

Familiárna stredomorská horúčka: klinický obraz, diagnóza a liečba

Tomáš Dallos, D. Ilenčíková, László Kovács

II. detská klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

Souhrn

Familiárna stredomorská horúčka (FMF) je najčastejšie geneticky podmienené autoinflamačné ochorenie. Významne zhoršuje kvalitu života pacientov a rozvojom amyloidózy limituje dĺžku ich života. Najvyššia prevalencia je v juhovýchodnom Stredomorí, v iných častiach sveta je výskyt väčšinou viazaný na etnický pôvod z týchto oblastí. V strednej Európe sú skúsenosti s FMF obmedzené, na Slovensku až donedávna chýbali úplne. Len nedávno potvrdené prvé prípady FMF u etnických Slovákov a ich zložité osudy nás viedli k zostaveniu prehľadu o klinickom obraze, diagnostike a liečbe tohto ochorenia, ktoré pravdepodobne uniká našej pozornosti. Týmto chceme prispieť k zlepšeniu povedomia odbornej verejnosti o tomto ochorení a odhaleniu nových prípadov.

Kľúčové slová: familiárna stredomorská horúčka – amyloidóza – kolchicín – prehľad o klinickom obraze

Familial Mediterranean Fever: clinical picture, diagnosis and treatment

Summary

Familial mediterranean fever (FMF) is the most prevalent genetically determined autoinflammatory disease. FMF significantly decreases the quality of life and limits life expectancy due to the development of amyloidosis in affected individuals. Prevalence of FMF is highest in the south-eastern Mediterraneans. In other parts of the world, its occurrence is often restricted to high-risk ethnic groups. In Central Europe, experience with FMF is scarce and until recently, no cases of FMF had been reported. We reported the first cases of FMF in ethnic Slovaks, only recently. Along with their complicated fates, this has led us to compile a comprehensive overview of the clinical picture, diagnosis and treatment of this elusive disease. Hereby we hope to be able to promote the awareness about this disease and possibly aid the diagnosis in new patients.

Key words: familial mediterranean fever – amyloidosis – colchicin – overview of the clinical picture

Úvod: autoinflamačné ochorenia a FMF

Autoinflamačné ochorenia sú výsledkom spontánnej a nekontrolovanej aktivácie mechanizmov prirodzenej imunity v dôsledku genetickej poruchy v kľúčových mechanizmoch zápalovej kaskády [1]. Familiárna stredomorská horúčka (Familial Mediterranean Fever – FMF, OMIM 249100) je prototypom autoinflamačného ochorenia. V juhovýchodnom Stredomorí a na Blízkom východe dosahuje u Arménov, Turkov, Židov a Arabov vysokú prevalenciu (1 : 200 – 1 : 500) a jej klinický obraz je preto známy už od začiatku 20. storočia [2–4]. Až o takmer 90 rokov neskôr ako u prvého autoinflamačného ochorenia sa podarilo odhaliť jej genetickú podstatu FMF [5,6] a otvorila sa cesta k pochopeniu až dovtedy neznámych porúch vykazujúcich zvýšenú aktivitu prirodzenej imunity.

FMF sa typicky prejavuje rekurentnými neprovokovanými epizódami horúčok sprevádzanými bolesťami brucha alebo hrudníka. Avšak v závislosti od genotypu,

etnika a prostredia, v ktorom postihnutý žije, je klinický obraz variabilný a najmä u príslušníkov nerizikových etník netypický. Celkovo nízka prevalencia (1 : 465 500) v strednej Európe [7] a z toho vyplývajúci nedostatok skúseností s FMF sa podieľajú na významnom oneskorení diagnózy a pravdepodobne aj na nezanedbateľnom počte nediagnostikovaných pacientov. Túto skutočnosť sme demonštrovali aj na osudoch 5 pacientov nedávno diagnostikovaných na Slovensku [8].

Aj keď klinické príznaky FMF významne znižujú kvalitu života pacienta [9], bezprostredne ho neohrozujú na živote a umožňujú dlhodobé prežívanie aj nediagnostikovaným ochorením. Avšak až u 60 % neliečených pacientov sa rozvinie amyloidóza, ktorá je život limitujúcou komplikáciou. Rozpoznanie ochorenia a dôsledná celoživotná liečba sú preto rozhodujúce pre prognózu pacienta s FMF.

Ako sme nedávno zistili, FMF sa môže vyskytnúť nielen u etnicky disponovaných jedincov, ale aj u etnických

Slovákov [8], a preto vnímame potrebu oboznámiť širokú odbornú verejnosť s touto nozologickou jednotkou. I keď manifestácia ochorenia je vždy v detskom veku, naše vlastné skúsenosti demonštrujú, že s nediagnostikovaným pacientom sa v našich podmienkach rovnako často môže stretnúť aj lekár pre dospelých. V nasledovnom texte ponúkame aktuálny prehľad poznatkov z odbornej literatúry a veríme, že takto prispějeme k zvýšeniu povedomia o tomto ochorení a odhaleniu ďalších doposiaľ nediagnostikovaných prípadov.

