



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

Rodzinna gorączka śródziemnomorska

Wersja 2016

1. CO TO JEST RODZINNA GORĄCZKA ŚRÓDZIEMNOMORSKA

1.1 Co to jest?

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (ang. Familial Mediterranean Fever, FMF) jest chorobą genetyczną. Pacjenci cierpią z powodu nawracających przełomów gorączkowych, którym towarzyszą bóle brzucha lub bóle w klatce piersiowej albo obrzęk i ból stawów. Choroba na ogół dotyka mieszkańców krajów basenu Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu, w szczególności Żydów (zwłaszcza sefardyjskich), Turków, Arabów i Ormian.

1.2 Jak często choroba występuje?

Zapadalność na chorobę w populacji wysokiego ryzyka wynosi 1–3 przypadków na 1000 osób. W innych grupach etnicznych choroba występuje rzadko. Od czasu odkrycia powiązanego z nią genu diagnozuje się ją częściej, nawet w populacjach, w których była uznawana za bardzo rzadką, takich jak Włosi, Grecy czy Amerykanie. U około 90% pacjentów ataki FMF zaczynają się przed ukończeniem 20. roku życia. U ponad połowy pacjentów choroba pojawia się w pierwszej dekadzie życia. Nieco częściej występuje u chłopców niż u dziewcząt (1,3:1).

1.3 Jakie są przyczyny choroby?

FMF jest chorobą genetyczną. Gen odpowiedzialny za zachorowanie nosi nazwę MEFV i dotyczy białka odgrywającego rolę w naturalnym zwalczaniu stanu zapalnego. Jeśli w genie dojdzie do mutacji, jak w

przypadku FMF, ta funkcja regulacyjna nie działa prawidłowo, a pacjenci cierpią z powodu napadów gorączki.

1.4 Czy choroba jest dziedziczna?

W większości przypadków jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, co oznacza, że u rodziców chorego zazwyczaj nie pojawiają się objawy choroby. Ten rodzaj przekazywania oznacza, że aby dana osoba zachorowała na FMF, musi mieć zmutowane obydwie kopie genu MEFV (jedną od matki, a drugą od ojca); w związku z powyższym obydwoje rodzice muszą być nosicielami (nosiciel ma tylko jedną kopię zmutowaną, ale nie choruje). Jeśli choroba występuje w dalszej rodzinie, może się rozwinąć u rodzeństwa, kuzynostwa, wujostwa lub dalszych krewnych. Jednak jak widać na przykładzie małego odsetka przypadków, jeśli jeden rodzic ma FMF, a drugi jest nosicielem, istnieje 50-procentowe prawdopodobieństwo, że ich dziecko zachoruje. U małego odsetka pacjentów jedna lub nawet obydwie kopie genu wydają się normalne.

1.5 Dlaczego moje dziecko choruje na tę chorobę? Czy można jej zapobiec?

Dziecko choruje, ponieważ ma mutację genów powodujących FMF.

1.6 Czy choroba jest zakaźna?

Nie, nie jest.

1.7 Jakie są główne objawy choroby?

Głównym objawem choroby są nawracające gorączki, którym towarzyszą bóle brzucha, klatki piersiowej lub stawów. Ataki dolegliwości brzusznych zdarzają się najczęściej, występują u około 90% pacjentów. Napady bólu w klatce piersiowej występują u 20-40% chorych, a ból stawów u 50-60% pacjentów.

Zazwyczaj dzieci uskarżają się na ataki określonego typu, takie jak nawracające bóle brzucha i gorączki. Jednak u niektórych pacjentów występują ataki innego rodzaju, pojedynczo lub razem.

Ataki te ustępują samoistnie (co oznacza, że przemijają bez leczenia) i

trwają od jednego do czterech dni. Po ataku pacjenci odzyskują pełnię zdrowia, a między napadami czują się dobrze. Niektóre ataki mogą być tak silne, że pacjenci i członkowie ich rodzin zaczynają szukać pomocy lekarza. Ciężkie napady objawów brzusznych mogą bardzo przypominać ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, dlatego niektórzy pacjenci mogą się poddać niepotrzebnej interwencji chirurgicznej, na przykład wycięcia wyrostka robaczkowego.

