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

Familiární středomořská (Mediterranean) horečka (Fever)

Verze č 2016

1. CO JE FMF

1.1 Co je to?

Familiární středomořská (Mediterranean) horečka (Fever) patří mezi dědičná onemocnění charakterizovaná opakovanými záchvaty horeček doprovázenými bolestí břicha nebo hrudi spolu s bolestmi a otoky kloubů. Nemoc obvykle postihuje jedince z oblasti Středozemí a Středního východu, zvláště Židy (především sephardické), dále Turky, Araby a Arménce.

1.2 O jak běžné onemocnění se jedná?

Frekvence této nemoci v rizikové populaci je asi jeden až tři pacienti z tisíce. V ostatních etnických skupinách se jedná o vzácné onemocnění. Od objevení genu zodpovědného za toto onemocnění je stanovena diagnóza FMF častěji i v populacích, kde byla dříve považována za vzácnou (jako u Italů, Řeků, Američanů).
FMF se v 90% případů začíná projevovat před 20. rokem věku. U vice než poloviny pacientů dojde k manifestaci choroby v první dekádě života.

1.3 Jaké jsou příčiny nemoci?

FMF je genetické onemocnění. Gen zodpovědný za tuto chorobu se jmenuje MEFV a koduje protein, který hraje důležitou roli v přirozené regulaci zánětlivé odpovědi těla. Pokud je tento gen změněn mutací,

jako v případě FMF, tato regulace nefunguje správně a dochází k epizodám horečky.

1.4 Jedná se o dědičné onemocnění?

Jedná se o autozomálně recesivně dědičné onemocnění, což znamená, že rodiče nemusejí mít žádné příznaky choroby. Tento typ přenosu znamená, že pro rozvoj nemoci je nezbytná přítomnost dvou mutovaných genů, jednoho od otce a druhého od matky. V takovém případě jsou oba rodiče přenašeči (přenašeč má pouze jednu ze dvou kopií genu mutovanou a je tedy klinicky zdráv). Nemoc se v širší rodině může objevit u sourozence, bratrance nebo sestřenice, strýce nebo vzdálenějších příbuzných. Pokud jeden z rodičů trpí onemocněním FMF a druhý z rodičů je přenašeč, je zde 50% riziko, že jejich dítě bude mít toto onemocnění. V menšině případů pak jedna nebo obě kopie genů bývají v pořádku.

1.5 Proč má moje dítě tuto nemoc? Dá se jí předcházet?

Dítě je nemocné, protože obě kopie jeho genu pro MEFV jsou změněny mutací, která způsobuje FMF.

1.6 Je nemoc nakažlivá?

Ne, není

1.7 Jaké jsou hlavní projevy?

Hlavními projevy nemoci jsou opakující se horečky doprovázené bolestmi břicha, hrudi a kloubů. Bolesti břicha jsou nejčastější stížností, vyskytují se u 90% pacientů. Bolesti hrudi vídáme u 20-40% pacientů. Bolesti kloubů se vyskytují v 50-60%.
Děti si obvykle stěžují na určitý typ obtíží jako jsou opakované bolesti břicha a horečku. Přesto však u někoho může docházet k různým typům atak v různých časech.
Epizody horečky trvají omezenou dobu, obykle 1-4 dny. V mezidobí se pacienti zcela zotaví. Některé z těchto atak mohou být tak bolestivé, že pacient nebo jeho rodina vyhledá lékařskou pomoc. Kruté bolesti břicha mohou napodobovat akutní zánět slepého střeva a z tohoto důvodu jsou

