精液的减少。妊娠和哺乳期间不必停药。