Autoinflamačné syndrómy

Imunitný systém chráni organizmus pred infekciou a malignitou pomocou mechanizmov vrodenej nešpecifickej a získanej špecifickej imunity. Nedostatočná funkcia oboch typov imunity vedie k imunodeficitu, neprimeraná aktivita špecifickej imunity k autoimunitite. Autoinflamačné ochorenia vyplnili chýbajúcu časť mozaiky porúch imunitného systému a predstavujú stavy spôsobené nadmernou funkciou nešpecifickej imunity [1]. V ich patogenéze sa uplatňuje spontánna aktivácia alebo nedostatočná inhibícia jej kľúčových mechanizmov. XXX

Patrí k nim **inflamazóm** – multiproteínový cytoplazmový komplex myeloidných buniek zodpovedný za rýchlu, ale prísne regulovanú aktiváciu kaspázy-1 (IL-1 β konvertujúceho enzýmu) a tým aj produkciu IL-1 β – kľúčového zápalového cytokínu. Súčasne sa zvyšuje aktivita ďalšej zápalovej kaskády regulovanej nukleárnym faktorom NF κ B. Oboje sa aktivujú rozpoznávaním konzervovaných molekulových štruktúr typických pre patogény (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) ako sú lipopolysachrid, peptidoglykan, flagelín a kyselina lipoteichová pomocou povrchových TLR (toll-like) alebo cytoplazmových NLR (Nod-like) receptorov, alebo molekulovými štruktúrami typickými pre poškodenie vlastných buniek (damage-associated molecular pattern – DAMP). Vrodené syndrómy v dôsledku nadmernej funkcie týchto mechanizmov prirodzenej imunity môžu byť prejavom zvýšenej produkcie IL-1 β inflamazómom (kryopyrinopatie, FMF, deficit antagonistu receptora IL-1), aktivácie NF κ B (FMF, PAPA-syndróm, Blauov syndróm a juvenilná sarkoidóza) a TNF α (periódický syndróm asociovaný s receptorom TNF α).

Patogenéza FMF

Prvého pacienta s FMF zdokumentovali Janeway a Mosenthal už v roku 1908 [2]. O takmer pol storočia neskôr Siegal et al zvolili výstižné popisné pomenovanie „benígna paroxyzmálna peritonitída“, resp. „familárna paroxyzmálna polyserozitída“ [3,4]. Už vtedy zaznamenali familiárny výskyt FMF [4], ale až v roku 1997 dve nezávislé skupiny potvrdili asociáciu ochorenia s génom *MEFV* (*ME*diterranean *Fe*Ver) (16p13.3) [5,6]. I keď je dedičnosť autozómovo recesívna, v dôsledku dominantnej dedičnosti niektorých alel, variabilnej penetrancie a vplyvu epigenetických faktorov pôsobí niekedy pseudodominantne [10].

FMF je prototypom autoinflamačného ochorenia. Dnes je známych už takmer 200 mutácií (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers>) lokalizovaných prevažne v 2. a 10. exóne génu *MEFV*, ktoré spôsobujú nedostatočnú funkciu 781-aminokyselínovej molekuly pyrínu/marenostriínu [11]. Pyrín sa tvorí v neutrofiloch, eozinofiloch, dendritových bunkách a fibroblastoch. Jeho N-terminálna pyrínová doména je súčasťou viacerých proteínov. Aktivuje transkripčný faktor NF κ B a patrí aj do molekulového komplexu inflamazómu, kde pôsobí inhibične. Nedostatočná funkcia pyrínu vyústi do neprovokovanej a nekontrolovanej tvorby IL-1 β [12], produkcie endogénnych pyrogénov, proteínov akútnej fázy (CRP) a aktivácie neutrofilov. Vzniká tak klinický a laboratórny obraz akútneho bakteriálneho zápalu bez prítomnosti infekcie.

Epidemiológia FMF

Celosvetovo je ochorením postihnutých asi 100 000 ľudí. Výskyt FMF má charakteristickú geografickú distribúciu s prevalenciou 1 : 250 – 1 : 1 000 v krajinách Blízkeho východu a juhovýchodnej mediteránnej oblasti (Arménsko, Turecko, Libanon, Izrael). Predpokladá sa, že 3 najčastejšie mutácie vznikli pred približne 2 500 rokmi v Mezopotámii [13] a pretrvali, lebo heterozygoti profitovali zo zvýšenej odolnosti voči patogénom. Z týchto oblastí sa mutácie šírili do ostatných častí sveta, kde je v súčasnosti prevalencia podstatne nižšia, s výskytom najmä u uvedených etník (napr. Turci v Nemecku, Arabi vo Francúzsku). Etnický pôvod pacienta je preto dôležitým anamnestickým údajom. Avšak viaceré historické vlny migrácie a miešanie s domácim obyvateľstvom vysvetľujú aj výskyt v krajinách ako je Taliansko (obchodovanie Feničanov), Španielsko (maurská okupácia v 8. storočí), Etiópia (židovská populácia), ale aj Japonsko (obchodovanie pozdĺž hodvábnej cesty). Nedá sa však vylúčiť, že sa môže jednať aj o mutácie de novo, keďže práve exóny 2 a 10 obsahujú veľa hot-spotov. V celej strednej Európe je dokumentovaných 11 geneticky potvrdených a 49 supponovaných prípadov ochorenia, prevažne v balkánskych krajinách s prevalenciou odhadovane na 1 : 465 500 [7], pričom doposiaľ neboli publikované prípady FMF na území Slovenska.

