

LÁZ ÉS LÁZSZINDRÓMÁK

ERDŐS MELINDA DR., MARÓDI LÁSZLÓ DR.

DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM, INFEKTOLOGIAI ÉS GYERMEKIMMUNOLÓGIAI TANSZÉK, DEBRECEN



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon

A LÁZ AZ EGYIK LEGGYAKORIBB TÜNET, AMELLYEL A GYAKORLÓ GYERMEKGYÓGYÁSZ TALÁLKOZIK. A LÁZSZINDRÓMÁKRA SZISZTÉMÁS GYULLADÁSSAL KÍSÉRT KRÍZISSZERŰ EPIZÓDOK ÉS TÜNETMENTES IDŐSZAKOK VÁLTAKOZÁSA JELLEMZŐ. BÁR A LÁZSZINDRÓMÁK GENETIKAILAG MEGHATÁROZOTT KÓRKÉPEK, NEM RITKA, HOGY AZ ELSŐ TÜNET CSAK SERDÜLŐ- VAGY FIATAL FELNŐTTKORBAN JELENTKEZIK. A LÁZ NEM OBLIGÁT TÜNET, A SZISZTÉMÁS GYULLADÁSOS FOLYAMAT ELSŐSORBAN A BŐRT, A CSONTÍZÜLETI RENDSZERT, A SZEMET, A GASZTROINTESTINÁLIS TRAKTUST ÉS A KÖZPONTI IDEGRENSZERT ÉRINTI. A KÖZLEMÉNYBEN A LEGGYAKORIBB LÁZSZINDRÓMÁKAT ÉS A LEGÚJABB TERÁPIÁS PERSPEKTÍVÁKAT MUTATJUK BE.

yermekekben a lázas állapot oka legtöbbször akut fertőzés, és a kórismezés nem okoz nehézséget. Előfordul azonban, hogy a láz infekcióra utaló tünetek nélkül, tünetmentes epizódokkal váltakozva visszatérően jelentkezik és háttérben malignitás vagy autoimmun folyamat is egyértelműen kizárható. Ilyen esetekben az örökletes lázszindrómák valamelyik típusának lehetőségére is gondolni kell. A negatív családi anamnézis nem zárja ki lázszindróma lehetőségét, hiszen recesszíven öröklődő kórképek és sporadikus esetek is ismertek.

Ritkaságuk és a hasonló klinikai tünetek miatt az elkülönítő diagnosztika nem könnyű. A háttérben kimutatható genetikai defektus ellenére a klinikai tünetekre az epizodikusság jellemző, ami azzal magyarázható, hogy a klinikai tünetek rendszerint trigger faktorok hatására manifesztálódnak. A lázas periódusban az akutfázis-féherjék pozitivitása és a véresejtüledés gyorsulása jellemző. A tünetmentes időszakban a gyermekek teljesen egészségesnek tűnhetnek, bár a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek gyakran ekkor is pozitívak. Az éveken át visszatérő gyulladás szövődésményeként látás- és hallászavar, ízületi destruktív, vasculitis, illetve amyloidosis alakulhat ki. Az amyloidosis veszélye miatt, amely különösen familiáris mediterrán láz (FMF) esetében fenyeget, a vizelet rendszeres ellenőrzése nélkülözhetetlen. Az elmúlt évtizedben szinte valamennyi lázszindróma molekuláris genetikai háttere tisztázható volt, amely a biológiai terápiás szerekek köszönhetően új terápiás perspektívákat is nyitott. A közleményben a lázszindrómák leggyakoribb típusainak klinikumát és a terápia le-

hetőségeit mutatjuk be. A patomechanizmusról korábbi közleményünkben írtunk részletesen (1).

Familiáris mediterrán láz (FMF)

A leggyakoribb autoinflammációs szindróma elsősorban a mediterrán övezetben fordul elő. Az autoszomális recesszíven öröklődő kórkép háttérben az MEFV-gén mutációja áll, amely a 16-os kromoszóma 16p13.3 régiójában található (2, 3). Az FMF diagnosztikus kritériumait 1997-ben *Livneh és mtsai* írták le (4). A fő kritériumok között a serositisszel vagy synovitisszel kísért visszatérő láz mellett, az amyloidosis és a colchicin terápiára mutatott klinikai javulás szerepel. A minor kritériumok között említik az erysipelas-szerű bőrtünetet és az elsőfokú rokonok között előforduló mediterrán lázat.

Az első lázas epizódok rendszerint 20 éves kor előtt jelentkeznek, 10-20%-ban már 2 éves korban. A néhány napig tartó láz kiváltó tényezője lehet infekció, menstruáció vagy emocionális stressz is. A tünetek hetente, 3-4 havonta jelentkeznek, de a tünetmentes időszak több évig is eltarthat. Az FMF legjellemzőbb klinikai tünete a hasi fájdalom, amely steril peritonitis következménye. Gyakori a splenomegalia, a végtagok disztális részén a fájdalmas erysipeloid erythema és az alsó végtagi nagyízületeket érintő, aszimmetrikus, nem destruktív, oligo- vagy monoarthritis. Nem kezelt esetekben a legsúlyosabb szövődésmény a veséket érintő amyloidosis.

