Familiárna stredomorská horúčka

Základné informácie pre pacientov

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA • MUDr. Katarína Hrubišková • prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

Autori: **prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA**
prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

Centrum pre periodické horúčky, Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Univerzitná nemocnica Martin

Kontakt: *imunoalergocentrum@gmail.com, 043/420 36 84 (Ut, Št), 043/420 33 05 (Po – Pi)*

MUDr. Katarína Hrubišková

Centrum pre periodické horúčky, V. Interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Bratislava

Kontakt: *katarina.hrubiskova@ru.unb.sk, 02/48 23 41 80*

Familiárna stredomorská horúčka

Základné informácie pre pacientov

Obsah

Čo sú to syndrómy periodických horúčok? 6
Čo je to autozápal? 7
Aké ochorenia patria do skupiny periodických horúčok? 8
Čo je to familiárna stredomorská horúčka? 9
Ako často sa FMF vyskytuje? 10
Čo je príčinou FMF? 10
Ako sa FMF dedí? 11
Aké sú klinické príznaky FMF? 12 – 13
Kedy sa príznaky začínajú? 14
Čo vyvoláva záchvaty FMF? 14

Ako sa FMF diagnostikuje? 16 – 17
Ako sa FMF lieči? 18
Je biologická liečba bezpečná pri FMF? 18
Aká je dĺžka liečby FMF? 19
Aké sú najčastejšie komplikácie FMF? 21
Je FMF infekčná? 23
Je FMF vyliečiteľná? 23
Slovník najdôležitejších výrazov 24 – 25
Poznámky 26 – 27

Čo sú to syndrómy periodických horúčok?

Na vznik horúčky nie je potrebný žiaden podnet (ako napr. infekcia), horúčka vzniká a zaniká spontánne, sama od seba.

Syndrómy periodických horúčok predstavujú skupinu vzácnych **chorôb imunitného systému**, ktoré sú charakterizované **opakovaným** (obyčajne pravidelným) **objavením sa horúčky trvajúcim niekoľko dní spolu s nejakým typickým prejavom prebiehajúceho zápalu (bolesť brucha, bolesť kĺbov, bolesť hlavy, bolesť svalov, výsev na koži)**. Záchvaty horúčok (zvýšenie telesnej teploty nad 38,0°C) trvajú rôzne dlho, v závislosti od konkrétneho typu choroby. Typické je, že priebeh záchvatu má takmer vždy **rovnaký charakter** (rovnaká dĺžka trvania, rovnaké príznaky, rovnaká odpoveď na podanú liečbu).

Čo je to autozápal?

Autozápal označuje imunologickú podstatu periodických horúčok, ktoré sa niekedy nazývajú aj ako **autozápalové (ev. autoinflamačné) choroby**. Princípom je, že zápalová odpoveď, ktorá je dôležitou súčasťou imunitných obranných mechanizmov, je u týchto pacientov nedostatočne kontrolovaná a s istou frekvenciou spontánne vzplanie. To sa prejaví horúčkou, zvýšením ukazovateľov zápalu v krvi (napr. C-reaktívny proteín – CRP, sérový amyloid a pod.) a spektrom klinických príznakov. Na vznik horúčky nie je potrebný žiaden podnet (ako napr. infekcia), horúčka vzniká a zaniká spontánne, sama od seba.

Aké ochorenia patria do skupiny periodických horúčok?

Medzi typické syndrómy periodických horúčok patrí familiárna stredomorská horúčka.

V súčasnosti do skupiny periodických horúčok radíme čoraz väčší počet syndrómov, pričom rozoznávame typické syndrómy periodických horúčok a potom ochorenia spojené s autozápalom. Medzi typické syndrómy periodických horúčok patrí **familiárna stredomorská horúčka** (celosvetovo známa aj pod skratkou FMF), **hyper-IgD syndróm** (deficit mevalonátkinázy), skupina **kryopyrinopatií** (často používaná skratka CAPS) či **periodický syndróm spojený s receptorom pre TNF-α** (TRAPS syndróm). Do ďalšej skupiny chorôb s autozápalovou podstatou patria niektoré formy „reumatických“ ochorení – Stillova choroba, niektoré formy psoriázy, Crohnova choroba a mnohé iné.

Čo je to familiárna stredomorská horúčka?

Familiárna stredomorská horúčka (ďalej FMF) je typickým predstaviteľom chorôb, ktoré sa označujú ako **syndrómy periodických horúčok**. Ako už naznačuje samotný názov, v klinickom obraze u pacientov s FMF sa objavujú **opakované horúčky** (obvykle krátkeho, niekoľkodňového trvania) sprevádzané **pestrým spektrom klinických príznakov**. Pacienti nezriedka absolvujú rôzne vyšetrenia (napr. infektologické, reumatologické, imunologické, hematologické), ktoré obvykle nezistia príčinu ťažkostí, a tak pacient ostáva dlho bez stanovenej diagnózy.