Klinický obraz FMF

Klinickému obrazu FMF dominujú:

- recidivujúce epizódy febrilit, s
- prejavmi serozitídy a
- zvýšenými zápalovými parametrami.

Charakteristický je rýchly nástup všetkých príznakov, ktoré v priebehu niekoľkých hodín dosiahnu vysokú intenzitu, krátko pretrvávajú (12–72 hod) a náhle úplne ustupujú [14]. Horúčky väčšinou presahujú 38 °C, ale sú známi aj pacienti so subfebrilitami. Najmä u detí môžu byť jediným príznakom FMF [15], i keď s trvaním ochorenia pribúdajú ďalšie. Atypické ataky môžu pretrvávať dlhšie ako 72 hod. K manifestácii ochorenia dochádza

u 90 % pacientov do 20. roku života, ale až u 30 % už pred 2. rokom života [16].

Sterilný zápal serózných blán sa manifestuje ako peritonitída, pleuritída, synovitída alebo zápal tunica vaginalis skróta u 90 %, 75 %, 40 % resp. 5 % pacientov. Bolesť brucha sú difúzne, veľmi intenzívne až neznesiteľné. Počas epizódy býva sklon k obstipácii, u detí sú častejšie hnačky. Príznaky peritoneálneho dráždenia a rádiologický obraz subileózneho stavu imitujú náhlu brušnú príhodu a až 30–40 % pacientov podstúpi zbytočný chirurgický zákrok [17].

Synovitída prebieha ako rekurentná monoartritída septického charakteru s bolestivosťou, zateplením, začervenaním a obmedzením funkcie kĺbu [18]. Postihuje najmä veľké kĺby dolných končatín. Kĺbový aspirát má septický charakter s výraznou neutrofiliou, ale zachovanou viskozitou. U detí môže byť artritída prvou manifestáciou FMF a asymetricky postihovať aj viacero kĺbov. Rýchlo ustupuje, ale u 5 % pacientov býva chronická a pretrváva aj niekoľko mesiacov [19]. Je väčšinou bez trvalých následkov, i keď boli popísané aj prípady s masívnou synovitídou a potrebou protetickej náhrady. Artritídu je potrebné odlíšiť od polyartralgii, ktoré sa vyskytujú ako konštitučný príznak pri epizódach FMF.

Bolesť na hrudníku sú spôsobené **pleuritídou** alebo **perikarditídou**. Pleuritída je väčšinou jednostranná, vyvolá intenzívnu, ostrú bolesť, ktorá spôsobí tachypnoe alebo plytké dýchanie. Zriedkavo je prítomné zatienenie kostofrenického uhla. Prechodné zväčšenie tieňa srdca sa vyskytuje pri perikarditíde, ktorá je zriedkavá, ale môže byť jediným rekurentným príznakom FMF [20]. Často ju odhalí len echokardiografické vyšetrenie.

Najmä v detskom veku sa vyskytuje jednostranný **zápal tunica vaginalis**, ktorý sa prejaví ako opuch, bolestivosť a začervenanie hemiskróta. Imituje iné príčiny akútneho skróta (torkvácia testes, epidydimitída, orchitída), ktoré sú u detí časté. K zriedkavým manifestáciám patria recidivujúce sterilné meningitídy.

Charakteristickým, ale zriedkavým (5 %) kožným prejavom FMF je rozsiahle, dobre ohraničené, mierne prominujúce, horúce a bolestivé začervenanie kože oboch predkolení presahujúce cez členky až na dorzum nohy – **eryzipeloidný exantém**. Ojedinele sa na predkoleniach vyskytujú bolestivé podkožné uzly do 1 cm so začervenaním kožného krytu, ktoré sa ponášajú na erythema nodosum [21].

Postihnutie **svalov** môže nadobudnúť viacero podôb:

- myalgie počas febrilnej ataky,
- ponámahové bolesti lýtok,
- protrahovaná febrilná myalgia a
- kolchicínová myopatia.

Ponámahové bolesti lýtok sú dôležitý diagnostický znak, lebo sa vyskytujú až u 30 % pacientov. Protrahovaná febrilná myalgia je niekoľko týždňov pretrvávajúci stav extrémnej bolesti svalov oboch dolných končatín

sprevádzaný horúčkami a prípadne aj rašom [22]. Ani napriek intenzite príznakov nie sú prítomné biochemické ani elektromyografické známky myogénnej lézie; pravdepodobne sa jedná o formu vaskulitidy. Vysokodávková kortikoterapia poskytne pacientovi úľavu.

Laboratórny obraz FMF zodpovedá zápalovému procesu s leukocytózou s neutrofiliou, zvýšenou sedimentáciou erytrocytov a proteínov akútnej fázy (CRP, sérový amyloid, fibrinogén). Podobne ako klinické príznaky, aj zápalová aktivita spontánne ustupuje s koncom febrilnej epizódy. Medzi epizódami bývajú zápalové parametre vo fyziologickom rozmedzí, avšak až u 2/3 pacientov pretrvávajú zvýšené aj v asymptomatickom období ako prejav trvalej aktivácie zápalovej kaskády [23].