Terápiásan az elsőként választandó szer a colchicin, amely akkor is alkalmazandó, ha a lázas epizódok számában csökkenés nem észlelhető, mert az amyloidosis és az adhéziók kialakulásának megelőzésében nélkülözhetetlen! Arthritis esetén nonszteroid-gyulladás-csökkentőkkel (NSAID) egészíthetjük ki a kezelést. A colchicin terápiát interferon- α kezeléssel is kombinálhatjuk, illetve a biológiai terápiás szerek közül több (infiximab, etanercept, anakinra) monoterápiában vagy colchicinnel kombinálva is hatásos lehet (5, 6).

TNF-receptor-asszociált periodikus szindróma (TRAPS)

A TRAPS a leggyakoribb autoszomális domináns lázszindróma, amely a TNF-receptor működési zavarának következménye. A receptort kódoló gén (TNFRSF1A) a 12-es kromoszómán található (12p13) (7).

A betegség rendszerint 20 éves kor előtt manifesztálódik, a lázszindrómák között egyedülállóan elhúzódó, 2-3 hétig tartó, megszakítás nélküli lázas állapot formájában. A gyulladásos epizódok évente 2-6 alkalommal jelentkeznek. Jellegzetes a kifejezett periorbitális ödéma és a monocytás fasciitis miatt megjelenő centrifugálisan migráló fájdalmas erythema. Gyakori a steril peritonitis okozta hasi fájdalom, amely nem egy esetben tévesen műtéti beavatkozáshoz vezet. A pleuritis miatt mellkasi fájdalom és dyspnoe jelentkezhet. Az ízületi fájdalom elsősorban a nagyízületeket érinti, az arthritis ritka. A tunica vaginalis testis gyulladása miatt hereduzezzanat előfordulhat. A betegek kb. 2/3-ában kell számítanunk amyloidosis kialakulására. Klinikailag a többi lázszindrómától való elkülönítést elsősorban a prolongált lázperiódus, a conjunctivitis és a myalgia segíti.

Ha a nagy dózisú kortikoszteroidok, illetve a NSAID készítmények nem tolerálhatók, etanercept kezeléssel lehet próbálkozni, amely csökkenti a lázfrequenciát és az amyloidosisra nézve is kedvező hatású. Egy másik anti-TNF szer az infiximab hatástalannak bizonyult, sőt nem egy esetben a gyulladásos reakció kiújulásához vezetett (8). Etanerceptre rezisztens esetekben a rekombináns IL-1-receptor-antagonista (IL-1Ra) anakinra lehet eredményes. Fontos a rendszeres vizeletellenőrzés, mert a proteinuria az amyloidosis első jele lehet.

Mevalonát-kináz deficiencia (MKD)

Az MKD hátterében a koleszterin szintézisében szerepet játszó mevalonát-kináz enzim defektusa áll. A me-

valonsav-ürítés zavara két különböző súlyosságú autoszomális recesszíven öröklődő anyagcsere-betegség kialakulásához vezet (9). A mevalonát aciduria (MA) inkább tűnik egy klasszikus anyagcsere-betegségnek, mint lázszindrómának, amelyre a hiperimmunglobulin-D-szindrómával (HIDS) szemben súlyos idegrendszeri érintettség és korai halálozás jellemző.

HIDS esetében rendszerint 2 éves kor előtt jelentkeznek a 3-8 hetente visszatérő, 3-7 napig tartó lázzal, fejfájással és gasztrointesztinális tünetekkel járó epizódok. A tünetmentes időszak hónapokig, évekig is eltarthat. A többi lázszindrómától való elkülönítést segíti a splenomegalia és a generalizált, fájdalmas nyirokcsomóduzzanat. Erythemás maculopapulosus, esetleg urticariform exanthema, nyálkahártyafekély és nagyízületeket érintő szimmetrikus oligoarthritis is jelentkezhet. Provokáló tényező lehet vakcináció, stressz, sebészeti beavatkozás vagy trauma. Az emelkedett szérum IgD-szint oka és összefüggése a klinikai tünetekkel máig nem ismert. Az MA-ra már születéskor figyelmeztet a háromszög alakú dysmorph arc és a micro-dolichocephalia (hosszúfejűség), később a mentális és növekedési retardáció, az ataxia és az izomgyengeség. Az MA krízisekre 4-5 napig tartó, 4-6 napos időközzel jelentkező láz, hányás, hasmenés, morbilliform kiütések, nyirokcsomóduzzanat, ízületi fájdalom és szubkután ödéma jellemző.

Oki terápia nem áll rendelkezésre. Az elsősorban hiperkoleszterinemiában alkalmazott statinok gátolják a HMG-CoA-reduktáz enzimet, amely a mevalonsav képződésének csökkentésével kedvező hatású lehet.

