

Hereditární periodické horečky ze skupiny autoinflamatorních onemocnění

MUDr. Jana Fráňová, MUDr. Marcel Schüller, Ph.D.

Centrum dětské revmatologie, Pediatriká klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

Autoinflamatorní onemocnění (autoinflammatory diseases, AID) tvoří skupinu vzácných zánětlivých nemocí, způsobených poruchou regulace mechanismů nespecifické imunity. Bez zjevné příčiny při nich dochází ke spontánním celkovým a/nebo lokálním projevům zánětlivé aktivity. Mezi typická autoinflamatorní onemocnění řadíme **syndromy periodických horeček**. Patří sem u nás nejčastěji se vyskytující periodická horečka asociovaná s aftózní stomatitidou, zánětem hltanu a mízních uzlin (**syndrom PFAPA**), u níž je příčina multifaktoriální a genetický podklad zatím nebyl definován, ale také **klasické monogenní horečky**, například syndrom hyper IgD nebo familiární středomediteránské horečky, s již objasněnými genetickými mutacemi. Po-
dezření na *geneticky vázané horečky* vzniká při rodinném výskytu febrilních epizod, začátku potíží již v raném věku, ale také při opakujících se přidružených příznacích, například kožních, očních či kloubních. Hlavním rizikem neléčených monogenních periodických horeček je rozvoj sekundární amyloidózy. Vzniku orgánového poškození včetně ledvinového selhání může zabránit včasná protizánětlivá léčba.

Klíčová slova: autoinflamatorní onemocnění (AID), syndrom periodických horeček.

Hereditary periodic fevers from the group of autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases (AID) are a group of rare inflammatory diseases caused by the dysregulation of nonspecific immunity mechanisms. In the absence of an obvious cause, they result in spontaneous general and/or local manifestations of inflammatory activity. Typical autoinflammatory diseases include periodic fever syndromes. These include in our country prevailing periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and lymph node inflammation (PFAPA syndrome), in which the cause is multifactorial and the genetic cause has not yet been defined, as well as classic monogenic fevers, such as Hyper-IgD syndrome or Familial Mediterranean fever, with genetic mutations already known. Genetically linked fevers are suspected when there is a family history of febrile episodes, the onset of problems at an early age, but also when there are recurrent associated symptoms, such as skin, eye or joint symptoms. The main risk of untreated monogenic periodic fevers is the development of secondary amyloidosis. Early anti-inflammatory treatment can prevent the development of organ damage, including renal failure.

Key words: autoinflammatory disease (AID), periodic fever syndrome.

Diferenciální diagnostika horeček

Horečkou nazýváme stav, kdy dochází k vzestupu tělesné teploty nad 38 °C. Její diferenciální diagnostika je velmi široká. Horečka může provázet **autoinflamatorní onemocnění**, kterým se věnuje tento článek. Mnohem častěji jsou však teploty způsobeny **běžnými infekčními agens**. Pokud se již v dětském

věku setkáváme s opakovanými závažnějšími infekty typu bronchopneumonie, meningitidy či zánětu středouší, je potřeba myslet na **primární imunodeficit**. Pacienti s primárním i **sekundárním imunodeficitem** mohou častěji onemocnět vzácnějšími infekcemi včetně kvasinkových či plísňových. Příčinou febrilií mohou být rovněž **hemato/onkologická onemocnění** (například leukemie, hodgkin-

ský i non-hodgkinský lymfom, nádory CNS), **systémová zánětlivá onemocnění** nerevmatická (idiopatické střevní záněty) či revmatická (například vaskulitidy včetně Kawasakiho nemoci či Henochovy-Schönleinovy purpury, systémový lupus erythematosus – SLE, Stillova choroba dospělých či systémová forma juvenilní idiopatické artritidy – sJIA), některá **endokrinologická onemocnění**

MUDr. Jana Fráňová

Centrum dětské revmatologie, Pediatriká klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno
franova.jana@fnbrno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(1):10-16

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2023

nebo vzácná **cyklická neutropenie**. S **polékovou horečkou** bývá spojována řada léků (ibuprofen, antibiotika, antiepileptika, i. v. imunoglobuliny atd.). Myslet musíme i na **simulované (smyšlené) horečky**.

