



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

Pordična mediteranska groznica

Verzija 2016

1. ŠTA JE TO?

1.1 Kakva je to bolest?

Porodična ili familijarna mediteranska groznica (FMG) je nasledna bolest. Bolesnici imaju ponavljane napade povišene temperature udružene sa bolovima u stomaku, ili grudima, ili otokom i bolom u zglobovima. Bolest se javlja kod osoba mediteranskog porekla i sa Bliskog Istoka, kao što su Jevreji (Sefardi), Turci, Arapi i Jermeni.

1.2 Koliko je bolest česta?

U populacijama sa visokim rizikom učestalost bolesti je 1-3 bolesnika na 1000 ljudi. Bolest je retka u drugim etničkim grupama. Međutim do otkrivanja gena, koji je odgovoran za njenu pojavu, bolest se dijagnostikovala češće, čak i u populacijama gde se smatralo da je retka, kao što su Italijani, Grci i Amerikanci.

FMG u 90% slučajeva počinje pre 20 godine života. Kod više od polovine bolesnika, javlja se u prvoj deceniji života.

1.3 Koji su uzroci bolesti?

FMG je nasledna bolest. Odgovorni gen se zove MEFV i on kodira (određuje) protein koji učestvuje u prirodnom zalečenju upalnog procesa. Ukoliko je taj gen izmenjen (mutiran), što se dešava u FMG, ovaj proces ne funkcioniše kako treba i kod bolesnika se pojavljuju napadi povišene temperature.

1.4 Da li je bolest nasledna?

Bolest je nasledna i nasleđuje se autozomno recesivno, što znači da roditelji obično nemaju simptome bolesti. To znači, da bi se bolest manifestovala kod jedne osobe, obe kopije gena MEFV moraju biti izmenjene (jedna od majke i druga od oca); dakle oba roditelja su nosioci izmenjenog gena (nosilac ima samo jednu mutiranu kopiju gena, ali nije bolestan). Bolest se može naći i u široj porodici, kod polubrata, ujke, teče ili daljeg rođaka. Ukoliko jedan roditelj ima FMG, a drugi je nosilac izmenjenog gena, postoji 50% verovatnoće da će njihovo dete biti bolesno. Kod manjeg broja bolesnika, jedna ili čak obe kopije gena mogu biti normalne.

1.5. Zašto je moje dete bolesno? Da li bolest može da se spreči?

Dete se razbolelo jer je nasledilo izmenjene gene koji uzrokuju FMG.

1.6 Da li je bolest zarazna?

Bolest nije zarazna.

1.7 Koji su glavni simptomi bolesti?

Glavni simptomi bolesti su ponavljane epizode povišene temperature udružene sa bolovima u stomaku, grudima ili zglobovima. Najčešći su napadi stomačnih bolova koji se viđaju kod 90% pacijenata. Napadi sa bolovima u grudima se javljaju kod 20-40%, a bolovi u zglobovima kod 50-60% pacijenata.

Obično kod dece postoji specifičan tip napada sa ponavljanim stomačnim bolom i povišenom temperaturom. Neki bolesnici mogu da imaju različite tipove napada, jedan ili kombinaciju u isto vreme.

Ovi napadi su samoograničavajući (znači da prestaju spontano bez lečenja) i traju između 1-4 dana. Bolesnici se u potpunosti oporave i osećaju se dobro nakon napada. Nekada su napadi veoma bolni, pa su bolesnik i porodica prinuđeni da zatraže medicinsku pomoć. Težak stomačni napad može ličiti na akutnu upalu slepog creva, pa se bolesnici nekad podvrgavaju nepotrebnim hirurškim intervencijama, kao što je operacija slepog creva.

Međutim, neki od tih napada, čak i kod istog deteta mogu da budu blagi

i da liče na nelagodnost u stomaku. To je jedan od razloga što se dijagnoza FMG teško postavlja. Za vreme napada bolova u trbuhu dete obično ima zatvor, a kako se bolovi smiruju, stolica može biti ređa.

Obično je upalom zahvaćen samo jedan zglob (monoartritis) i to najčešće skočni zglob ili koleno. Nekada zglob može biti toliko otečen i bolan da dete ne može da hoda. Kod trećine bolesnika se javlja crvenilo po koži iznad zglobova. Upala zglobova traje nešto duže od drugih napada i može trajati od 4 dana do 2 nedelje, pre nego što se bol u potpunosti smiri. Kod neke dece jedini pokazatelj bolesti mogu biti ponavljani otok i bol zglobova, što se pogrešno dijagnostikuje kao akutna reumatska groznica ili juvenilni idiopatski artritis.