Uvedené príznaky vytvárajú pestrý a individuálny obraz recidivujúcich a krátko trvajúcich epizód horúčky s výraznými bolesťami. Ataky FMF sa vyskytujú spontánne a nepredvídateľne v nepravidelných časových intervaloch raz za týždeň, alebo len raz za rok. Niekedy môžu byť provokované únavou, stresom, cestovaním cez časové pásma, liekmi, infekciou, prítomnosťou *Helicobacter pylori* či masným jedlom. Na základe koincidencie aták s menštruačným krvácaním sa predpokladá ochranný efekt estrogénov [24]. Pacienti niekedy pociťujú prodrómy ako iritabilitu, cefaleu, myalgie, artralgie, nauzeu, vracanie, dyspnoe a lumbalgie [25]. Medzi epizódami sú väčšinou bez ťažkostí, niekedy trpia muskuloskeletálnymi prejavmi (myalgie, artralgie a chronické artritídy). Klinický obraz je často ovplyvnený etnickým pôvodom, environmentálnymi a epigenetickými faktormi. Počas života sa klinické ťažkosti často zmierňujú.

Komplikácie FMF

Dôsledkom rekurentnej či trvalej aktivácie zápalovej kaskády pri FMF je zvýšená tvorba sérového amyloidu A (SAA), prekursora amyloidu A, ktorý sa ukladá do orgánov (obličky, črevo, pečeň, štítna žľaza, srdce). Vedie k najzávažnejšej komplikácii FMF – systémovej amyloidóze [26]. Jej najčastejším prejavom pri FMF je nefropatia, ktorá cez asymptomatické, proteinurické, nefrotické a azotemické štádium prechádza do chronickej renálnej insuficiencie s urémiou. Do 10–15 rokov od manifestácie ochorenia sa vyskytuje až u 60 % pacientov s neliečenou FMF a vedie k zlyhaniu obličiek pred 40. rokom života. Prežívanie pacientov s neliečenou FMF po 60. roku života je raritné [26]. Ak sa u pacienta zistí perzistujúca proteinúria > 0,5 g/24 hod, je diagnóza amyloidózy takmer istá [27]. Potvrdiť ju možno biopsiou obličky alebo rektálnej sliznice. Amyloidóza ostatných orgánov sa môže prejavíť malabsorpciou, hepatomegáliou s ikterom, arytmiou alebo kongestívnym zlyhaním srdca.

Výskyt amyloidózy je závislý od mnohých faktorov napr. genetických a environmentálnych; Turci a sefardský Židia trpia amyloidózou častejšie ako Arménci a aškenázi Židia. Ak žijú v západnej Európe alebo v USA, je u nich rozvoj amyloidózy menej častý. Vyššie riziko

majú muži, pacienti s artritídou a amyloidózou u príbuzných s FMF [28]. I keď zložený heterozygotný stav nevylučuje amyloidózu, homozygotná mutácia M694V sa spája s včasnou manifestáciou FMF a oboje sú asociované s vyšším rizikom amyloidózy [29]. Včasná diagnóza má zásadný význam pre pacientov s rozvojom amyloidózy v detskom veku. Rozhodujúcim faktorom úspešnej prevencie amyloidózy je compliance s liečbou. Tá je sťažená aj tým, že riziko ani závažnosť amyloidózy nesúvisia s frekvenciou ani intenzitou aták FMF. Výskyt amyloidózy je preto len ťažko predvídateľný a je s ním potrebné vždy rátať. Ako užitočné sa ukazuje monitorovanie hladiny SAA, ktorého vysoké hladiny a izotyp SAA a/a sú spojené s vysokým rizikom tejto komplikácie [30].

Pri FMF je častejší výskyt

- vaskulitíd
- glomerulonefritíd
- niektorých ďalších autoimunitných ochorení
- komplikácií recidivujúcej serozitídy

Z vaskulitíd je najmä v detskom veku najčastejšia Henochova-Schönleinova purpura, ktorá sa mnohými príznakmi môže podobať na atak FMF [31] a polyarteriitís nodosa. Vyskytuje sa aj spolu Behçetovou chorobou, ktorá navyše dobre reaguje na liečbu kolchicínom. Nefritický syndróm, ktorý je potrebné odlíšiť od

nefrotického pri amyloidóze, môže byť taktiež prejavom polyarteriitís nodosa, ale aj mezangioproliferatívnej a zriedkavej fibrilárnej glomerulonefritídy. Boli popísaní pacienti s FMF so súčasťou juvenilnou idiopatickou artritídou [32], spondylartropatiou a nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva [33]. Podobne ako pri autoimunitných ochoreniach sa u 30 % vyskytuje fibromyalgický syndróm, ktorý môže byť náročné odlíšiť od afebrilných aták FMF. Opakované serozitídy podporujú vznik adhézií s následnými nezápalovo podmienenými bolesťami brucha, obštrukčným ileom či konstriktívnou perikarditídou. V rizikových etnikách sa preto u detí s vznikom invaginácie čreva počas Henochovej-Schönleinovej purpury odporúča myslieť aj na FMF.