Autoinflatorní onemocnění (autoinflammatory diseases, AID) jsou heterogenní skupinou vzácných zánětlivých nemocí, způsobených poruchou regulace mechanismů nespecifické imunity (1, 2, 5). Na rozdíl od autoimunitních nemocí nejsou spojena s vysokými titry autoprotilátek. *Bez zjevné příčiny* při nich dochází ke spontánním celkovým a/nebo lokálním projevům zánětlivé aktivity včetně zvýšení laboratorních parametrů zánětu. U většiny z nich bývá typické *opakování či periodicitu potíží a asymptomatické intervaly mezi jednotlivými epizodami*. Onemocnění ze skupiny AID začíná většinou v dětství, a to zejména u nemocí s monogenním typem dědičnosti. Diagnostika některých AID však může být opožděná, někdy až do dospělého věku, a to

jednak kvůli jejich vzácnosti, jednak možné individuální a interindividuální variabilitě projevů. Mezi AID řadíme některé podtypy **systémové formy juvenilní idiopatické artritidy (SJIA)** či **granulomatózní nemoci** (např. časnou formu Crohnovy nemoci či dětskou sarkoidózu), **hemofagocytující syndromy**, **sterilní osteitidy** (například chronickou multifokální osteomyelitidu). Nejtypičtěji autoinflatorními onemocněními jsou však **syndromy periodických horeček**. Myslíme na ně v případě tří a více epizod nevysvětlitelných teplot, které se objevily v průběhu 6 měsíců v odstupu minimálně 7 dní, *při absenci infekce a po vyloučení jiných příčin horečky*. Jednotlivé epizody mívají u konkrétního pacienta často typický průběh i spektrum příznaků. Kromě syndromu PFAPA jsou periodické horečky u našich pacientů velmi vzácné, jejich počet dosahuje v České republice jen několik jednotek až desítek případů. Jejich léčba a sledování

by proto měla probíhat ve specializovaných centrech s možností biologické léčby (3).

Vybrané periodické horečky (viz tabulka č. 1)

Periodická horečka s aftózní stomatitidou, zánětem hltanu a mizních uzlin (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis – PFAPA) je nejčastější periodickou horečkou ve střední Evropě i Severní Americe (7). Genetická mutace zatím nebyla prokázána, nemoc vzniká zřejmě důsledkem dysregulace imunitní odpovědi. Uvažuje se i o heterogenní skupině zatím nepoznaných jednotlivých genetických jednotek. U rodinných příslušníků se často setkáváme s údajem opakovaných teplot, angín či tonsilektomie v dětském věku. Diagnóza je stanovena na základě typických příznaků a po vyloučení ostatních možných příčin opakovaných horeček včetně cyklické neutropenie.

Tab. 1. Nejčastější syndromy periodických horeček

Onemocnění	Příznaky	Léčba
FMF (familiární středomořská horečka)	Krátké ataky 1–3 dny, frekvence týdně až měsíce, začátek většinou do 20 let věku, horečka, erysipeloidní erytém na dolních končetinách, serozitida (bolesti břicha, bolest na hrudníku), monoartritida velkých kloubů, často pozitivní rodinná anamnéza, častá AA amyloidóza u neléčených	Kolchicin, blokátory IL-1
TRAPS (periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor)	Dlouhé ataky 1–4 týdně, frekvence týdně až měsíce, začátek do 20 let, horečka, migrující erytém s místní myalgií, serozitida (pleuritida, perikarditida), bolest břicha, průjem, zvracení, artralgie/artritida větších kloubů, konjunktivitida, periorbitální edém, častá AA amyloidóza	Nesteroidní antiflogistika nebo glukokortikoidy v atace, blokátory IL-1, blokátory TNF (etanercept)
CAPS (periodické syndromy asociované s kryopyrinem) 1. FCU (familiární chladová urtika) 2. MWS (Muckle-Wellsův syndrom) 3. CINCA (multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku)	Nepravid. ataky, brzký začátek (do 1 roku, u CINCA v novoroz. věku), horečky, urtikariformní exantém, konjunktivitida, častá AA amyloidóza Krátké ataky (několik hodin), provokace chladem Ataky 1–3 dny nebo některé příznaky kontinuálně, možná ztráta sluchu, uveitida, episkleritida Příznaky téměř kontinuálně + CNS (aseptická meningitida, bolesti hlavy, mozková atrofie, mentální retardace) + senzorineurální hluchota + destruktivní artropatie + oční příznaky (až slepota)	blokátory IL-1
HIDS (syndrom hyper IgD, periodický syndrom asociovaný s mevalonátkinázou)	Ataky horečky 3–7 dní, frekvence týdně až měsíce, začátek do 1 roku věku, horečky, makulopapulózní exantém, bolest břicha, zvracení, průjem, artralgie/artritida, orální ulcerace, krční lymfadenitida, spouštěč atak: infekce, očkování, stres..., amyloidóza vzácná.	Nesteroidní antiflogistika nebo glukokortikoidy v atace blokátory IL-1, blokátory TNF nebo IL-6
PFAPA (periodická horečka, aftózní stomatitida, faryngitida, krční lymfadenopatie)	Uniformní ataky 3–7 dní, frekvence 3–6 týdnů, začátek většinou 1–5 let, faryngitida, krční lymfadenopatie, orální ulcerace (afty), výjimečně artralgie nebo mírná bolest břicha, ústup do několika měsíců/let bez orgánového poškození.	Nesteroidní antiflogistika nebo glukokortikoidy v atace U rezistentních tonsilektomie, kolchicin