Ako často sa FMF vyskytuje?

FMF sa najčastejšie vyskytuje **na Blízkom východe a v Stredomorí**. Typicky postihuje Arménov, Židov, Turkov, Arabov, Grékov, Talianov prípadne Severoafričanov. V týchto „rizikových“ populáciách postihuje približne 1 – 3 ľudí na 1 000 obyvateľov. V ostatných častiach sveta je považovaná za **zriedkavé ochorenie** a postihuje približne **2 – 3 ľudí na 100 000 obyvateľov**. Treba však povedať, že ochorenie je **značne poddiagnostikované** a **časť pacientov uniká stanoveniu správnej diagnózy** práve na základe zriedkavosti danej choroby.

FMF sa najčastejšie vyskytuje na Blízkom východe a v Stredomorí.

Čo je príčinou FMF?

Príčinou FMF je **genetická mutácia** ktorá postihuje gén označený ako *MEFV*. Tento gén kóduje bielkovinu s dôležitými regulačnými funkciami v imunitnom systéme, najmä pri kontrole zápalu. Táto bielkovina sa volá **pyrín**. **Absencia tejto bielkoviny a jej funkcie väčšinou vedie k nekontrolovanému vzplanutiu zápalu** a typickým príznakom choroby.

Ako sa FMF dedí?

FMF je **dedičné ochorenie**, pričom pre vznik choroby je potrebné mať **dve chybné („mutované“) kópie génu *MEFV*.** Pacient zdedí od každého rodiča jednu takúto chybnú kópiu. U niektorých pacientov **stačí na vyvolanie choroby iba jedna chybná kópia génu.** Vtedy sa ochorenie môže prejaviť vo viacerých generáciách danej rodiny.

U časti pacientov je **diagnóza stanovená iba na základe typických klinických príznakov** bez toho, aby sa u nich našla mutácia génu. Jednotlivé druhy mutácií môžu viesť k rôzne závažnému priebehu FMF, pričom niektoré mutácie sú spájané s miernejším priebehom a iné, naopak, vedú k výrazným ťažkostiam a komplikáciám.

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Aké sú klinické príznaky FMF?

Základným príznakom FMF je **opakovaná (periodická) horúčka**, ktorá trvá niekoľko dní (typicky 1 – 4 dni, len zriedkavo dlhšie). Záchvaty horúčky odznejú spontánne a po čase (tzv. perióde) sa opäť vrátia. U malej časti pacientov sa paradoxne horúčka nemusí v klinickom obraze objaviť. Medzi ďalšie typické príznaky patria:

Približne 90% pacientov trpí na opakovanú bolesť brucha pri periodickej horúčke.

1. opakovaná **bolesť brucha** (zápal pobrušnice – peritonitída)
   – približne 90% pacientov,
   – býva výrazná, pripomína až náhlu brušnú príhodu (niekedy pacienti podstúpia vybratie slepého čreva, keďže stav pripomína práve túto chirurgickú diagnózu),

2. **bolesť na hrudníku** (zápal pohrudnice – pleuritída, zápal osrdcovníka – perikarditída)
   – približne 20 – 40 % pacientov,
   – pichanie, buď v strede hrudníka (pri postihnutí osrdcovníka), alebo na boku podľa postihnutej strany (pri postihnutí pohrudnice). Niekedy sa pre bolesť pacient nevie dobre zhlboka nadýchnuť a bolesť môže odznieť až niekoľko dní po skončení horúčky.

3. U časti časti pacientov môže zápal postihovať naraz pobrušnicu, pohrudnicu, prípadne aj osrdcovník, a vtedy hovoríme o **polyserozitíde,**

4. **bolesti kĺbov a chrbta**
   – približne 50 – 60 % pacientov,
   – typicky postihujú kolená, členky a zápästia, ktoré sú bolestivé, opuchnuté

5. a prípadne aj začervenané, **vyrážky** – bolestivé, červené, najčastejšie okolo členkov (ale aj na iných častiach tela), typicky počas záchvatu horúčky, pretrvávajú približne

6. 5 – 14 dní, niekedy aj dlhšie, **ostatné príznaky** – výrazná únava, svalové bolesti, bolesť hlavy, bolesť hrdla, bolesť genitálu u mužov (miešok), neinfekčný zápal mozgových blán (tzv. serózna meningitída) a iné.

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Kedy sa príznaky začínajú?

