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

Ανεπαρκεια Της Μεβαλονικης Κινασης (MKD) (Ή Υπερ-Igd Σύνδρομο)

Έκδοση από 2016

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ MKD

1.1 Τι είναι;

Η ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης είναι ένα γενετικό νόσημα. Είναι ένα εκ γενετής σφάλμα της χημείας του σώματος. Οι ασθενείς πάσχουν από υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού, που συνοδεύονται από ποικιλία συμπτωμάτων. Σ' αυτά περιλαμβάνονται η επώδυνη διόγκωση των λεμφαδένων (ειδικά στο λαιμό), το δερματικό εξάνθημα, ο πονοκέφαλος, ο πονόλαιμος, τα έλκη του στόματος, το κοιλιακό άλγος, ο έμετος, η διάρροια, ο πόνος και το οίδημα των αρθρώσεων. Άτομα με σοβαρή προσβολή μπορεί να εμφανίσουν απειλητικά για τη ζωή επεισόδια πυρετού κατά τη νηπιακή ηλικία, καθυστέρηση της ανάπτυξης, διαταραχές της όρασης και νεφρική βλάβη. Σε πολλά προσβεβλημένα άτομα, ένα συστατικό του αίματος, η ανοσοσφαιρίνη D (IgD), είναι αυξημένη και γι' αυτό η νόσος ονομάζεται εναλλακτικά «υπερ-IgD σύνδρομο περιοδικού πυρετού».

1.2 Πόσο συχνή είναι;

Η νόσος είναι μια σπάνια οντότητα. Προσβάλει ανθρώπους όλων των εθνικών ομάδων, αλλά είναι πιο συχνή στους Ολλανδούς. Η συχνότητα της νόσου, ακόμη και στην Ολλανδία, είναι πολύ χαμηλή. Τα πυρετικά επεισόδια, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, αρχίζουν πριν από την ηλικία των έξι ετών, συνήθως κατά τη νεογνική ηλικία. Η ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης προσβάλει εξίσου αγόρια και κορίτσια.

1.3 Ποια είναι τα αίτια της νόσου;

Η ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης είναι γενετική νόσος. Το υπεύθυνο γονίδιο ονομάζεται MKD. Το γονίδιο παράγει μία πρωτεΐνη, τη μεβαλονική κινάση. Η μεβαλονική κινάση είναι ένα ένζυμο, μία πρωτεΐνη, η οποία επιτρέπει μια χημική αντίδραση που απαιτείται για την καλή υγεία. Αυτή η αντίδραση είναι η μετατροπή του μεβαλονικού οξέος σε φωσφομεβαλονικό οξύ. Στους ασθενείς, και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου MVK έχουν υποστεί βλάβη, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή δραστικότητα του ενζύμου μεβαλονική κινάση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του μεβαλονικού οξέος, που εμφανίζεται στα ούρα κατά τη διάρκεια των πυρετικών εξάρσεων. Κλινικά, το αποτέλεσμα είναι υποτροπιάζων πυρετός. Όσο χειρότερη είναι η μετάλλαξη στο γονίδιο MVK, τόσο πιο σοβαρή τείνει να είναι η νόσος. Αν και η αιτία είναι γενετική, πυρετικά επεισόδια μπορεί μερικές φορές να προκληθούν από εμβολιασμούς, ιογενείς λοιμώξεις, τραυματισμό ή συναισθηματικό stress.

1.4 Είναι κληρονομική;

Η ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης κληρονομείται ως σωματική υπολειπόμενη νόσος. Αυτό σημαίνει ότι, για να έχει ένα άτομο ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης, χρειάζεται δύο μεταλλαγμένα γονίδια, το ένα από τη μητέρα και το άλλο από τον πατέρα. Ως εκ τούτου, και οι δύο γονείς είναι γενικώς φορείς (ένας φορέας έχει μόνο ένα μεταλλαγμένο αντίγραφο αλλά όχι τη νόσο) και όχι ασθενείς. Για ένα τέτοιο ζευγάρι, ο κίνδυνος να έχει άλλο ένα παιδί με ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης είναι 1:4.

1.5 Γιατί το παιδί μου έχει αυτή τη νόσο; Μπορεί να προληφθεί;

Το παιδί έχει τη νόσο, επειδή έχει μεταλλάξεις και στα δύο αντίγραφα του γονιδίου που παράγει τη μεβαλονική κινάση. Η νόσος δεν μπορεί να προληφθεί. Σε πολύ σοβαρά προσβεβλημένες οικογένειες, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προγεννητικής διάγνωσης.

1.6 Είναι μεταδοτικό;
Όχι, δεν είναι.