(FMF – Familial Mediterranean Fever, TRAPS – TNF Receptor Associated Periodic Syndrome, HIDS – Hyper IgD Syndrome, CAPS – Cryopyrin Associated Periodic Syndromes, FCU – Familial Cold Urtica, MWS – Muckle-Wells syndrome, CINCA – Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular syndrome, PFAPA – Periodic Fever with Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis), IL-1 – interleukin 1, TNF – tumor nekrotizující faktor, IL-6 – interleukin 6

Uniformně probíhající ataky horeček trvají většinou 3–7 dní, objevují se velmi pravidelně, nejčastěji v intervalu 3–6 týdnů. Vzhledem k pravidelnosti jsou rodiče často schopni dopředu odhadnout termín další ataky. Horečky většinou začínají v batolecím nebo předškolním věku (1–5 let), výjimečně se můžeme setkat i s pozdějším začátkem včetně dospělosti. Teploty bývají kolem 39–40 °C a většinou špatně reagují na antipyretika. Provázené bývají alespoň jedním z příznaků, který je součástí názvu nemoci (*aftózní stomatitida* a/nebo *faryngitida* s negativním kultivačním nálezem, a/nebo *krční lymfadenopatie*). Někdy se setkáváme i s prodromy ve formě únavy, slabosti či nechutenství. Někteří pacienti trpí bolestmi hlavy nebo nevolností, případně zvracením. Pro tento syndrom však nejsou typické výrazné kožní, gastrointestinální či kloubní projevy. Vylučujícím kritériem jsou známky zánětu horních cest dýchacích (kašel, rýma). Klinické projevy nemoci často imitují streptokokovou angínu a velmi často jsou proto opakovaně předepisována antibiotika, která však nemají vliv na průběh ani trvání potíží a projevy syndromu PFAPA odeznívají i bez nich. Mimo ataky horečky bývá dítě v dobrém stavu, je bez potíží, prospívá. U PFAPA nebývá zvýšené riziko systémové amyloidózy, v průběhu několika let nemoc odeznívá bez rizika trvalého orgánového poškození.

Laboratorní nálezy v době ataky ukazují nespecificky zvýšenou zánětlivou aktivitu (FW, sérový amyloid – SAA, CRP až ke 200 mg/l, leukocytózu, neutrofilii atd.). Tyto odběry tak v době ataky neodlišují jinou formu periodické horečky ani bakteriální infekci. Důležitý je výtěr z nosohltanu nebo streptest k vyloučení streptokokové infekce, někdy vyšetření moče k vyloučení infekce močových cest. Mimo ataku horečky se zánětlivé parametry normalizují.