někteří pacienti dokonce operováni a je jim provedena apendektomie. Jindy mohou mít ti samí pacienti ataky mírnější spojené pouze s břišním diskomfortem. To je jedním z důvodů, proč je těžké tyto pacienty rozeznat. Během bolestí břicha jsou děti obykle sužovány zácpou, která se se zlepšením obtíží upraví.
Děti mohou mít během jedné ataky velmi vysokou horečku, nicméně u další se může objevit třeba jen mírně zvýšená teplota. Bolest na hrudi je obykle jednostranná. Může být ale tak silná, že pacient nemůže zhluboka dýchat. Obtíže se upraví během dne.
Kloubní postižení je většinou vázáno pouze na jeden kloub (monoartritida). Jedná se nejčastěji o kotník nebo koleno. Kloub může být oteklý a bolestivý, takže dítě není schopno chodit. Asi u třetiny pacientů se u postiženého kloubu objevuje zarudnutí. Kloubní postižení může trvat déle než ostatní projevy onemocnění, obtíže se upraví během čtyř dnů až dvou týdnů. U některých dětí je bolest a otok kloubu jediným příznakem onemocnění, což může zapříčinit záměnu diagnozy za akutní revmatickou horečku nebo juvenilní idiopatickou artritidu.
V 5 – 10% případů přechází kloubní postižení do chronického a může zapříčinit poškození kloubu.
V některých případech je přítomna charakteristická vyrážka, kterou označujeme jako erysypeloidní (spále podobný) erytém (zarudnutí). Nejvíce je pozorován na dolních končetinách a nad klouby. Některé děti si mohou stěžovat na bolesti nohou.
Vzácnější formy postižení se manifestují opakovanými perikarditidami (zánět osrdečníku), myositidami (zánět svalu), meningitidami (zánět mozkových blan) a periorchitidami (zánět blan kolem varlat).

1.8 Jaké jsou možné komplikace?

Některá z následujících onemocnění jsou častěji pozorována u dětí s FMF, jedná se o Henoch-Schonleinovu purpuru a polyarteritis nodosa. Nejzávěžnější komplikací FMF je amyloidoza, která se objevuje u neléčených pacientů. Amyloid je speciální bílkovina, která se ukládá v různých orgánech jako jsou ledviny, střevo, kůže a srdce a která způsobuje selhávání jejich funkce, zvláště ledvin. Tato komplikace není specifická pouze pro FMF, obecně může komplikovat i jiná chronická zánětlivá onemocnění, která nejsou dostatečně léčena. Klíčovým bodem v diagnose může být proteinurie (bílkovina v moči). Diagnoza je potvrzena nálezem amyloidu v bioptickém vzorku ze střeva nebo

ledviny. U dětí, které uřívají správné dávky kolchicinu (viz léčba), se tato život ohrožující komplikace prakticky nevyskytuje.

1.9 Je nemoc stejná u každého dítěte?

Nemoc není u všech dětí stejná, dokonce i vzhled ataky, jeho trvání a závažnost se mohou od sebe pokaždé lišit a to i u jednoho a téhož jedince

1.10 Je nemoc u dětí odlišná od nemoci u dospělých?

Obecně se FMF u dětí podobá nemoci u dospělých, nicméně některé rysy jako například artritida (kloubní zánět) a myositida jsou v dětství běžnější. Frekvence atak obvykle klesá se zvyšujícím se věkem pacienta. Zánět obalů varlat je častěji diagnostikován u chlapců než u dospělých mužů. Riziko amyloidozy je vyšší u neléčených pacientů s časnou manifestací onemocnění.

2. DIAGNÓZA A LÉČBA

2.1 Jak se nemoc diagnostikuje?

Obecně se uplatňuje následující postup:

Klinické podezření: Zvažovat FMF lze u dítěte po prodělání alespoň tří epizod onemocnění. Důležitá je především anamneza stran etnické příslušnosti pacienta, podobného postižení v rodině nebo selhávání funkce ledvin.
Rodiče jsou vyzváni k podrobnému popisu předchozích atak.

Sledování: Dítě s podezřením na FMF by mělo být pečlivě sledováno před tím, než je diagnóza potvrzena. Během této doby, pokud je to možné, by měl být pacient pečlivě vyšetřen v průběhu některé další ataky a současně by mu měly být provedeny krevní testy se zaměřením na známky zánětu. Obecně se tyto testy stávají pozitivními v průběhu ataky a zcela nebo téměř se normalizují po jejím odeznění. Klasifikační kriteria pomáhají k rozeznání správné diagnozy FMF. Ne vždy je možné dítě vyšetřit v průběhu ataky, proto je nezbytné pečlivé vedení deníku s popisem projevů u dítěte. Laboratorní vyšetření může být provedeno v

místě bydliště.

Odpověd na léčbu kolchicinem Děti s typickým klinickým a laboratorním nálezem podezřelým z přítomnosti FMF dostanou kolchicin. Po šestiměsíční terapii se zhodnotí efekt této léčby. Pokud má pacient FMF, ataky se buď zcela zastaví nebo se sníží jejich frekvence, doba trvání a závažnost projevů.
Teprve pokud pacient splní výše uvedené podmínky, je onemocnění hodnoceno jako FMF a je doporučena celoživotní léčba kolchicinem. Vzhledem k tomu, že FMF postihuje řadu systémů, obykle se na diagnostice a vedení léčby podílí více různých specialistů. Jedná se o pediatry, dětské nebo dospělé revmatology, nefrology, gastroenterology.