Jednak niektóre ataki, nawet u tego samego pacjenta, mogą być na tyle łagodne, że są mylone ze zwykłym uciskiem w jamie brzusznej. To jeden z czynników, który utrudnia rozpoznanie FMF. Podczas bólu brzucha dziecko cierpi zazwyczaj na zaparcia, ale w miarę jak ból ustaje, pojawiają się bardziej miękkie stolce.

Dziecko może mieć bardzo wysoką gorączkę w trakcie jednego napadu i nieznacznie podwyższoną temperaturę ciała podczas kolejnego. Ból klatki piersiowej pojawia się zwykle tylko po jednej stronie, ale może być tak silny, że pacjent nie jest w stanie wziąć głębszego oddechu. Objaw ten mija w ciągu kilku dni.

Zazwyczaj objawy pojawiają się tylko w jednym stawie (tzw. jednostawowe zapalenie stawów). Zazwyczaj jest to kolano lub staw skokowy. Staw może być tak spuchnięty i bolesny, że dziecko nie może chodzić. U około jednej trzeciej pacjentów w obrębie zajętego stawu pojawia się czerwona wysypka skórna. Ataki obejmujące staw mogą trwać nieco dłużej niż inne rodzaje ataków, a całkowite ustąpienie bólu może potrwać od czterech dni nawet do dwóch tygodni. U niektórych dzieci jedyną oznaką choroby mogą być nawracające bóle stawów i obrzęk, które są błędnie diagnozowane jako ostra gorączka reumatyczna lub młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

W około 5-10% przypadków zajęcie stawów przyjmuje postać przewlekłą i może powodować uszkodzenia stawu.

W niektórych przypadkach pojawia się charakterystyczna dla FMF wysypka (wykwity skórne) w postaci rumienia przypominającego różę, występująca głównie na dolnych kończynach i stawach. Niektóre dzieci mogą odczuwać ból nóg.

W rzadszych rodzajach ataków mamy do czynienia z nawracającym zapaleniem osierdzia (zewnątrznej błony otaczającej serce), zapaleniem mięśni, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (błony otaczającej mózg i rdzeń kręgowy) i zapaleniem osłonki pochwowej jądra.

1.8 Jakie są możliwe powikłania?

U dzieci chorych na FMF częściej rozpoznaje się pewne choroby, charakteryzujące się zapaleniem naczyń krwionośnych, takie jak plamica Schönleina-Henocha i guzkowe zapalenie tętnic.

Najpoważniejszym powikłaniem nieleczonej FMF jest rozwój amyloidozy. Amyloid jest szczególnym białkiem, które odkłada się w niektórych narządach, takich jak nerki, jelita, skóra i serce, powodując stopniowe upośledzenie czynności tych organów, zwłaszcza nerek. Nie jest to objaw typowy dla FMF i może on być powikłaniem innych przewlekłych chorób zapalnych, nieleczonych w odpowiedni sposób. Obecność białka w moczu może być kluczem do diagnozy. Wykrycie amyloidu w nerkach lub jelicie potwierdza diagnozę. U dzieci, które otrzymują odpowiednią dawkę kolchicyny (patrz leczenie farmakologiczne), nie występuje ryzyko rozwoju tego zagrażającego życiu powikłania.

1.9 Czy choroba przebiega tak samo u wszystkich dzieci?

Choroba nie u wszystkich dzieci przebiega tak samo. Ponadto rodzaj, czas trwania i stopień zaawansowania ataków może być za każdym razem inny u tego samego dziecka.

1.10 Czy choroba przebiega inaczej u dzieci i u dorosłych?

Ogólnie FMF u dzieci przypomina postać choroby występującą u dorosłych. Jednak pewne cechy choroby, jak zapalenie stawów i zapalenie mięśni, są częstsze w okresie dzieciństwa. Częstość ataków zazwyczaj maleje z wiekiem pacjenta. Zapalenie osłonki pochwowej jądra występuje częściej u młodych chłopców niż u dorosłych mężczyzn. Ryzyko wystąpienia amyloidozy jest wyższe u nieleczonych pacjentów, u których choroba wystąpiła wcześniej.