Léčba syndromu PFAPA závisí na závažnosti klinického obrazu. Ve většině případů horečka odeznívá již do několika hodin po jednorázovém podání *prednisonu* v dávce 1–2 mg/kg, výjimečně je při nedostatečném efektu možno 2. den podat ještě druhou dávku. Návrat horečky je indikací k přešetření a pátrání po jiné příčině potíží. Někdy se přes dobrý efekt *prednisonu* na teplotu zkracují

interval mezi jednotlivými atakami. Záleží potom na celkovém stavu pacienta a preferencích rodiny, zda v těchto případech zvolíme pouze podávání nesteroidních antiflogistik v atace nebo alternativní léčebný postup, kterým může být provedení *tonsilektomie* či dlouhodobé podávání *kolchicinu* (10).

Familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean Fever – FMF) je celosvětově nejčastější monogenní periodickou horečkou. Vyskytuje se hlavně v oblasti kolem Středozemního moře, zejména u Arabů, Arménů, Turků a aškenázských Židů. U kavkazské rasy je vzácná. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění způsobené mutacemi genu MEFV pro tzv. pyrin či marenostrein. FMF v 90 % začíná do 20 let věku. Velmi častý je familiární výskyt. Diagnózu potvrzuje typický klinický obraz, rodinná anamnéza, zeměpisný původ a molekulárně-genetické vyšetření.

Epizody horeček trvají při FMF velmi krátce, většinou několik hodin až dní. Intervaly bývají nepravidelné, trvají týdny až měsíce. Horečky bývají doprovázené serozitidou, která mívá rovněž krátké trvání. Peritonitida se projevuje prudkými bolestmi břicha, které mohou připomínat zánět slepého střeva. U pleuritidy si pacienti stěžují na bolesti na hrudi, někdy bývá perikarditida či zánět skrota. Akutní *artritida* či *artralgie* postihuje nejčastěji klouby dolních končetin, zejména kotníky. *Kožní změny* při FMF připomínají erysipel, vídáme je na nártách, kotnících či bérkách. Horečky někdy provází bolest svalů dolních končetin. Neléčená FMF vede často k orgánové amyloidóze, postiženy bývají zejména ledviny.

Laboratorní nálezy v atace horečky ukazují zvýšenou nespecifickou zánětlivou aktivitu. Mimo ataku se zánětlivé parametry upravují, v případě subklinického zánětu či chronické amyloidózy však i mezi atakami přetrvává zvýšená hodnota sérového amyloidu A (SAA) případně dalších parametrů zánětu. U amyloidózy ledvin nalézáme proteinurii či známky ledvinového selhání.

Cílem léčby je prevence vzniku systémové amyloidózy zabráněním rozvoje horečnatých epizod (6). Základním lékem u FMF je celoživotně podávaný *kolchicin*, dávka se řídí věkem a efektem terapie. Podává se v graviditě i v období laktace. U refrakterních případů je indikována léčba *blokátory IL-1* (anakinra,

canakinumab). Krátkodobě se ke zvládnutí atak horečky mohou použít nesteroidní antiflogistika či glukokortikoidy. Asymptomatické jedince s pozitivním genetickým nálezem většinou není třeba léčit, jsou ale potřebné pravidelné kontroly.

Periodický syndrom spojený s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TNF-receptor associated periodic syndrome – TRAPS) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací v genu pro receptor pro TNF (tumor necrosis factor). TRAPS může začínat v dětském i dospělém věku, častěji ale v dětství. Diagnóza bývá stanovena na základě klinických a laboratorních projevů, nejlépe i molekulárně-genetickým vyšetřením (8, 9).

Ataky horečky bývají nepravidelné, interval mezi nimi trvá týdny až měsíce. Na rozdíl od FMF jsou epizody u TRAPS delší, trvají 1–4 týdny. Provokovat je mohou stres, infekce, námaha i úraz. Ataky bývají variabilní. Většinou jsou provázené serozitidou. Bolesti břicha připomínají náhlou příhodu břišní, u perikarditidy či pleuritidy bývá bolest na hrudi. Častá je bolest a otok skrota. Oční projevy zahrnují konjunktivitidu, uveitidu a periorbitální otok. *Kožní změny* bývají přítomny na trupu i končetinách, většinou se jedná o migrující makulární erytém, někdy s proteplením a bolestí přilehlého svalů či fascie. *Bolesti kloubů*, vzácněji artritida, postihuje hlavně velké klouby dolních končetin. Amyloidóza se vyskytuje u řady neléčených pacientů a může vést k ledvinovému selhání. V rámci diferenciální diagnostiky je nutno vyloučit zejména systémovou formu juvenilní idiopatické artritidy.