Genetická analýza V poslední době je k dispozici genetická analýza, která odhaluje vzrůstající množství mutací odpovědných za rozvoj FMF. Klinická diagnoza je potvrzena, pokud je pacient nositelem dvou mutací, každé od jednoho z rodičů. Nicméně mutace, které byly do současnosti popsány, jsou nalezeny u 70-80% pacientů s FMF. To znamená, že u části pacientů nelze zatím mutaci identifikovat. Z tohoto důvodu stojí diagnoza FMF stále hlavně na klinickém obraze onemocnění. Genetická analýza rovněž nemusí být dostupná ve všech centrech.
Horečka a bolest břicha je velmi častým projevem různých onemocnění v dětství. Z tohoto důvodu někdy není jednoduché diagnostikovat FMF ani ve vysoce rizikové populaci. Někdy může správné stanovení diagnozy trvat i několik let. Toto opoždění by mělo být minimalizováno z důvodu zvyšujícího se rizika vzniku amyloidozy u neléčených pacientů. V diferenciální diagnostice musíme zvažovat velký počet jiných chorob s opakovanými epizodami horeček, bolestí břicha a kloubů. Některé z techto chorob jsou rovněž genetické a mají podobné klinické příznaky, nicméně každá z nich má své vlastní klinické a laboratorní charakteristiky, které nám umožní je od FMF rozlišit.

2.2 Jaký je význam testů?

Laboratorní testy jsou pro diagnostiku FMF důležité. Testy zaměřené na sedimentaci, CRP, krevní obraz a fibrinogen jsou důležité ke zhodnocení rozsahu zánětu v průběhu epizody (minimálně 24-48 hodin po začátku ataky). Tyto testy opakujeme i mezi epizodami, abychom zhodnotili

jejich pokles či návrat k normě. Asi u třetiny pacientů se testy zcela normalizují. U zbývajících dvou třetin jsou hodnoty těchto testů významně zlepšeny, nicméně zůstávají nad horní hranicí normy.
Malé množství krve je nutné pro genetickou analýzu. Dětem, které jsou léčeny kolchicinem, musí být dvakrát ročně vyšetřována krev a moč z důvodu monitorace léčby.
Moč je vyšetřována na přítomnost bílkoviny a červených krvinek. Během záchvatu může být toto vyšetření přechodně pozitivní. Přetrvávající pozitivita bílkoviny v moči může signalizovat amyloidozu. Její vyloučení nebo potvrzení lze provést rektální či ledvinnou biopsií. Rektální biopsie je snadno proveditelné vyšetření, kdy se odebere velmi male množství sliznice z konečníku. Pokud se v tomto vzorku neprokáže přítomnost amyloidu, je třeba provést biopsii z ledviny, aby byla diagnoza potvrzena. Biopsie ledviny je prováděna za hospitalizace. Vzorek tkáně získaný z biopsie je nabarven a vyšetřen na přítomnost amyloidu.

2.3 Může být FMF léčena či vyléčena?

FMF nelze zcela vyléčit, ale může být léčena celoživotním užíváním kolchicinu. Tímto způsobem lze předejít opakovaným atakám i rozvoji amyloidozy. Pokud pacient přestane lék užívat, záchvaty a riziko amyloidozy se vracejí.

2.4 Jaká je léčba?

Léčba FMF je jednoduchá, levná a bez závažných vedlejších účinků pokud je užívána ve správných dávkách. V dnešní době je kolchicin lékem volby při FMF: Po stanovení diagnozy je léčba kolchicinem doživotní. Pokud je kolchicin užíván správně, záchvaty vymizí asi u 60% pacientů, u 30% pacientů je efekt částečný, neúčinný je lék v 5-10% případů.
Léčba nejen kontroluje ataky onemocnění, ale také snižuje riziko amyloidozy. Proto je zcela zásadní, aby pacient a jeho rodina pochopili důležitost pravidelného užívání léku v předepsaných dávkách. Plná spolupráce rodiny je velmi důležitá. Pokud je toto splněno, dítě může žít plnohodnotný život s normálními vyhlídkami délky života. Rodiče by neměli upravovat dávky bez konzultace s lékařem.
Dávka kolchicinu by neměla být zvyšována během již probíhající ataky.