1.7 Ποια είναι τα κυριότερα συμπτώματα;
Το κυριότερο σύμπτωμα είναι ο πυρετός, που συχνά αρχίζει με ρίγη. Ο πυρετός διαρκεί περίπου 3-6 ημέρες και επανεμφανίζεται κατά τακτά χρονικά διαστήματα (εβδομάδες έως μήνες). Οι εξάρσεις του πυρετού συνοδεύονται από μια ποικιλία συμπτωμάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν επώδυνη διόγκωση των λεμφαδένων (ειδικά στο λαιμό), δερματικό εξάνθημα, πονοκέφαλο, πονόλαιμο, έλκη στο στόμα, κοιλιακό άλγος, έμετο, διάρροια, πόνο και οίδημα στις αρθρώσεις. Βαριά προσβεβλημένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν απειλητικά για τη ζωή επεισόδια πυρετού κατά τη νεογνική ηλικία, καθυστέρηση της ανάπτυξης, διαταραχές της όρασης και νεφρική βλάβη.

1.8 Είναι η νόσος η ίδια σε όλα τα παιδιά;
Η νόσος δεν είναι η ίδια σε όλα τα παιδιά. Επιπλέον, ο τύπος, η διάρκεια και η βαρύτητα των επεισοδίων μπορεί να είναι διαφορετική κάθε φορά, ακόμα και στο ίδιο το παιδί.

1.9 Είναι η νόσος διαφορετική στα παιδιά απ’ ό,τι στους ενήλικες;
Καθώς οι ασθενείς μεγαλώνουν, τα πυρετικά επεισόδια τείνουν να γίνονται όλο και πιο ήπια. Ωστόσο, κάποιου βαθμού ενεργότητα της νόσου παραμένει στα περισσότερα, αν όχι σε όλα τα προσβεβλημένα άτομα. Μερικοί ενήλικες ασθενείς αναπτύσσουν αμυλοείδωση, η οποία είναι οργανική βλάβη που οφείλεται στην ανώμαλη εναπόθεση πρωτεϊνών.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1 Πώς διαγιγνώσκεται;
Η διάγνωση στηρίζεται σε χημικές και γενετικές αναλύσεις.
Με τις χημικές αναλύσεις, παθολογικά αυξημένο μεβαλονικό οξύ μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα. Εξειδικευμένα εργαστήρια μπορούν επίσης να

μετρήσουν τη δραστικότητα της μεβαλονικής κινάσης στο αίμα ή στα κύτταρα του δέρματος. Η γενετική ανάλυση γίνεται στο DNA του ασθενούς, όπου μπορούν να προσδιοριστούν οι μεταλλάξεις στα γονίδια MVK.
Η μέτρηση της συγκέντρωσης της IgD στον ορό δεν θεωρείται πλέον διαγνωστική δοκιμασία για την ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης.

2.2 Ποια είναι η σημασία των διαγνωστικών εξετάσεων;

Όπως προαναφέρθηκε, οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι σημαντικές για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της μεβαλονικής κινάσης. Εξετάσεις, όπως η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ), η CRP, το αμυλοειδές Α ορού (serum amyloid-A-protein, SAA), η γενική αίματος και το ινωδογόνο, είναι σημαντικές κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής. Οι εξετάσεις αυτές επαναλαμβάνονται όταν το παιδί είναι χωρίς συμπτώματα, για να ελεγχθεί αν τα αποτελέσματα επανήλθαν ή είναι κοντά στα φυσιολογικά.
Ελέγχεται επίσης η παρουσία πρωτεΐνης και ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα. Ενδέχεται να υπάρχουν παροδικές αλλαγές κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Οι ασθενείς με αμυλοείδωση έχουν σταθερά επίπεδα πρωτεΐνης στις εξετάσεις ούρων.

2.3 Μπορεί να θεραπευθεί ή να ιαθεί;

Η νόσος δεν μπορεί να ιαθεί ούτε υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου.

2.4 Ποιες είναι οι θεραπείες;

Οι θεραπείες που εφαρμόζονται στην ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης περιλαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) , όπως η ινδομεθακίνη, κορτικοστεροειδή, όπως πρεδνιζολόνη, και βιολογικούς παράγοντες, όπως το etanercept ή το anakinra. Κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν φαίνεται να είναι γενικά αποτελεσματικό, αλλά το καθένα από αυτά φαίνεται ότι μπορεί να βοηθήσει κάποιους ασθενείς. Αποδείξεις της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους στην ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης εξακολουθούν να μην υπάρχουν.

2.5 Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής θεραπείας;

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από το φάρμακο που χρησιμοποιείται. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν πονοκεφάλους, έλκη στομάχου και νεφρική βλάβη. Τα κορτικοστεροειδή και οι βιολογικοί παράγοντες αυξάνουν την ευαισθησία στις λοιμώξεις. Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν μια μεγάλη ποικιλία άλλων ανεπιθυμητων ενεργειών.