Laboratorní projevy jsou nespecifické, v atace horečky je zvýšená zánětlivá aktivita. V případě chronického subklinického zánětu přetrvává elevace SAA i mimo teploty.

V léčbě se ke zmírnění symptomů a zkrácení délky potíží užívají nesteroidní antiflogistika nebo krátkodobě podávané glukokortikoidy. U závažnějších stavů či trvajících subklinického zánětu jsou indikovány *blokátory IL-1* nebo *etanercept* (antagonista receptoru pro TNF).

Syndrom hyper-IgD (HIDS), periodický syndrom asociovaný s deficitem mevalonát kinázy (mevalonate-kinase deficiency – MKD) je vzácné autosomálně recesivně

INZERCE

dědičné onemocnění. Je způsobeno mutací v genu pro mevalonátkinázu (MVK). Tento gen je mutovaný také u závažné metabolické vady – mevalonové acidurie, která je na rozdíl od HIDS spojena také s dysmorfismem a psychomotorickou retardací. Diagnóza bývá potvrzena molekulárně-genetickým vyšetřením. Ataky horeček se u některých pacientů zmírňují s věkem, u jiných trvají výrazné potíže celoživotně (9).

Horečky u HIDS začínají již v kojeneckém věku, nejčastěji do 1. roku života. Epizody vysokých teplot trvají 3–7 dní, intervaly mezi nimi bývají 1–2 měsíce. Provokačním faktorem bývá například běžný infek, očkování, úraz či operace. Ataky bývají variabilní, často bývají provázené *serozitidou*, projevující se bolestí břicha, často i zvracením a průjmem. *Kožní projevy* bývají generalizované, makulopapulózní, urtikariformní či morbiliformní. Průvodním jevem bývá výrazná bolest hlavy, svalů i kloubů či artritida. Častá bývá krční lymfadenitida, afty či splenomegalie. Amyloidóza provází HIDS spíše výjimečně.

Laboratorní odběry: V atakách bývá nespecificky zvýšená zánětlivá aktivita. Relativně často a bez korelace s tíží nemoci či atakou nalézáme zvýšenou hladinu IgA a/nebo IgD. Normální hladina IgD přitom diagnózu HIDS nevylučuje. Diagnostická je ale zvýšená koncentrace mevalonové kyseliny a mevalonolaktону v moči během ataky horečky (u těžké metabolické vady bývá elevace kontinuální).

V léčbě lehčích forem HIDS většinou stačí *nesteroidní antiflogistika* případně *glukokortikoidy* v atakách horečky, v těžších případech *blokátory IL-1* (anakinra, canakinumab) nebo blokátory TNF, případně IL-6.

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (cryopyrin associated periodic syndrome – CAPS) je skupina tří klinických jednotek s různou intenzitou závažnosti. Jedná se o autosomálně dominantně dědičné nemoci se začátkem zpravidla v kojeneckém věku, někdy však i v dospělosti. Příčinou je mutace v genu kódujícím kryopyrin. Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu a pomocí molekulárně-genetického vyšetření (4).

Nejmírnější formou CAPS je **familiární chladová urtika (Familial Cold Urtica – FCU, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS)**. Má většinou *krátké, do 24 hodin* trvající

