



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/NL/intro>

Familiaire Mediterrane Koorts

Versie 2016

1. WAT IS FMF

1.1 Wat is het?

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

1.2 Hoe vaak komt het voor?

Bij bevolkingen met een hoog risico komt de aandoening bij circa 1-3 op de 1000 personen voor. Het is zeldzamer in andere etnische groepen. Sinds het bijbehorende 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 circa 90% van de patiënten voor het twintigste levensjaar. Bij meer dan de helft van de patiënten begint de ziekte in de eerste tien levensjaren.

1.3 Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

FMF is een genetische ziekte. Het verantwoordelijke gen wordt het MEFV-gen genoemd en het produceert een eiwit dat een rol speelt bij de natuurlijke controle van ontsteking. Als dit gen gemuteerd is, zoals bij FMF, schiet deze controle tekort waardoor patiënten koortsaanvallen

krijgen.

1.4 Is het erfelijk?

Het wordt doorgaans overgeërfd als autosomale recessieve aandoening. Dat betekent dat de ouders vaak geen symptomen hebben van de aandoening. Dit type overdracht betekent dat bij een persoon met FMF beide exemplaren van het MEFV gen gemuteerd zijn (een van de moeder en een van de vader); beide ouders zijn dus dragers (een drager heeft slechts één gemuteerd exemplaar en niet de ziekte). Als de ziekte aanwezig is in de familie gaat het meestal om een broertje, nichtje oom of een ver familielid gaat. In de zeldzame situatie dat één ouder zelf ook FMF heeft en de ander is drager, dan hebben ze een kans van 50% dat hun kind de ziekte zal krijgen. Bij een minderheid van de patiënten lijkt een of zelfs beide exemplaren van het gen normaal te zijn.

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

Uw kind heeft de aandoening, omdat het geboren is met gemuteerde 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 meest voor en worden bij circa 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 verschijnselen, in de loop der tijd of binnen dezelfde aanval.

De aanvallen gaan vanzelf over zonder behandeling en duren een tot

vier dagen. De patiënten herstellen volledig na een aanval en voelen zich tussen de aanvallen door meestal goed. Sommige aanvallen kunnen zo pijnlijk zijn dat de patiënt of familie medische hulp zoeken. Ernstige buikpijnaanvallen kunnen lijken op een acute blindedarmontsteking, waardoor sommige patiënten een onnodige blindedarmoperatie ondergaan.

Sommige aanvallen kunnen zo mild zijn dat ze verward worden met gewone buikpijn. Dit is een van de redenen waardoor FMF-patiënten zo moeilijk te herkennen zijn. Tijdens de fase met buikpijn hebben kinderen vaak last van verstopping, 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 een andere aanval. De pijn op de borst is meestal éénzijdig en kan zo heftig zijn dat de patiënt niet diep genoeg adem kan halen. Het gaat binnen enkele dagen over.

Vaak is één gewricht per keer aangetast (monoartritis), meestal een 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 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 acuut reuma of juveniele idiopathische artritis (jeugdreuma) 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 gezien genaamd erysipelasachtig erytheem, 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 vaatontsteking (vasculitis), zoals Henoch-Schönlein's purpura en

polyarteritis nodosa worden vaker gezien bij kinderen met FMF. De ernstigste complicatie van FMF is het ontstaan van amyloïdose bij gevallen die onvoldoende behandeld worden. Amyloïd is een speciaal eiwit dat in bepaalde organen, zoals de nieren, darmen, huid en 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. Eiwit in de urine kan de aanwijzing 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 levensgevaarlijke complicatie.

1.9 Verloopt de ziekte bij ieder kind hetzelfde?

Het verloopt niet bij ieder kind hetzelfde. 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 zich de ziekte zich op jonge leeftijd geopenbaard heeft.

2. DIAGNOSE EN BEHANDELING

2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?

Over het algemeen wordt de volgende aanpak gehanteerd:

Klinische verdenking: De diagnose FMF kan pas in overwogen worden, nadat een kind minimaal drie aanvallen gehad heeft. De ziektegeschiedenis moet nauwkeurig worden uitgevraagd inclusief etnische achtergrond en het voorkomen van gelijksoortige klachten of

nierfalen bij familieleden.

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 periode van observatie moet een patiënt indien mogelijk gezien worden tijdens een aanval, voor een uitgebreid lichamelijk onderzoek en bloedonderzoeken om de aanwezigheid van een ontsteking te beoordelen. Over het algemeen zijn al deze onderzoeken afwijkend 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 praktisch 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 laboratoriumuitslagen die wijzen op de diagnose FMF krijgen gedurende ongeveer zes maanden colchicine voorgeschreven waarnaar 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 raken bij de diagnose en behandeling van FMF. Deze omvatten algemene kinderartsen, kinderreumatologen of algemeen reumatologen, nefrologen (nierspecialisten) en (kinder-)maagdarmleverartsen.

Genetische analyse: Het mogelijk om door middel van genetische analyse de aanwezigheid van mutaties vast te stellen die verantwoordelijk worden gehouden voor het ontstaan van FMF. De klinische diagnose FMF wordt bevestigd als de patiënt twee gemuteerde genen heeft, een 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 maar een

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. Dit uitstel van diagnose moet geminimaliseerd 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 erytrocyt bezinkingssnelheid (BSE), CRP, volledig bloedbeeld en fibrinogeen zijn belangrijk tijdens een aanval (tenminste 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 geworden. Bij ongeveer een derde van de patiënten worden de uitslagen van deze testen weer normaal. Bij de overige twee derde nemen deze niveaus wel 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 voor onderzoeksdoeleinden.

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

nacht 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 heeft nauwelijks bijwerkingen, zolang de juiste dosering wordt aangehouden. Op dit moment is een natuurlijk product, colchicine, het medicijn van eerste keuze bij de profylactische behandeling van FMF. Nadat de diagnose gesteld is moet het kind het medicijn 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 uit blijven leggen 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 de behandeling goed ingesteld is kan het kind een normaal leven leiden en heeft het een normale levensverwachting. De ouders moeten niet zonder overleg met de arts de dosis aanpassen.

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

Biologische middelen worden gebruikt bij patiënten bij wie colchicine niet werkt of niet wordt verdragen.

2.5 Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de behandeling met geneesmiddelen?

Het is niet makkelijk om te accepteren 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 gereduceerd wordt. De meest voorkomende bijwerking is diarree.

Sommige kinderen tolereren de voorgeschreven dosis niet vanwege waterige ontlasting. In dergelijke gevallen moet de dosis verlaagd worden, totdat het getolereerd wordt en vervolgens met kleine stapjes weer verhoogd worden naar de geschikte dosering. Gedurende drie weken kan ook het lactose in het dieet verminderd worden om de maagdarmklachten 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 zou de therapie moeten duren?

FMF vereist een levenslange preventieve behandeling.

2.7 Hoe zit het met onconventionele of complementaire therapieën?

Er is geen complementaire 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 urineonderzoeken ondergaan.

2.9 Hoelang duurt de ziekte?

FMF is een levenslange aandoening.

2.10 Wat is de prognose op lange termijn (voorspeld verloop en 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 dialyse of een niertransplantatie nodig hebben.

Groeivertraging is geen belangrijk bij goed behandelde FMF.

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 voor 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 onvoldoende zijn, wat het risico op amyloïdose vergroot.

De psychologische last van een levenslange behandeling kan ook een 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 en met de behandeling met colchicine verbetert dit enorm. 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 langdurige aanvallen van 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 fertiliteitsproblemen 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.