Diagnóza FMF

Diagnóza FMF vychádza predovšetkým z klinického obrazu, čo odrzkadľuje aj viacero diagnostických kritérií pre dospelých [34] a deti [35,36] (tab). Všetky boli vyvinuté v rizikových populáciách a s cieľom predísť závažným následkom nediagnostikovaného ochorenia. Nie je k dispozícii žiaden laboratórny parameter, ktorý by podporil diagnózu FMF a dostupné laboratórne markery ako CRP, SAA, fibrinogén sú vhodné len na sledovanie aktivity ochorenia. V endemických populáciách sa ako súčasť diagnostického procesu odporúča terapeutický pokus kolchicínom, ktorý je aj súčasťou

Tab. Diagnostické kritériá FMF s uvedením populácie, na ktorej boli validované

	Tel Hashomer/kritériá	Livneh et al [34]	Yalçinkaya et al [35]
populácia	dospelí Židia	dospelí Židia	turecké deti
kritériá	veľké	veľké	
	horúčka s peritonitídou, pleuritídou, synovitídou amyloidóza (bez iných chronických zápalových ochorení) účinnosť kolchicínu	opakované ataky generalizovanej peritonitídy jednostrannej pleuritídy alebo perikarditídy monoartritídy (koleno, koxa, členok) izolovanej teploty	horúčka (aspoň 3 epizódy, > 38 °C axilárne, trvanie 6–72 hod) bolesti brucha bolesti na hrudníku synovitída pozitívna rodinná anamnéza
	malé	malé	
	izolované rekurentné horúčky eryzipeloidný exantém rodinná anamnéza periodického syndrómu	nekompletné ataky bolestí brucha hrudnej bolesti artritídy ponámahová bolesť nôh účinnosť kolchicínu	
Podmienka splnenia	2 veľké alebo 1 veľké a 2 malé kritériá	viac ako 1 veľké alebo viac ako 2 malé kritériá	2 a viac kritérií
poznámka		typické ataky musia byť rekurentné (aspoň 3-krát v rovnakej lokalite) teploty: > 38 °C, krátke (12–72 hod) atypické ataky: teplota < 38 °C, < 12 hod, alebo > 72 hod, bez známk peritonitídy, lokalizovaná bolesť brucha, artritída iných ako uvedených kĺbov	všetky príznaky sa musia vyskytnúť aspoň 3-krát a trvať 6–72 hod

diagnostických kritérií: po 6–12-mesačnom užívaní kolchicínu sa liečba ukončí a v prípade, že dôjde k ústupu a následnému návratu klinických ťažkostí sa diagnóza považuje za potvrdenú. Vzhľadom na nižšiu pravdepodobnosť výskytu sa v nerizikových populáciách kolchicínový test bežne neodporúča.

Dôkaz mutácie v géne *MEFV* nie je podmienkou diagnózy FMF. Navyše genetická analýza neprinesla významné zlepšenie diagnostiky FMF a jej postavenie je zložitá a neuspokojivá. Päť najčastejších mutácií (M694I, M680I, M694V, E148Q a V726A) je v homozygotnom stave zodpovedných za 63–74 % prípadov FMF v rizikových etnikách [37], a preto sa pri klinickom podozrení na FMF aj používajú v rutinnom skríningu. Ostatné mutácie sú zriedkavejšie a vyžadujú technicky a finančne náročnejšiu, a teda ťažšie dostupnú, analýzu. Interpretácia výsledkov sa ďalej komplikuje neúplnou genotypovo-fenotypovou koreláciou. Hoci homozygoti M694V a nosiči komplexnej alely V726A-E148Q majú ťažšie priebehy aj vyššie riziko amyloidózy, môžu byť aj bez klinických príznakov. Naopak aj u zložených heterozygotov či dokonca heterozygotov, ktorí predstavujú až 25–40 % postihnutých v nerizikových populáciách, sa môže vyskytovať plný klinický obraz FMF [38,39]. Navyše sú známi pacienti s typickým klinickým obrazom FMF, u ktorých ani sekvenácia nepreukáže mutáciu v géne *MEFV*. Ak teda pacient z endemickej oblasti splní klinické kritériá, genetické vyšetrenie podľa niektorých autorov nie je potrebné [40].

Uvedené skutočnosti sťažujú indikáciu aj interpretáciu výsledkov vyšetrenia génu *MEFV* v niektorých klinických situáciách.

Vo všeobecnosti sa dodržiavajú nasledovné zásady:

- pacient s jasným klinickým nálezom sa aj pri chýbaní mutácie musí liečiť kolchicínom
- u pacientov s nejasným klinickým obrazom je aj u heterozygotov a negatívnom genetickom vyšetrení indikovaný terapeutický pokus
- homozygotov bez klinických ťažkostí je potrebné dispenzarizovať
- heterozygoti bez klinických ťažkostí nevyžadujú sledovanie [40]