2. DIAGNOZA I LECZENIE

2.1 Jak diagnozuje się tę chorobę?

Zasadniczo stosuje się następujące podejście:

Podejrzanie kliniczne: FMF można podejrzewać dopiero wtedy, gdy u dziecka wystąpią co najmniej trzy ataki. Należy wziąć pod uwagę

szczegółową historię pochodzenia etnicznego oraz przypadki krewnych, u których wystąpiły podobne dolegliwości lub niewydolność nerek. Rodziców należy poprosić o dostarczenie szczegółowego opisu poprzednich ataków.

Obserwacja: Dziecko, u którego podejrzewa się wystąpienie FMF, powinno być monitorowane przed postawieniem ostatecznej diagnozy. Jeśli to możliwe, w trakcie obserwacji pacjent powinien zostać poddany badaniu fizykalnemu podczas ataku oraz mieć wykonane badania krwi na obecność stanu zapalnego. Zasadniczo wyniki testów są dodatnie w trakcie napadu, a po jego ustąpieniu wracają do normy bądź są bliskie normie. Opracowano kryteria klasyfikacji, które pomagają w rozpoznaniu FMF. Z różnych powodów nie zawsze istnieje możliwość przebadania dziecka w momencie wystąpienia ataku. Dlatego też rodziców prosi się o prowadzenie dzienniczka z opisem wszystkich zaistniałych sytuacji i objawów. Rodzice mogą również wykonać badania krwi, korzystając z usług lokalnego laboratorium.

Odpowiedź na leczenie kolchicyną: Dzieciom z klinicznymi i laboratoryjnymi objawami wskazującymi na wystąpienie FMF przez okres około sześciu miesięcy podaje się kolchicynę, a następnie ponownie analizuje symptomy choroby. W przypadku zachorowania na FMF ataki ustają całkowicie lub zostają ograniczone pod względem liczby, stopnia nasilenia i czasu trwania.

Dopiero po spełnieniu powyższych kryteriów u pacjenta można zdiagnozować FMF i przepisać mu kolchicynę, którą będzie zażywał przez całe życie.

Ponieważ FMF dotyczy różnych układów ciała, w procesy diagnozowania i leczenia FMF mogą być zaangażowani lekarze specjaliści różnych dziedzin. Są to zazwyczaj pediatrzy, reumatolodzy ogólni lub wieku rozwojowego, nefrolodzy (specjaliści chorób nerek) i gastroenterolodzy (specjaliści chorób układu pokarmowego).

Analiza genetyczna: Od kilku lat istnieje możliwość przeprowadzenia analizy genetycznej pacjentów, dzięki której można ustalić obecność mutacji uważanej za czynnik odpowiedzialny za rozwój FMF.

Diagnozę kliniczną FMF potwierdza się, jeśli pacjent jest nosicielem 2 mutacji, po jednej od każdego rodzica. Niemniej jednak dotychczas opisane mutacje stwierdzono u około 70–80% pacjentów z FMF.

Oznacza to, że istnieją pacjenci cierpiący na FMF, u których mutacja obejmuje jedną kopię genu albo nie występuje wcale, dlatego diagnoza FMF nadal jest stawiana na podstawie oceny klinicznej. Nie w każdym zakładzie opieki zdrowotnej jest możliwość wykonania analizy genetycznej.

Bardzo częste objawy występujące w dzieciństwie to gorączka i ból brzucha. Dlatego rozpoznanie FMF jest trudne nawet w populacji wysokiego ryzyka. Jej zdiagnozowanie może zająć nawet kilka lat. Opóźnienie to należy ograniczać, ponieważ u nieleczonych pacjentów rośnie ryzyko wystąpienia amyloidozy.

Istnieje spora liczba innych chorób cechujących się przełomami gorączkowymi, bólem brzucha i stawów. Niektóre z tych chorób również są dziedziczne i mają pewne wspólne cechy kliniczne, jednak każda z nich posiada wyróżniające ją cechy kliniczne i laboratoryjne.