cí symptomy, projevující se za 1–6 hodin po **celkové expozici chladu**. Lokální chladový test je na rozdíl od běžné chladové kopřivky negativní. Ataky *horečky* jsou provázené *generalizovaným kopřivkovitým exantémem*, případně *konjunktivitidou* a *bolestmi kloubů*. U některých pacientů pozorujeme mírné kožní projevy i bez horečky. Podobné, ale závažnější projevy bývají u **Muckleova-Wellsova syndromu (MWS)**. Příznaky se mohou objevovat i bez provokace chladem, trvají většinou *1–3 dny*, ale mohou být i delší. S horečkou i bez ní se objevují artralgie, artritida či oční příznaky, nejčastěji konjunktivitida, episkleritida, pásová keratopatie či uveitida. U neléčených pacientů se může vyvinout *senzorineurální hluchota*, nejčastěji v pozdním dětství či časně dospělosti. Nejzávažnější formou CAPS je **CINCA/NOMID (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular syndrome/Neonatal-Onset Multisystemic Inflammatory Disease)**. Je charakterizován kontinuálními příznaky již *brzy po narození*. Děti většinou špatně prospívají, několikrát týdně mívají 1–2 dny trvající *horečky*, někdy však bývají teploty mírné nebo chybí. Pacienti mají *kožní potíže*, většinou generalizovaný urtikariformní exantém. Nejčastějšími *neurologickými příznaky* jsou chronická aseptická meningitida, bolesti hlavy, nitrolební hypertenze, mozková atrofie, kognitivní dysfunkce, mentální retardace i *senzorineurální ztráta sluchu*. Závažné jsou i *oční potíže*, které mohou vést až ke slepotě. Nalézáme také lymfadenopatii, hepatosplenomegalii a *destruktivní artropatii* hlavně kolenních kloubů.

Laboratorní odběry prokazují elevaci parametru zánětu. U méně závažných forem CAPS jsou mimo ataky horečky laboratorní nálezy v normě. Důležité je sledovat projevy případného subklinického zánětu včetně SAA.

V léčbě se s dobrým efektem používají *blokátory IL-1* (anakinra, canakinumab). Léčba musí být dlouhodobá, nejlépe celoživotní. Je potřeba ji nasadit co nejdříve, ještě před rozvojem nevratných orgánových změn.

Jak postupovat u pacientů s nejasnými opakovanými horečkami

Pro jednodušší a přehlednější zhodnocení potíží je vhodné u pacienta s recidi-

vujícími febriliemi zaznamenávat do roční teplotní tabulky (kalendáře) všechny ataky teplot i s přidruženými potížemi a případnými problémy mimo horečky. Nezbytně nutná je pečlivá anamnéza, klinické a laboratorní vyšetření. U periodických horeček je nutné zhodnocení jak v atace, tak i mimo ataku nemoci. Pomocnými vyšetřeními jsou UZ břicha a lymfatických uzlin, RTG plic a dutin, imunologické odběry, ORL, případně stomatologické a gynekologické vyšetření k vyloučení fokusů. U pacienta s podezřením na periodickou horečku je přínosem snaha zvládnout některou z atak pouze léčbou antipyretiky, protože klinické i laboratorní projevy zánětu by měly odeznít i bez podání antibiotik či glukokortikoidů.

Anamnéza

V rodinné anamnéze se ptáme na etnický původ rodiny, pátráme po nejasných či opakovaných horečkách i přidružených symptomech, zejména kožních, gastrointestinálních nebo kloubních, ptáme se na časná či nevysvětlitelná úmrtí, ledvinné postižení či nevysvětlitelnou ztrátu sluchu. Zajímají nás informace o opakovaných angínách či provedené tonsilektomii. **V osobní anamnéze** nás údaje o předchozích závažných infekcích, netypickém infekčním agens nebo závažných nežádoucích reakcích po očkování mohou navést na možnost primárního *imunodeficitu*. Ptáme se na možné příznaky *adenoidní vegetace* (chrápání, opakovaná rýma, adenoidní facies). Důležitá je *cestovatelská anamnéza* či *kontakt se zvířaty* (kočky, králíci...). K vyloučení polékové horečky se ptáme na *užívané léky*. Zajímá nás *psychické nastavení* pacienta i jeho rodiny (sebepoškozující tendence, hyperprotektivní rodina atd.) například k vyloučení simulované horečky, přičemž někdy je nezbytné potíže pacienta objektivizovat za hospitalizace.

Začátek potíží již v brzkém věku po narození můžeme pozorovat u pacientů s CINCA nebo závažným imunodeficitem, v prvním roce života u HIDS, mírnější formy CAPS (MWS a FCU) i primárního imunodeficitu. PFAPA většinou začíná mezi 1–5 rokem věku. První příznaky TRAPS a FMF se většinou objevují v průběhu dětství či adolescence.

Charakter horečky: U jednotlivých atak nás zajímá jejich *délka* (krátké trvání u FMF,

několik týdnů u TRAPS, několik dní u HIDS a PFAPA), *interval mezi epizodami* (několik měsíců u TRAPS, významná pravidelnost po 3–6 týdnech u PFAPA). U ataky PFAPA bývá teplota kontinuální, přes antipyretickou léčbu většinou neklesá pod 37,5 °C.