Diferenciálna diagnóza

Spektrum ochorení, ktoré môžu FMF imitovať a navyše sú v našich podmienkach nepomerne častejšie, je veľmi široké. Bolesť brucha pri FMF svojou intenzitou napodobňujú náhle brušné príhody a ich odlišenie u pacienta bez známej diagnózy FMF je takmer nemožné. Vysoký počet vykonaných chirurgických zákrokov pre nepotvrdené náhle brušné príhody patrí k typickej anamnéze pacienta s FMF. Koincidencia bolesti brucha s febrilitami je charakteristická aj pre iné autoinflamačné ochorenia (deficit mevalonát kinázy – MKD a periodický syndróm asociovaný s TNF-receptorom – TRAPS). Pri MKD bolesti brucha neimitujú peritonitídu, je prítomná krčná lymfadenopatia a makulózny

exantém a oligoartritída je symetrická. TRAPS sa odlišuje najmä výrazne dlhšími epizódami febrilit. V detstvom veku môže byť problematické odlišenie „skrotálneho ataku“ od častejších príčin akútneho skróta (orchitída, epidydimitída, torzia testes). „Hrudná forma“ FMF je taktiež častá u detí, u dospelých môže imitovať iné príčiny bolestí na hrudníku. Akútnu exacerbáciu artritídy pri FMF je potrebné odlišit od záchvatu dny, infekčnej artritídy, ataku Henochovej-Schönleinovej purpury alebo artritídy pri Behčetovej chorobe. Aj pri FMF sa vyskytuje sakroileitída, zápalová bolesť chrbtice, monoartritída alebo oligoartritída veľkých kĺbov dolných končatín a entezitída. Na rozdiel od spondylartropatie sa pri nej nevyskytuje uveitída, „bambusová“ chrbtica ani antigén HLA-B27. Polyartikulárna, migrujúca artritída a postihnutie malých kĺbov by mali upozorňovať na možnosť inej etiológie artritídy. Patologické močové nálezy vyžadujú dôkladnú analýzu. Pretrvávajúca proteinúria je pravdepodobne prejavom obličkovej amyloidózy. Nefritický syndróm môže byť prejavom glomerulonefritídy, systémového lupus erythematoses, prípadne nefropatie pri často sa vyskytujúcej Henochovej-Schönleinovej purpury. Netreba zabúdať ani na tubulointericiálnu nefritídu vyvolanú užívaním nesteroidových antiflogistík. Napokon je častá aj izolovaná benígna erytrocytúria. Z autoimunitných ochorení môže obraz FMF dokonale imitovať Behčetova choroba. Vyskytuje sa v rovnakých etnikách, môže byť spojená s bolesťami brucha a artritídou a podobne ako FMF dobre reaguje na liečbu kolchicínom. Preto je potrebné pátrať po orogenitálnych aftách, uveitíde a erythema nodosum, ktoré sú pre ňu typické.

Liečba FMF

Liečbou voľby FMF je celoživotné profylaktické užívanie kolchicínu [41], ktorého účinok u dospelých aj detí bol preukázaný už v roku 1972 [42]. Kolchicín je lipofilný alkaloid, ktorý pochádza z Jesienky obyčajnej (*Colchicum autumnale*) – króksu, ktorý rastie aj v našich zemepisných šírkach. Jedná sa o jedno z najstarších známych liečiv vôbec, ktoré sa spomína už v Ebersovom papyruse zo 16. storočia pred našim letopočtom. Kuluje sa v neutrofiloch, v ktorých kolokalizuje s mikrotubulmi. Predpokladá sa, že destabilizuje cytoskelet, a tak bráni chemotaxii, diapedéze, fagocytóze a degranulácii neutrofilov, ale inhibuje aj syntézu oxidu dusného (NO), apoptózu, aktiváciu NFκB a produkciu IL-1β.

Kolchicín sa dospelým pacientom podáva v dávke 1–2 mg/deň, ale maximálne 2,5 mg/deň. U detí do 5 rokov sa odporúča dávka 0,03–0,07 mg/kg/deň, resp. 0,5 mg/deň, od 5 do 10 rokov 1 mg/deň. V akútnom ataku sa neodporúča zvyšovať dávku kolchicínu, pridávajú sa nesteroidové antiflogistiká. Kolchicín je účinný u viac ako 90 % pacientov s FMF (dospelých aj detí) [43]; u 60 % úplne vymiznú klinické príznaky, u 20–30 % sa zníži ich frekvencia a/alebo intenzita, čím sa výrazne zlepši kvalita života [44]. Je nevyhnutné jeho každodenné a celoživotné užívanie, keďže aj vynechanie

jednej dávky môže umožniť atak FMF. U 5–10 % pacientov dávka 2 mg/deň a viac nenavodí ústup febrilných aták. Ďalšie zvyšovanie dávky sa neukázalo ako prínosné a bolo spojené s vysokým rizikom závažnej toxicity. Rezistencia na liečbu je dôsledkom geneticky podmienenej farmakorezistencie znižujúcej koncentrácie kolchicínu v mononukleárných bunkách.

Ani chýbanie účinku na klinické príznaky by nemalo pacienta odradiť od pokračovania v liečbe, keďže aj za týchto okolností pravidelné neprerušované užívanie kolchicínu účinne bráni rozvoju amyloidózy [45]. Predpokladá sa, že sa jedná o priamy účinok na produkciu SAA v pečeni [45]. Aj vynechanie jednotlivých dávok zvyšuje riziko amyloidózy. Compliance s liečbou je preto rozhodujúca pre prognózu pacienta. U pacientov s renálnou amyloidózou sa aj napriek nefrotoxickému potenciálu kolchicínu pokračuje v liečbe v maximálne tolerovanej dávke, keďže kolchicín rýchlo zníži proteinúriu a až na 10 rokov navodí remisiu nefrotického syndrómu [46].