Príznaky FMF sa začínajú **typicky v detskom veku**, no u menšej časti pacientov môžu vzniknúť aj neskôr v dospelosti. Udáva sa, že približne 90 % pacientov má prvé príznaky pred dovŕšením 20. roku života. Vo všeobecnosti nie sú zásadné rozdiely v klinických príznakoch medzi deťmi a dospelými pacientmi, hoci pre deti je typický záchvat pozostávajúci z horúčky a bolestí brucha, prípadne iba z izolovanej horúčky bez iných príznakov. U dospelých bývajú príznaky často variabilnejšie a mnohopočetné. Frekvencia ťažkostí a záchvatov je individuálna. Niektorí pacienti majú záchvaty niekoľkokrát do mesiaca, u iných sa typický záchvat objavuje sporadicky a nepravidelne niekoľkokrát do roka.

Približne 90 % pacientov má prvé príznaky pred dovŕšením 20. roku života

Čo vyvoláva záchvaty FMF?

Samotné záchvaty horúčky (niekedy v literatúre označované ako flary) spravidla **vznikajú spontánne**, bez provokačných faktorov či iných známych spúšťačov. U časti pacientov však existujú aj **spúšťače** ako stres, chlad, infekcie či menštruácia.

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Ako sa FMF diagnostikuje?

Základom diagnostiky FMF je **klinický obraz** (opakované záchvaty horúčky s typickými klinickými príznakmi) v kombinácii **s laboratórnymi parametrami** (najmä zvýšenie zápalových markerov – napr. C-reaktívny protein – CRP alebo sérový amyloid A – SAA) a **vyšetrením génu** zodpovedného za vznik FMF (tento gén sa označuje *MEFV*). Pri vyšetrovaní pacienta je dobré mať v rukách jeho **celú zdravotnú dokumentáciu**, kde skúsený lekár nájde príznaky, ktoré sa predtým nespájali s terajším stavom (napr. opakované bolesti brucha s teplotou v detstve, vedúce k opakovaným hospitalizáciám na chirurgii, vybratie slepého čreva, vybratie krčných mandlí bez efektu na ďalšie záchvaty horúčky a pod.). Okrem toho je dobré, ak si pacient vedie tzv. **teplotný denník**, kde si stručne do kalendára značí výskyt horúčky, jej trvanie a výšku, pridružené príznaky a odpoveď na liečbu.

Existujú viaceré schémy, podľa ktorých možno u daného pacienta vypočítať pravdepodobnosť diagnózy FMF. Sú určené pre špecialistov so skúsenosťami s diagnostikou FMF. U časti pacientov napriek jasným klinickým príznakom nenájdeme mutáciu v géne *MEFV*. Aj takýto pacient sa však následne lieči ako pacient s FMF, bez ohľadu na výsledok genetického vyšetrenia.

Z toho vyplýva, že genetické vyšetrenie je dôležitou pomocnou metódou pre diagnostiku FMF, ale nie je vyšetrením, ktoré ochorenie definitívne vylúči či potvrdí. Vždy je dôležitý klinický obraz a ťažkosti.

Nevyhnutnou súčasťou diagnostiky je **vylúčenie iných, častejších príčin opakovaných horúčok**: chronická infekcia, nádorové ochorenie, iné poruchy imunity, niektoré črevné ochorenia či klasické reumatické choroby.

Existujú viaceré schémy, podľa ktorých možno u daného pacienta vypočítať pravdepodobnosť diagnózy FMF.

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Ako sa FMF lieči?

Dnes už diagnóza FMF nie je terapeuticky neriešiteľnou chorobou. K dispozícii máme viaceré liečebné alternatívy. Základná liečba je založená na celoživotnom užívaní lieku, ktorý síce nelieči samotnú príčinu choroby, ale zabraňuje vzniku horúčkových záchvatov a ukladanie amyloidu. U pacientov, u ktorých je táto liečba nedostatočná alebo ju netolerujú, môže byť využitá takzvaná biologická liečba. O postupe liečby vždy rozhoduje ošetrujúci lekár.

Aká je dĺžka liečby FMF?

Keďže ide o genetické ochorenie, t. j. celoživotné ochorenie, **liečba je tiež celoživotná a nesmie sa vysadzovať**. Pri vysadení hrozí rýchly návrat ťažkostí a záchvatu horúčky.

Aké sú najčastejšie komplikácie FMF?

Vhodná liečba dokáže predchádzať rozvoju amyloidózy.