U oko 5-10% slučajeva upala zglobova postaje hronična i može dovesti do oštećenja zgloba.

U nekim slučajevima može se javiti karakteristična ospa u FMG koji se zove "eritem nalik crvenom vetru", koji se obično uočava na nogama i iznad zglobova. Neka deca se žale na bolove u nogama.

Ređe manifestacije bolesti su ponavljani perikarditis (upala srčane maramice), miozitis (zapaljenje mišića), meningitis (zapaljenje opne koja obavija mozak i kičmenu moždinu) i orhitis (zapaljenje testisa).

1.8 Koje su moguće komplikacije?

Neke druge bolesti, kao što je purpura Henoh-Šenlajn i nodozni poliarteritis, koje se karakterišu zapaljenjem krvnih sudova viđaju se češće kod dece koja boluju od FMG. Najteža komplikacija nelečene FMG je amiloidoza. Amiloid je specifičan protein koji se taloži u određenim organima, kao što su bubrezi, creva, koža i srce i dovodi do postepenog gubitka funkcije tih organa, posebno bubrega. Amiloidoza nije specifična za FMG, već se javlja i u drugim hroničnim zapaljenskim bolestima, ako se ne leče na odgovarajući način. Prisustvo amiloida u crevima ili bubregu potvrđuje dijagnozu. Deca koja primaju odgovarajuću dozu kolhicina, zaštićena su od nastanka ove ozbiljne komplikacije.

1.9 Da li je bolest ista kod svakog deteta?

Bolest nije ista kod svakog deteta. Štaviše, tip, dužina i težina napada mogu se razlikovati od napada do napada, čak i kod istog deteta.

1.10 Da li se bolest kod dece razlikuje od bolesti kod odraslih?

Uopšteno, FMG u dečjem uzrastu liči na bolest kod odraslih. Neki od znakova bolesti kao što su artritis-zapaljenje zglobova i miozitis-zapaljenje mišića, su mnogo češći kod dece. Učestalost napada se smanjuje kako pacijent stari. Orhitis (zapaljenje testisa) se sreće mnogo češće kod mladih dečaka, nego kod odraslih muškaraca. Rizik za amiloidozu je veći kod nelečenih bolesnika, sa ranim početkom bolesti.

2. DIJAGNOZA I TERAPIJA

2.1 Kako se postavlja dijagnoza?

Uopšteno, prati se sledeći pristup:

Klinička sumnja: Na FMG se može posumnjati kada se kod deteta ispolje najmanje 3 napada bolesti. Detaljni podaci o etničkom poreklu i srođnicima sa sličnim tegobama ili bubrežnom slabošću mogu biti od značaja.

Lekar treba da zamoli roditelje da detaljno opišu kako su izgledali prethodni napadi.

Praćenje: Dete kod koga se sumnja na FMG mora se detaljno pratiti pre nego što se postavi definitivna dijagnoza. Tokom perioda praćenja, ukoliko je moguće, trebalo bi za vreme samog napada obaviti lekarski pregled i uraditi laboratorijske analize, da bi se procenilo prisustvo zapaljenja. Pokazatelji upalnog procesa su povišeni za vreme napada, a van napada se vrednosti normalizuju. Kreirani su kriterijumi za klasifikaciju koji pomažu da se prepozna FMG. Nije uvek moguće da lekar pregleda dete u toku napada. Zato treba zamoliti roditelje da vode dnevnik, u kome će redovno opisati šta se dešava. Takođe mogu u lokalnoj laboratoriji uraditi laboratorijske analize.

Odgovor na lečenje kolhicinom: Detetu kod koga se na osnovu kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza posumnja na FMG, propisuje se lek kolhicin tokom 6 meseci. Nakon toga se procenjuje efekat lečenja. Ako bolesnik ima FMG, napadi se neće više ponavljati ili će se njihova težina i dužina smanjiti.

Ako bolesnik ispunjava prethodne kriterijume, onda se postavlja dijagnoza FMG i kolhicin se propisuje doživotno.

Pošto proces upale zahvata različite organske sisteme, u postavljanju dijagnoze i lečenju bolesti učestvuju lekari različitih specijalnosti (lekari opšte prakse, pedijatri reumatolozi ili reumatolozi za odrasle, nefrolozi i gastroenterolozi).

Genetska ispitivanja: Od skora se sprovode genetska ispitivanja koja imaju cilj da otkriju izmenjen (mutiran) gen koji je odgovoran za pojavu bolesti.