2.6 Πόσο πρέπει να διαρκέσει η θεραπεία;

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ανάγκη διά βίου θεραπείας. Με δεδομένη την τάση για βελτίωση, καθώς οι ασθενείς μεγαλώνουν, είναι πιθανώς φρόνιμο να επιχειρείται η διακοπή του φαρμάκου σε ασθενείς, των οποίων η νόσος φαίνεται να είναι ήρεμη.

2.7 Τι ισχύει σχετικά με τις μη συμβατικές ή με τις συμπληρωματικές θεραπείες;

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες για αποτελεσματικές συμπληρωματικές θεραπείες.

2.8 Τι είδους περιοδικοί έλεγχοι είναι απαραίτητοι;

Τα παιδιά που βρίσκονται υπό θεραπεία, πρέπει να κάνουν εξετάσεις αίματος και ούρων τουλάχιστον δυο φορές το χρόνο.

2.9 Πόσο πρέπει να διαρκέσει η θεραπεία;

Η νόσος είναι ισόβια, αν και τα συμπτώματα γίνονται ηπιότερα με την πάροδο του χρόνου.

2.10 Ποια είναι η μακροχρόνια πρόγνωση (προβλεπόμενη έκβαση και πορεία) της νόσου;

Η ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης είναι μια ισόβια νόσος, αν και τα συμπτώματα μπορεί να γίνονται ηπιότερα με την πάροδο της

ηλικίας. Πολύ σπάνια, οι ασθενείς αναπτύσσουν βλάβη των οργάνων, ιδιαίτερα των νεφρών, που οφείλεται σε αμυλοείδωση. Οι πολύ σοβαρά πάσχοντες ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ψυχικές διαταραχές και νυχτερινή τύφλωση.

2.11 Υπάρχει πλήρης ύφεση της νόσου;
Όχι, επειδή είναι γενετικό νόσημα.

3. ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ

3.1 Πώς μπορεί να επηρεάσει η νόσος την καθημερινή ζωή του παιδιού και της οικογένειας;
Τα συχνά επεισόδια διαταράσσουν τη φυσιολογική οικογενειακή ζωή και μπορεί να παρεμποδίζουν την εργασία του γονέα ή του ασθενούς. Υπάρχει συχνά μεγάλη καθυστέρηση πριν τεθεί η σωστή διάγνωση, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ανησυχία στους γονείς και, μερικές φορές, άσκοπες ιατρικές εξετάσεις.

3.2 Τι ισχύει σχετικά με το σχολείο;
Τα συχνά επεισόδια προκαλούν προβλήματα στη φοίτηση στο σχολείο. Οι εκπαιδευτικοί πρέπει να ενημερώνονται για τη νόσο και για το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση που ένα επεισόδιο αρχίσει στο σχολείο.

3.3 Τι ισχύει σχετικά με την άθληση;
Δεν υπάρχει κανένας περιορισμός όσον αφορά την άθληση. Ωστόσο, η συχνή απουσία από τους αγώνες και τις προπονήσεις μπορεί να παρεμποδίσει τη συμμετοχή σε ανταγωνιστικά ομαδικά αθλήματα.

3.4 Τι ισχύει σχετικά με τη δίαιτα;
Δεν υπάρχει ειδική δίαιτα.

3.5 Μπορεί το κλίμα να επηρεάσει την πορεία της νόσου;
Όχι, δεν μπορεί.

3.6 Μπορεί το παιδί να εμβολιαστεί;

Ναι, το παιδί μπορεί και πρέπει να εμβολιάζεται, παρότι αυτό μπορεί να πυροδοτήσει πυρετικά επεισόδια.
Όταν, όμως, το παιδί βρίσκεται υπό θεραπεία, ο θεράπων γιατρός πρέπει να ενημερώνεται, πριν από τη χορήγηση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

3.7 Τι ισχύει σχετικά με τη σεξουαλική ζωή, την εγκυμοσύνη και τον έλεγχο των γεννήσεων;

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης μπορούν να απολαύσουν τη φυσιολογική σεξουαλική δραστηριότητα και να έχουν δικά τους παιδιά. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα επεισόδια τείνουν να μειώνονται. Η πιθανότητα γάμου με κάποιον που έχει ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης είναι εξαιρετικά μικρή, εκτός αν ο σύντροφος προέρχεται από την ίδια ευρύτερη οικογένεια με τον ασθενή. Όταν ο σύντροφος δεν είναι φορέας της ανεπάρκειας της μεβαλονικής κινάσης, τα παιδιά τους δεν μπορούν να έχουν τη νόσο.