Lék nemá bezprostřední vliv na probíhající ataku, důležité je jejímu vzniku předejít.
Biologická léčba se předepisuje pacientům, kteří jsou rezistentní na kolchicin.

2.5 Jaké jsou vedlejší účinky léčby?

Není lehké přijmout fakt, že dítě musí navždy užívat tablety kolchicinu. Rodiče se často bojí jejich vedlejších účinků. Tento lék má však minimální vedlejší účinky, které se většinou upraví snížením dávkování. Nejčastějším vedlejším účinkem je průjem.
Některé děti netolerují předepsané dávky z důvodu častých vodnatých stolic. V těchto případech musí být dávkování upravedeno na tolerovanou hranici a pak pomalu zvyšováno zpět na potřebnou dávku. Snížením laktozy v potravě na tři měsíce může zažívací problémy upravit.
Dalšími vedlejšími účinky jsou nevolnost, zvracení a křeče v břiše. Vzácně se může objevit svalová slabost. Počet krvinek (bílých, červených a krevních destiček) se může přechodně snížit, ale upravením dávky se normalizuje.

2.6 Jak dlouho trvá léčba?

FMF vyžaduje léčbu celoživotní

2.7 Jak je to s alternativními a nekonvenčními léčebnými metodami?

Takové není známy.

2.8 Jaké pravidelné kontroly jsou třeba?

Pacienti na dlouhodobé léčbě by měli mít vyšetření moči a krve alespoň 2x ročně.

2.9 Jak dlouho bude nemoc trvat?

Jedná se o celoživotní onemocnění.

2.10 Jaký je dlouhodobý vývoj (prognóza) nemoci?

Jestliže je nemoc správně a dlouhodobě léčena kolchicinem, žijí děti s FMF normální život. Pokud je však stanovení diagnozy opožděno nebo je pacient nespolupracující, riziko rozvoje amyloidozy se zvyšuje, což zhoršuje prognozu. Děti, u kterých se rozvine amyloidoza, mohou potřebovat transplantaci ledvin.
Růstové opoždění není hlavním problémem FMF.

2.11 Je možné se úplně vyléčit?

Ne, protože se jedná o vrozené onemocnění. Nicméně celoživotní léčba kolchicinem dává pacientům možnost žít plnohodnotný život bez omezení a bez zvýšeného rizika amyloidozy.

3. KAŽDODENNÍ ŽIVOT

3.1 Jak může nemoc ovlivnit každodenní život dítěte a jeho rodiny?

Dítě a jeho rodina zažívají hlavní stres před tím, než je nemoc diagnostikována. Dítě potřebuje častá vyšetření z důvodu krutých bolestí břicha, hrudi nebo kloubů. Některé z dětí podstupují chirurgický zákrok z důvodu chybné diagnozy. Poté, co je diagnoza stanovena, mohou vést rodiče s dítětem téměř normální život. Pacienti s FMF potřebují dlouhodobou léčbu a dobře spolupracovat s ohledem na nutnost užívání kolchicinu, jinak se zvyšuje riziko vývoje amyloidozy. Významným problémem může být psychická zátěž při uvědomění si nezbytnosti celoživotní léčby. Pro tento účel je důležitá psychologická podpora pacienta a jeho rodičů např. formou vzdělávacích programů.

3.2 Jak je to se školou?

Frekvence atak může působit problémy ve školní docházce. Tyto obtíže však s léčbou kolchicinem mizí.
Škole by měly být poskytnuty informace o onemocnění a o tom, jak se zachovat v případě ataky.

3.3 Jak je to se sporty?

Pacienti léčení dlouhodobě kolchicinem mohou dělat sporty, které sami chtějí. Jediným problémem může být zdlouhavý kloubní zánět, který může být příčinou omezení pohybu v postižených kloubech.

3.4 Jak je to s dietními opatřeními?

Nedoporučuje se žádná zvláštní dieta.

3.5 Může být průběh nemoci ovlivněn podnebím?

Ne, nemůže.

3.6 Může být dítě očkováno?

Ano, dítě může být očkováno.

3.7 Jak je to s pohlavním životem, těhotenstvím a antikoncepcí?

Pacienti s FMF mohou mít problémy s fertilitou předtím než začnou užívat kolchicin, následně se tyto problémy upraví. Snížený počet spermií je velmi vzácný při běžně užívaných dávkách. V průběhu těhotenství či kojení se léčba kolchicinem nepřerušuje.