Dlhodobé užívanie kolchicínu je bezpečné. V terapeutických dávkach kolchicín nemá onkogénny ani teratogénny či toxický účinok na plod, resp. dojčenie dieťa [47]. Naopak, v gravidite znižuje riziko spontánneho abortu a predčasného pôrodu. Pacientky pokračujú v liečbe počas gravidity aj dojčenia bez úpravy dávky. Ustupuje sa od vyšetrenia plodovej vody, pokiaľ nie je indikované z iných dôvodov. U detí kolchicín neznižuje rast; po začatí liečby dôjde k vzostupu IGF-1 [48] a rastovému špurtu [49].

Z nežiadúcich účinkov je najčastejšia hnačka, ktorej sa dá predísť rozdelením denných dávok, bezmlečnou a nízkotukovou diétou. Tolerancia je lepšia, ak sa kolchicín zavádza v postupne sa zvyšujúcich dávkach a môže byť závislá aj od typu preparátu. K potenciálnym závažným, ale zväčša nežiaducim účinkom patrí myelotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita a rozvoj neuromyopatie, ktoré je potrebné monitorovať v polročných intervaloch (krvný obraz, AST, ALT, LD, CK, urea, kreatinín, močový sediment). Bol popísaný aj negatívny vplyv na spermatogénu. Všetky nežiaduce účinky sú reverzibilné redukciami dávky alebo vysadením liečby.

Pacientov je dôležité upozorniť, že v prípade predávkovania hrozí fatálna intoxikácia, ktorá sa ponáša na otravu arzénom a je neliečiteľná. Liečivá, ktoré sú metabolizované pečňovým enzýmom CYP3A4, patriacim k cytochrómu P450 (diltiazem, cimetidín, etokonazol, rifampicin, fenobarbital, fenytoín a statíny) môžu zvýšiť koncentrácie kolchicínu na toxickú úroveň. U detí je potrebné vylúčiť makrolidové antibiotiká, ktoré interakciou s kolchicínom môžu navodiť ťažkú agranulocytózu [50]. Toxicitu kolchicínu zvyšujú aj imidazolové chemoterapeutiká (metronidazol, fluconazol, ketokonazol). U pacientov po transplantácii obličky je nutná zvýšená opatrnosť pri liečbe cyklosporínom A. Podobne ako pacienti liečení cyklosporínom A ani pacienti liečení kolchicínom by nemali konzumovať grapefruity.

Na rozdiel od iných autoinflamačných ochorení, väčšina pacientov s FMF vďaka vysokej účinnosti kolchicínu nevyžaduje biologickú liečbu. Pri rezistencii alebo intolerancii kolchicínu bola u 15 dospelých a detí použitá blokáda IL-1, ktorá bola bez výnimky účinná [51,52]. Zatiaľ nie sú dostupné údaje o účinnosti týchto preparátov na amyloidózu.

Záver

V poslednej dekáde sme boli svedkami objasnenia podstaty viacerých porúch univerzálnych mechanizmov prirodzenej imunity, ktoré vyúsťujú do jej spontánnej a nekontrolovanej aktivácie so vznikom autoinflamačných ochorení. Dostupná a vysoko účinná liečba (blokáda IL-1, ev. TNF α , resp. kolchicín pri FMF) z nich robí medicínsky veľmi atraktívne nozologické jednotky.

I keď povedomie odbornej verejnosti o autoinflamačných ochoreniach v detskom veku (deficit mevalonát kinázy, kryopyrinopatie [53], syndróm asociovaný s deficitom receptora pre TNF α a pravdepodobne aj najčastejší PFAPA syndróm [54–56]) a v dospelom veku (Schnitzlerovej syndróm) [57] narastá aj v našom regióne, ich zriedkavý výskyt, s tým súvisiaci nedostatok skúseností a relatívna nedostupnosť genetickej diagnostiky sťažujú ich diagnostiku. Aj naše skúsenosti s FMF potvrdzujú, že ich nízka prevalencia v našej etnicky nedisponovanej populácii sa dodnes podpisuje na zložitom osude postihnutých pacientov [8]. Ako vždy pri zriedkavých ochoreniach, správna diagnóza stojí na tom, že sa na ňu myslí. Nepredvídateľné, krátke a spontánne ustupujúce epizódy horúčok sprevádzané bolesťami brucha či na hrudníku a vysokými zápalovými parametrami, ale aj ich nevysvetlené pretrvávanie medzi epizódami, by mali aj pri negatívnej rodinnej anamnéze viesť k zváženiu tejto diagnózy. Analýza génu MEFV môže byť veľmi nápomocná, je dostupná a v konečnom dôsledku umožní začatie celoživotnej liečby kolchicínom, ktorá má rozhodujúci význam pre kvalitu života aj prognózu pacienta. Hoci sa FMF manifestuje vždy pre 20. rokom života, v našich podmienkach je potrebné o nediagnostikovanom ochorení uvažovať aj v dospelom veku.