Cryopyrin-asszociált periodikus lázszindróma (CAPS)

Az autoszomális dominánsan öröklődő CAPS három szindrómát foglal magába, amelyeket hideg indukálta autoinflammációs szindrómáknak, illetve cryopyrinopathiáknak is neveznek. Valójában egy betegség különböző súlyosságú formáiról van szó, amelyek hátterében a granulocytákban és a monocytákban kifejeződő cryopyrin gén mutációja áll.

Familiáris hideg urticaria/Familiáris hideg autoinflammációs szindróma (FCU/FCAS) esetén az első tünet rendszerint már hat hónapos kort megelőzően jelentkezik. A generalizált hidegghatást követően percek alatt vagy maximum 8 órán belül viszkető urticariform kiütés észlelhető, amely lokalizált ödémával, polyarthralgiával és myalgiával is társulhat. Lokalizált hidegghatás a tüneteket nem provokálja, amely megkülönbözteti a kórképet a szerzett hidegurticariától. A *Muckle-Wells-szindrómát* (MWS) eredetileg az

urticaria, a siketség és az amyloidosis triászaként írták le. A betegség általában serdülőkorban jelentkezik, rövid, 24-48 órán át tartó lázas állapottal, amelyhez urticariform exanthemák, uveitis, conjunctivitis, nyálkahártya aphthosis, generalizált nyirokcsomó-érintettség, valamint fogeltérések társulhatnak. A tüneteket hideg nem provokálja. Évek múltán siketség és amyloidosis alakulhat ki. A krónikus infantilis neurológiai-bőr-ízületi betegség/újszülöttkorban kezdődő multiszisztémás gyulladásos betegség (CINCA/NOMID) a CAPS legsúlyosabb formája, amelyre rendszerint már újszülöttkortól generalizált urticariform kiütések, deformáló arthropathia és idegrendszeri tünetek (perceptív hallásvesztés, szemérintettség) figyelmeztetnek.

A betegség mindhárom formájában az elsőként választandó szer az anakinra, amely az amyloidosisra illetve a látás- és hallásvesztésre is kedvező hatású (10). FCAS esetében fontos a hideghatás kerülése.

Irodalom

1. Erdős M, Maródi L. Autoinflammációs szindrómák – visszatérő lázszindrómák. Focus Medicinae 2010; 12: 3–16.
2. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997; 17: 25–31.
3. 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.
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40: 1879–1885.
5. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: S37–40.
6. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, et al. The efficacy of

Összefoglalás

A lázszindrómák ritkaságuk miatt gyakran okoznak komoly diagnosztikai nehézséget. Sajnálatos tapasztalat, hogy egyre több tisztázatlan eredetű lázas állapotban szenvedő gyermekre próbálják a lázszindrómák valamelyikét „rábizonyítani” és a FUO (fever of unknown origin) esetében előírt kivizsgálási protokoll gondos követése helyett a molekuláris genetikai vizsgálatoktól remélik a diagnózist. A jelenlegi ajánlás szerint lázszindróma irányú kivizsgálás csak akkor indokolt, ha a visszatérő láz okát két éven át nem lehet megállapítani és infekció, malignitás, illetve autoimmun folyamat egyértelműen kizárható!

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA PD 72445 (EM) és a TÁMOP (4.2.2-08/1-2008-0015) támogatásával készült.

anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Eur J Pediatr 2008; 167: 695–696.

7. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999; 97: 133–144.
8. Jacobelli S, Andre M, Alexandra JF, et al. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1211–1212.
9. Simon A, Kremer HP, Wevers RA, et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. Neurology 2004; 62: 994–997.
10. Mirault T, Launay D, Cuisset L, et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. Arthritis Rheum 2006; 54: 1697–1700.



grinTuss

szirup, 210 g

Védi a nyálkahártyát és csillapítja a köhögést

A GrinTuss a nyálkahártyát filmként bevonva védi a felső légutakat, a nyálkahártyához kötődve csökkenti a külső irritáló tényezőkkel az érintkezést.
Segíti a nyálkahártya hidratációját és a nyák kiürülését.
A **lándzsás útifű**, a **grindélia** és a **szalmagyopár** fagyasztvá szárított kivonatainak mukoadhezív és nyálkahártya védő tulajdonságai a bennük levő nyák, mézga és gyanta tartalomnak köszönhető.
A készítmény **méztartalma** védő és lágyító hatású, s kellemes ízt ad a szirupnak, amit az **illóolajok** frissítő hatása egészít ki.
100%-ban természetes összetevőket tartalmaz.

Gyártó: Aboca S.p.A., Olaszország
Forgalmazó: VICIS Pharma Kft., 1027 Budapest, Kapás u. 11–15., Tel./fax: (1) 457-9921
info@vicispharma.com, www.vicispharma.com

Szirup
gyermekek
részére száraz
és hurutos
köhögés esetén



Organikus gazdálkodásból
származó összetevők



CE jeles orvostechnikai eszköz,
gyógyászati segédesszék