Najvýznamnejšou a najnebezpečnejšou komplikáciou FMF je **amyloidóza orgánov**, ktorá postihuje približne 6 – 8 z 10 pacientov. Amyloid je nerozpustná bielkovina v krvi, ktorá je odrazom chronického zápalu u pacientov s FMF. Ak sa pacient nelieči (napr. nemá správne stanovenú diagnózu FMF, nedostáva dostatočnú dávku liekov, prípadne si lieky vysadzuje), dlhodobo zvýšená hladina amyloidu v krvi sa následne prejaví jeho postupným ukladaním sa do rôznych orgánov (napr. obličky, črevo, koža, srdce, pohlavné žľazy). To vedie postupne k strate ich funkcie, čo zásadne ovplyvňuje prognózu pacienta a ohrozuje ho na živote. Diagnóza amyloidózy sa stanovuje na základe biopsie (odobratia malej vzorky – obvykle ihlou) daného orgánu – obličky, kože, črева**. Vhodná liečba dokáže predchádzať rozvoju tejto komplikácie**.

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Je FMF infekčná?

FMF **nie je infekčná choroba**, preto pacient nie je „nebezpečný“ pre svoje okolie ani počas záchvatov horúčky a nie je potrebné ho izolovať. Podkladom horúčky je, ako sme vyššie vysvetlili, genetická (t. j. vrodená) porucha. Na druhej strane aj pacient s FMF môže ochorieť a mať klasickú infekciu, pričom jej priebeh je obvykle úplne rozdielny od klasického záchvatu FMF.

FMF nie je infekčná choroba, preto pacient nie je „nebezpečný“ pre svoje okolie ani počas záchvatov horúčky a nie je potrebné ho izolovať.

Je FMF vyliečiteľná?

Keďže ide o geneticky podmienené ochorenie, FMF je celoživotnou chorobou. Daný gén zatiaľ nedokážeme liečbou „opraviť“ ani vymeniť za „zdravý gén“. Akokoľvek, dnešné liečebné možnosti robia ochorenie **dobre liečiteľným** a pacientovi zásadne zlepšujú kvalitu života.

Slovník najdôležitejších výrazov

Amyloidóza – vzniká na základe ukladania bielkoviny – amyloidu – do orgánov (obličky, koža, črevo, srdce), čo vedie k postupnej poruche ich funkcie, prípadne až zlyhaniu.

Biologická liečba – moderná, inovatívna liečba imitujúca telu vlastné (biologické) pochody. Obvykle má štruktúru bielkovín namierených proti rôznym cieľom v organizme. Takáto liečba dokáže cielene „vychytávať“ nadmerne tvorené zložky zápalu, a tak viesť k jeho výraznému potlačeniu.

C-reaktívny proteín (skratka CRP) – jeden z ukazovateľov zápalu v krvi. Pri FMF sa pravidelne sleduje jeho hladina, ktorá odzrkadľuje intenzitu zápalu a odpoveď na liečbu.

Familiárna stredomorská horúčka (skratka FMF) – geneticky podmienený najčastejší syndróm periodických horúčok.

Flare [čítaj fleə]– anglický výraz označujúci záchvat horúčky s inými klinickými príznakmi, inak vzplanutie ochorenia.

Slovník najdôležitejších výrazov

Horúčka – zvýšenie telesnej teploty nad 38°C.

Osrdcovník (perikard) – tenká blana obaľujúca srdce a vystieľajúca srdcový vak. Jej zápal (perikarditída) pozorujeme u časti FMF pacientov počas záchvatu a vedie k pichavým bolestiam za hrudnou kosťou.

Pobrušnica (peritoneum) – tenká blana, ktorá obaľuje črevá a vnútrobrušné orgány, ako aj brušnú stenu. Jej zápal (tzv. peritonitída) je typický počas záchvatov FMF a vedie k výrazným bolestiam brucha.

Pohrudnica (pleura) – tenká blana obaľujúca pľúca a vystielajúca hrudnú dutinu. Jej zápal (pleuritída) sa vyskytuje u časti FMF pacientov a vedie k bolestiam na hrudníku.

Sérový amyloid A (skratka SAA) – ukazovateľ zápalu v krvi, ktorý je typicky zvýšený u pacientov s rôznymi formami periodických horúčok. Ak nie je pacient liečený, prípadne nemá dostatočnú dávku liečby, pretrváva zvýšená hladina amyloidu. Pri FMF sa pravidelne sleduje jeho hladina, ktorá odzrkadľuje intenzitu zápalu a odpoveď na liečbu.

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Poznámky

FAMILIÁRNA STREDOMORSKÁ HORÚČKA – ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Familiárna stredomorská horúčka

Základné informácie pre pacientov

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA
MUDr. Katarína Hrubišková
prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

NOVARTIS

Vznik tejto brožúry podporila spoločnosť Novartis

Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111, www.novartis.sk

SK2008852570