Liečba FMF kolchicínom je účinná a bezpečná vo všetkých vekových kategóriách aj u tehotných a dojčiacich matiek. U dospelých je možné využiť skúsenosti reumatológov získané liečbou dnevej artritídy. U detí žiaľ takéto skúsenosti úplne chýbajú. Napriek tomu je v záujme pacienta, aby sa preklenuli predsudky o podávaní tohto „bunkového jedu“ dieťaťu a aby aj detský pacient s FMF dostal adekvátnu liečbu podľa platných odporúčaní [58].

DALLOS: KLINIKA, DG A TH

Literatúra

1. Dinarello CA Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med* 2009; 360: 2467–2470.

2. Janeway TC, Mosenthal HO An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Ass Am Phys* 1908; 23: 504–518.
3. Siegal S Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1–22.
4. Siegal S Familial paroxysmal polyserositis: analysis of fifty cases. *Am J Med* 1964; 36: 893–918.
5. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25–31.
6. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797–807.
7. Toplak N, Doležalová P, Constantin T et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010; 8: 29.
8. Dallos T, Lukáčiková Gálová L, Macejková E et al. Familiárna stredomorská horúčka – prvé skúsenosti na Slovensku. *Vnitrí Lék* 2013; **XXX**: XXX-XXX.
9. Buskila D, Zaks N, Neumann L et al. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 355–360.
10. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM* 2000; 93: 217–221.
11. Sood R, Blake T, Aksentijevich I et al. Construction of a 1-Mb restriction-mapped cosmid contig containing the candidate region for the familial Mediterranean fever locus (MEFV) on chromosome 16p13.3. *Genomics* 1997; 42: 83–95.
12. Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9982–9987.
13. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 949–962.
14. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227–253.
15. Padeh S, Livneh A, Pras E et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *Rheumatol* 2010; 37: 865–869.
16. Padeh S, Livneh A, Pras E et al. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr* 2010; 156: 985–989.
17. Samli H, Içduygu FM, Ozgöz A et al. Surgery for acute abdomen and MEFV mutations in patients with FMF. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 520–524.
18. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L et al. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1416–1419.
19. Heller H, Gafni J, Michaeli D et al. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum* 1966; 9: 1–17.
20. Kees S, Langevitz P, Zemer D et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997; 90: 643–647.
21. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z et al. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *QJM* 1990; 75: 607–616.
22. Senel K, Melikoglu MA et al. Protracted febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 410–412.
23. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 746–750.
24. Akar S, Soyuturk M, Onen F et al. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int* 2006; 26: 676–679.
25. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006; 33: 1089–1092.
26. Gafni J, Ravid M, Sohar E The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 995–999.
27. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612–627.
28. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M et al. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *J Rheumatol* 2003; 30: 308–312.
29. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 88–97.
30. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1136–1143.
31. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F Vascular comorbidities in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1275–1281.
32. Rozenbaum M, Rosner I Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: (4 Suppl. 34): 75–78.
33. Fidler HH, Chowers Y, Lidar M et al. Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 411–416.
34. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879–1885.
35. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 395–398.
36. Kondi A, Hentgen V, Piram M et al. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2200–2203.
37. Touitou I The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473–483.
38. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1862–1866.
39. Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I et al. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: a retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2520–2523.
40. Ozen S, Aktay N, Lainka E et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 246–248.
41. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2012; **Ann Rheum Dis**. 2012 Jun 29 – [Epub ahead of print].
42. Goldfinger SE Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972; 287: 1302.
43. Zemer D, Pras M, Sohar E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001–1005.
44. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 149–152.
45. Tatsuta E, Sipe JD, Shirahama T et al. Colchicine inhibition of serum amyloid protein SAA and SAP synthesis in primary mouse liver cell cultures. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 349–352.
46. Livneh A, Zemer D, Langevitz P et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804–1811.

47. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1213–1217.
48. Savgan-Gürol E, Kasapçopur O, Hatemi S et al. Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: (5 Suppl. 24): S72-S75.
49. Ozçakar ZB, Kadioğlu G, Siklar Z et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 825–828.
50. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L et al. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 2074–2077.
51. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 265–271.
52. Moser C, Pohl G, Haslinger I et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 676–678.
53. Vargová, V, Macejová Ž Naše skúsenosti s liečbou anakinrou u pacientky s CINCA/NOMID syndrómom. *Rheumatologia* 2011; 25: 121–125.
54. Kovács L, Hlavatá A, Paulovičová E et al.. Syndrómy periodických horúčok – PFAPA syndróm. *Pediatr prax* 2009; 10: 141–144.
55. Kovács L, Hlavatá A, Baldovič M et al. Elevated immunoglobulin D levels in children with PFAPA syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 743–746.
56. Król P, Katra R, Doležalová P Syndrómy periodických horečiek. *Čes Slov Pediatr* 2009; 64: 480–487.
57. Szturz P, Adam Z, Sedivá A et al. Schnitzler syndrome: diagnostics and treatment. *Klin Onkol* 2011; 24: 271–277.
58. Kallinich T, Haffner D, Niehues T et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474–483.

MUDr. Tomáš Dallos, PhD.

✉ dallos@dfnsp.sk

doc. MUDr. Denisa Ilenciková, PhD.

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

II. detská klinika LF UK a UN

www.detskaklinika.sk

Doručeno do redakce: 7. 5. 2013

Přijato po recenzi: 3. 9. 2013