Mezi atakami horečky je pacient s PFAPA asymptomatický a dobře prospívá. V případě chronického onemocnění, např. u granulomatózních (m. Crohn, sarkoidóza), systémových revmatologických (sJIA, SLE...), onkologických či hematoonkologických nemocí má pacient potíže i mimo epizody teplot – může být unavený, trpět nechutenstvím, svalovou slabostí, bolestmi hlavy, břicha, kloubů, hubnutím, nočním pocením atd. Také u závažnějších forem monogenních periodických horeček (CINCA) či subklinicky probíhajícího zánětu u nedostatečně kontrolované nemoci (FMF, TRAPS...) mohou mít pacienti mezi atakami horeček různé příznaky, např. kožní, kloubní, svalové, neurologické či renální.

Reakce na kortikoidy: Pacienti s PFAPA dobře reagují na jednorázové podání *prednisonu* na začátku ataky. Podobný efekt můžeme sledovat i u mírnějších forem některých monogenních periodických horeček (HIDS, FMF atd.). U bakteriální infekce je však efekt jen krátkodobý, potíže se většinou brzy vrátí. Léčba glukokortikoidy by neměla být standardním postupem u nejasných horeček, protože může zakrýt příznaky závažnějších nemocí (lymfom, leukemie).

Respirační projevy nejsou typické pro pacienty s monogenními periodickými horečkami ani syndromem PFAPA.

Kožní projevy nevídáme u syndromu PFAPA. U monogenních periodických horeček jsou však časté a jsou **tak jedním z varovných příznaků**. U FMF je typický erysipeloidní bolestivý exantém nad klouby, hlavně nad kotníky. Vyrážka u CAPS bývá urtikariformní, měnlivá, většinou generalizovaná, nesvědící. U HIDS vídáme generalizovaný exantém nespecifického charakteru, podobně i u TRAPS, kdy může být pohmat nad vyrážkou bolestivý kvůli poškození fascií. Prchavý makulózní exantém provází horečku u systémové formy juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) či Stillovy choroby dospělých. Různá forma kožního exantému však provází i řadu běžných

virových, bakteriálních či jiných infekcí. **Afty v dutině ústní** v atace teplot jsou typické pro PFAPA syndrom. Orální ulcerace ale vídáme i u HIDS či Behcetovy nemoci.

Lymfadenopatie, zejména krční, je typická pro PFAPA syndrom i pro HIDS. Patří ale i mezi projevy běžných infekcí horních cest dýchacích. Kulaté, tuhé nebo paketovitě uspořádané uzliny budí podezření na onkologické onemocnění.

Kloubní a svalové projevy: Nespecifické bolesti svalů a kloubů či zánět kloubů mohou provázet řadu infekčních nemocí (chřipka, infekční mononukleóza, salmonelóza atd.). Artritida často provází i vaskulitidy, sJIA, SLE či nespecifické střevní záněty. Noční muskuloskeletální bolesti vídáme u lymfomů či leukemie. Z monogenních horeček jsou typické výrazné svalové a kloubní bolesti u TRAPS. Artritida zejména hlezen bývá u FMF, vzácněji u HIDS. Pozdním chronickým projevem CINCA/NOMID je závažná artropatie hlavně kolen.

Gastrointestinální projevy (GI) bývají u monogenních horeček relativně časté a jsou jedním z **varovných příznaků**. Bývají projevem serozitidy a jsou typické například pro FMF nebo TRAPS (prudké bolesti břicha, připomínající náhlou příhodu břišní) i pro HIDS (často průjem nebo zvracení). Splenomegalii nalézáme u HIDS, hepatosplenomegalii u závažných forem CAPS. Alarmujícím projevem je neprospívání či výrazný váhový úbytek. Při dlouhodobých GI potížích musíme samozřejmě myslet i na chronické střevní záněty (ulcerózní kolitidu, Crohnovu nemoc), mentální anorexii, případně onkologické onemocnění.