Klinička dijagnoza bolesti se potvrđuje ako bolesnik u svojim ćelijama ima dva mutirana gena, po jedan od svakog roditelja. Međutim, mutacija gena se otkriva kod 70-80% bolesnika sa FMG. To znači da postoje i bolesnici čiji geni nisu pretrpeli oštećenje, stoga se dijagnoza FMG još uvek zasniva na kliničkom nalazu. Genetske analize nisu dostupne u svim ustanovama.

Povišena temperatura i bol u trbuhu su česte tegobe u detinjstvu. Zato nije uvek lako postaviti dijagnozu bolesti, čak i u populaciji sa visokim rizikom za ovo oboljenje. Ponekad prođe i više godina dok se ne postavi ispravna dijagnoza. To kašnjenje bi trebalo svesti na minimum jer se kod nelečenih bolesnika povećava rizik od amiloidoze, koja predstavlja ozbiljnu komplikaciju bolesti.

Postoje brojne druge bolesti sa sličnim simptomima kao i FMG. Neke od tih bolesti su takođe genetske i imaju zajedničke kliničke karakteristike, ipak svaka ima specifične kliničke i laboratorijske karakteristike.

2.2 Kakav je značaj testova?

Laboratorijske analize su važne za postavljanje dijagnoze FMG. Analize kao što su brzina sedimentacije eritrocita (SE), CRP, kompletna krvna slika i fibrinogen su važni tokom napada (najmanje 24-48 sati nakon što napad počne) da bi se procenio stepen zapaljenja. Ove analize se ponavljaju i kada nestanu simptomi da bi se videlo da li su se vrednosti normalizovale. Kod oko trećine bolesnika se vrednosti vraćaju na normalu.

Za genetsku analizu je potrebna mala količina krvi. Deca koja su na doživotnoj terapiji kolhicinom treba da rade laboratorijske analiz krvi i urina dva puta godišnje zbog praćenja.

Uzorak urina se analizira da bi se utvrdilo prisustvo proteina i crvenih

krvnih ćelija. Mogu postojati privremene promene ovih vrednosti za vreme napada, ali kontinuirano povišene vrednosti proteina u urinu mogu ukazivati na amiloidozu. Lekar tada treba da uradi biopsiju rektuma (dela debelog creva) ili bubrega. Biopsija rektuma podrazumeva uzimanje veoma malog dela tkiva rektuma; Procedura je laka za izvođenje. Ukoliko biopsija rektuma ne pokaže prisustvo amiloida, neophodna je biopsija bubrega da bi se potvrdila dijagnoza. Ukoliko se radi biopsija bubrega, dete mora da provede noć u bolnici. Tkiva dobijena biopsijom se boje i onda ispituju na prisustvo amiloida.

2.3 Da li bolest može da se leči ili izleči?

FMG ne može da se izleči, ali može da se leči doživotnom upotrebom kolhicina. Na ovaj način, ponavljajući napadi groznice mogu da se spreče ili da se ublaže, a amiloidoza može da se spreči. Ukoliko bolesnik prestane da uzima lek, napadi, kao i rizik za nastanak amiloidoze će se vratiti.

2.4 Kako se bolest leči?

Lečenje FMG je jednostavno, nije skupo i ne uključuje neke ozbiljne neželjene efekte leka, ukoliko se lek uzima u odgovarajućim dozama. Danas je kolhicin, prirodni proizvod, lek izbora u profilaktičkom tretmanu FMG. Nakon postavljanja dijagnoze, dete mora uzimati lek do kraja svog života. Ukoliko se uzima redovno, napadi nestaju kod oko 60% bolesnika, delimični odgovor je zabeležen kod oko 30%, ali lek može biti i neefikasan kod oko 5-10% bolesnika.

Ovaj način lečenja omogućava ne samo kontrolu napada, već takođe eliminiše rizik za nastanak amiloidoze. Dakle, veoma je važno da lekari u više navrata objasne roditeljima i bolesnicima koliko je značajno da uzimaju ovaj lek u propisanim dozama. Saradnja je veoma važna. Ukoliko je ona uspostavljena, dete može voditi normalan život i imati normalan životni vek. Roditelji ne bi trebalo da menjaju dozu leka bez konsultacije sa lekarom.

Doza kolhicina ne bi trebalo da se povećava za vreme aktivnog napada, jer povećanje doze nije efikasno. Najvažnije je da se spreče napadi. Biološki agensi se koriste kod bolesnika koji ne reaguju na kolhicin.