2.2 Jakie jest znaczenie badań?

W rozpoznaniu FMF ważną rolę odgrywają testy laboratoryjne. W czasie ataku (na 24–48 godzin od początku ataku) ważne jest przeprowadzanie takich badań, jak badanie wskaźnika opadania krwinek czerwonych (OB), białka C-reaktywnego (CRP), morfologia krwi i fibrynogen, ponieważ pozwala to ocenić nasilenie stanu zapalnego. Testy te powtarza się, kiedy objawy ustępują, aby zaobserwować, czy wyniki powróciły lub zbliżyły się do normy. U około jednej trzeciej pacjentów wyniki testów wracają do normy. U pozostałych dwóch trzecich poziomy niektórych wskaźników znacznie się obniżają, utrzymując się jednak powyżej górnej granicy normy.

Niewielka ilość krwi jest potrzebna również do wykonania analizy genetycznej. Dzieci leczone kolchicyną powinny oddawać próbki krwi i moczu dwa razy do roku, co umożliwi prawidłową obserwację ich stanu zdrowia.

Próbka moczu jest badana również na obecność białka i czerwonych krwinek. Podczas ataków mogą występować okresowe zmiany, ale stale podwyższone poziomy białka w moczu mogą wskazywać na amyloidozę. Wówczas lekarz może wykonać biopsję nerek lub odbytnicy. Biopsja odbytnicy polega na pobraniu z odbytnicy małego fragmentu tkanki i jest bardzo prostym badaniem. Jeśli biopsja odbytnicy nie wykaże obecności amyloidu, aby potwierdzić diagnozę trzeba wykonać biopsję nerki. W przypadku biopsji nerki dziecko musi spędzić w szpitalu jedną

noc. Tkanki pozyskane w trakcie biopsji są barwione, a następnie badane pod kątem obecności nagromadzonego amyloidu.

2.3 Czy chorobę można leczyć lub wyleczyć?

FMF nie można wyleczyć, ale można ją leczyć, podając przez całe życie kolchicynę. Dzięki temu można zapobiegać amyloidozie i atakom lub ograniczać je. Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku, powrócą ataki i ryzyko wystąpienia amyloidozy.

2.4 Na czym polega leczenie?

Leczenie FMF jest proste, niedrogie i nie wiąże się z żadnymi większymi działaniami niepożądanymi, o ile lek jest zażywany w odpowiedniej dawce. Obecnie kolchicina, produkt naturalny, jest lekiem z wyboru w leczeniu profilaktycznym FMF. Po postawieniu diagnozy dziecko musi przyjmować lek przez resztę życia. Jeśli kolchicina stosowana jest prawidłowo, ataki zanikają u około 60% pacjentów, częściowa odpowiedź na leczenie występuje u 30% chorych, a u 5–10% pacjentów lek okazuje się nieskuteczny.

Leczenie nie tylko zwalcza napady, ale również eliminuje ryzyko zachorowania na amyloidozę. Dlatego kluczową sprawą jest, aby lekarze wciąż tłumaczyli rodzicom i pacjentom, jak istotne jest zażywanie leku w przepisanej dawce. Przestrzeganie zasad leczenia jest niezwykle ważne. Jeśli lek przyjmowany jest poprawnie, dziecko może prowadzić normalny tryb życia, a oczekiwana długość życia również nie odbiega od normy. Rodzice nie powinni zmieniać dawki leku bez konsultacji z lekarzem.

Dawki kolchicyny nie powinno się zwiększać w momencie wystąpienia ataku, ponieważ jest to nieskuteczne. Ważne jest zapobieganie atakom. U pacjentów opornych na działanie kolchicyny stosuje się leki biologiczne.

2.5 Jakie są działania niepożądane leczenia farmakologicznego?

Trudno jest zaakceptować fakt, że dziecko musi przyjmować leki przez resztę życia. Rodziców często martwią możliwe działania niepożądane wywoływane przez kolchicynę. Jest to bezpieczny lek, powodujący

niewielkie działania niepożądane, które zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest biegunka.

Niektóre dzieci nie tolerują zalecanej dawki – powoduje ona u nich częste rozwolnienia. W takich przypadkach dawkę leku należy najpierw zmniejszyć, aż będzie tolerowana przez organizm pacjenta, a następnie stopniowo zwiększać, aby uzyskać odpowiednią dawkę. Można też ograniczyć spożycie laktozy przez okres około trzech tygodni – wówczas objawy ze strony przewodu pokarmowego często znikają.