2.5 Koji su neželjeni efekti terapije?

Nije lako prihvatiti da dete mora da pije lekove ceo život. Roditelji su često zabrinuti zbog mogućih neželjenih efekata kolhicina. To je bezbedan lek sa minimalnim neželjenim efektima, koji se obično povlače sa smanjenjem doze. Najčešći neželjeni efekat je proliv. Neka deca ne podnose propisanu dozu leka jer imaju česte prolive. U takvim slučajevima, dozu bi trebalo smanjiti do one koja se toleriše, a onda postupno povećavati do propisane doze. Takođe bi trebalo smanjiti laktozu u ishrani u periodu oko tri nedelje i digestivni simptomi često nestaju.

Drugi neželjeni efekti uključuju mučninu, povraćanje i grčeve u stomaku. U retkim slučajevima, može nastati slabost u mišićima. Broj krvnih ćelija (belih, crvenih krvnih ćelija i krvnih pločica) može se povremeno smanjiti, ali se vraća na normalu sa smanjenjem doze leka.

2.6 Koliko dugo treba da traje lečenje?

FMG zahteva doživotno preventivno lečenje.

2.7 Da li se preporučuju alternativni načini lečenja?

Nije poznato da posotji ovaj vid lečenja FMG.

2.8 Kakve vrste periodičnih pregleda su potrebne?

Deca koja su na terapiji bi trebalo da rade analize krvi i urina najmanje dva puta godišnje.

2.9 Koliko dugo bolest traje?

FMG je doživotna bolest.

2.10 Kakav je dugoročni tok (prognoza) bolesti?

Ukoliko se leče na odgovarajući način doživotnom upotrebom kolhicina, deca sa FMG vode normalan život. Ako se kasni sa postavljanjem dijagnoze ili postoji nedostatak saradnje u vezi sa lečenjem, povećava se rizik za nastanak amiloidoze, koja dovodi do loše prognoze. Deca kod kojih se razvije amiloidoza mogu zahtevati transplantaciju bubrega.

Zaostajanje u rastu nije veliki problem kod bolesnika sa FMG.

2.11 Da li je moguć potpuni oporavak?

Nije moguć, zato što je to genetska bolest. Međutim, doživotna terapija kolhicinom daje bolesniku mogućnost da vodi normalan život, bez ograničenja i bez rizika za razvoj amiloidoze.

3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

3.1 Kako bolest utiče na svakodnevni porodični život?

Dete i porodica se suočavaju sa velikim problemima i pre nego što se postavi dijagnoza bolesti. Detetu su potrebni česti pregledi zbog jakih bolova u stomaku, grudima ili zglobovima. Neka deca se podvrgavaju nepotrebnim hirurškim intervencijama usled pogrešne dijagnoze. Nakon postavljanja dijagnoze, cilj lečenja jeste da i dete i roditelji vode normalan život. Deci sa FMG je neophodno doživotno lečenje. Ponekad saradnja sa bolesnikom po pitanju lečenja kolhicinom može biti nezadovoljavajuća, što povećava rizik od amiloidoze..

Značajan problem je psihološko opterećenje zbog doživotnog lečenja, a programi edukacije bolesnika i roditelja mogu pomoći da se izbore sa ovim problemom.

3.2 Da li dete može da ide u školu?

Česti napadi mogu biti veliki problem i ometati pohađanje nastave, a terapija kolhicinom može rešiti ovaj problem.

Informacije o bolesti mogu biti korisne u školi, a naročito saveti kako postupiti u slučaju napada.

3.3 Da li dete može da se bavi sportom?

Bolesnici sa FMG koji su na doživotnoj terapiji kolhicinom, mogu da se bave sportom kojim žele. Jedini problem mogu biti napadi sa produženom upalom zglobova, koja može ograničavati pokrete zahvaćenih zglobova.

3.4 Kakva se ishrana preporučuje?

Ne postoji specifična ishrana.

3.5 Da li klima može da utiče na tok bolesti?

Klima ne može da utiče na tok bolesti.

3.6 Da li dete može da se vakciniše?

Dete može da se vakciniše.

3.7 Kakvi su saveti u vezi sa seksualnim životom, trudnoćom i zaštitom od trudnoće?

Bolesnicisa FMG mogu imati probleme sa plodnošću, pre nego što započnu lečenje kolhicinom, a kada su na terapiji ovaj problem nestaje. Smanjen broj spermatoida je veoma redak, kada su doze leka odgovarajuće. Žene ne moraju da prekinu uzimanje kolhicina za vreme trudnoće i dojenja.