Do innych działań niepożądanych należą nudności, wymioty i skurcze mięśni brzucha. W rzadkich przypadkach lek może osłabiać mięśnie. Czasem może się zmniejszać liczba komórek krwi obwodowej (białych i czerwonych krwinek i płytek krwi), jednak powraca ona do normy po zmniejszeniu dawki.

2.6 Jak długo powinno trwać leczenie?

FMF wymaga leczenia profilaktycznego trwającego całe życie.

2.7 Czy można stosować leczenie niekonwencjonalne lub uzupełniające?

Nie jest znane żadne leczenie uzupełniające FMF.

2.8 Jakie kontrole okresowe są niezbędne?

Leczonym dzieciom należy badać krew i mocz co najmniej dwa razy w roku.

2.9 Jak długo choruje się na tę chorobę?

FMF jest chorobą trwającą do końca życia.

2.10 Jakie jest długofalowe rokowanie (przewidywany skutek i przebieg) choroby?

Dzieci z FMF, przez resztę życia odpowiednio leczone kolchicyną, mogą wieść normalne życie. Jeśli rozpoznanie przedłuża się albo pacjent nie stosuje się do zaleceń dotyczących leczenia, wzrasta ryzyko

zachorowania na amyloidozę, co z kolei skutkuje złym rokowaniem. Dzieci, u których wystąpiła amyloidoza, mogą wymagać przeszczepu nerki.

Opóźnienie wzrostu nie jest głównym problemem w FMF.

2.11 Czy możliwe jest całkowite wyleczenie?

Nie, ponieważ jest to choroba genetyczna. Leczenie kolchicyną trwające całe życie daje jednak pacjentowi szansę na normalne życie, bez ograniczeń i bez ryzyka wystąpienia amyloidozy.

3. ŻYCIE CODZIENNE

3.1 Jak choroba może wpłynąć na codzienne życie dziecka i jego rodziny?

Zanim choroba zostanie zdiagnozowana, dziecko i jego rodzina zmagają się z poważnymi zmartwieniami. Dziecko może wymagać częstych konsultacji lekarskich z powodu silnego bólu brzucha, klatki piersiowej czy stawów. Niektóre dzieci przechodzą niepotrzebne zabiegi chirurgiczne, które są wynikiem złego rozpoznania. Po postawieniu diagnozy głównym celem leczenia jest zapewnienie zarówno dziecku, jak i jego rodzicom, w miarę normalnego życia. Pacjenci z FMF wymagają długotrwałego, regularnego leczenia i nie zawsze przestrzegają zasad przyjmowania kolchicyny - może się to wiązać z ryzykiem rozwoju amyloidozy.

Istotnym problemem jest psychiczne obciążenie związane z koniecznością przyjmowania leków przez całe życie. Bardzo przydatne okazują się wówczas programy edukacyjne skierowane do pacjentów i ich rodzin oraz pomoc psychologa.

3.2 Czy dziecko może chodzić do szkoły?

Częste ataki znacznie utrudniają chodzenie do szkoły, ale kolchicyna ogranicza ten problem.

Warto poinformować nauczycieli o chorobie, aby wiedzieli, jak mają postępować w razie wystąpienia ataku choroby.

3.3 Czy dziecko może uprawiać sport?

Pacjenci chorzy na FMF i przyjmujący kolchicynę mogą uprawiać dowolny sport. Jedyne problemy mogą stanowić ataki przewlekłego zapalenia stawów, które mogą powodować ograniczenie ruchomości dotkniętych stawów.

3.4 Czy dieta ma wpływ na przebieg choroby?

Nie ma żadnych szczególnych zaleceń dotyczących diety.

3.5 Czy klimat ma wpływ na przebieg choroby?

Nie, nie ma.

3.6 Czy dziecko może być szczepione?

Tak, dziecko może być szczepione.

3.7 Jak choroba wpływa na życie seksualne, ciążę, antykoncepcję?

Przed podaniem kolchicyny u pacjentów z FMF mogą występować problemy z płodnością, ale po rozpoczęciu leczenia ten problem znika. Zmniejszenie ilości spermy przy stosowaniu zalecanych dawek leku zdarza się bardzo rzadko. Pacjentki nie muszą odstawiać leku na czas ciąży i karmienia piersią.