Oční projevy jsou časté u pacientů s CAPS (konjunktivitida, uveitida, episkleritida, u těžších forem atrofie zřakového nervu až slepota) a TRAPS (otoky víček). **Porucha sluchu** je typickým projevem závažné formy neléčeného CAPS.

Bolesti hlavy se u horečky vyskytují často. V mírné formě jsou nespecifickým projevem, u závažných neléčených forem CAPS (CINCA/NOMID) bývají výrazné bolesti hlavy způsobené chronickou aseptickou meningitidou.

Ledvinné postižení nalézáme při dlouhodobě probíhajícím zánětu neléčených monogenních horeček v důsledku sekundární amyloidózy. Může však být i projevem opako-

vaných infekcí močového systému, lupusové nefritidy atd.

Laboratorní vyšetření je potřebné provést v atace i mimo ataku horečky. Odběr v asymptomatickém období by měl proběhnout nejméně 2 týdny po skončení horečnaté epizody a mimo infekci.

Zánětlivé parametry bývají v atace periodické horečky zvýšené (FW, CRP, fibrinogen, sérový amyloid – SAA, ferritin, leukocytóza, neutrofilie), mezi atakami se typicky normalizují. U monogenních periodických horeček sledujeme hladinu SAA mimo epizody teplot k vyloučení subklinického zánětu a odhalení nebezpečí vzniku systémové amyloidózy. Záchyt leukopenie či neutropenie je varovným příznakem, nebývá typickým nálezem u monogenních periodických horeček, je potřeba pomocí opakovaného vyšetření **krevního obrazu** vyloučit zejména cyklickou neutropenii či hemato/onkologické onemocnění. Vyšetřujeme i **markery buněčného obratu** (KM, LD), základní **ledvinné a jaterní funkce**, **moč** včetně sedimentu, snažíme se o zachycení případného infekčního agens pomocí **výtěrů, streptestu, kultivace moče** a individuálně i **serologického vyšetření**. Je důležité vyšetření **buněčné a humorální imunity** včetně hladin celkových imunoglobulinů, případně postvakcinačních protilátek. V horečnaté epizodě bývá nespecificky zvýšena hladina IgA a/nebo IgD u HIDS, ale také u PFAPA, TRAPS či dalších nemocí. Je proto pouze pomocným vyšetřením a na základě pozitivního nálezu nelze stanovit diagnózu. Individuálně dle klinické rozvahy můžeme zařadit i stanovení hladin autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA, ENA atd), komplementu, hormonů štítné žlázy, markerů mykotické infekce, vyloučit TBC případně vyšetřit mozkomíšni mok, hemokulturu nebo kostní dřeň. **Vyšetření moče na mevalonaturii** je vysoce specifickým a senzitivním testem při podezření na HIDS. Moč, jejíž vzorek následně zamrazíme, odebíráme nejlépe na začátku horečnaté epizody. Je možno použít jednotlivé porce moče případně sběr za 12 hodin. Toto vyšetření provádí pouze specializovaná pracoviště. U pacientů se známou monogenní periodickou horečkou vyšetřujeme mimo ataky moč k vyloučení proteinurie. **Genetické vyšetření** je indiko-

váno při důvodném podezření na některou z monogenních horeček.

Kdy myslet na závažnější onemocnění – monogenní periodickou horečku?

Nejčastější periodická horečka v našich zemích, syndrom PFAPA, většinou odeznívá do několika let bez trvalého poškození a péči o tyto pacienty může zajišťovat praktický lékař. Je však potřeba odlišit

pacienty s monogenní periodickou horečkou, u nichž by pozdní léčba mohla vést ke vzniku nevratného orgánového poškození. Mezi **varovné signály** patří pozitivní rodinná anamnéza, středomořský původ, začátek potíží v kojeneckém věku, trvání klinických či laboratorních zánětlivých nálezu mezi epizodami horeček. V době ataky teplot budí podezření výrazné přidružené symptomy (bolesti kloubů a svalů, artritida, vyrážky, oční, neurologické či gastrointes-

tinální projevy) i špatná odpověď na léčbu glukokortikoidy. V těchto případech je zcela namístě odeslat dítě ke specializovanému vyšetření na revmatologii nebo imunologii s dobře a přehledně zpracovanou anamnézou a dokumentací jednotlivých epizod horeček včetně přidružených příznaků, provedených vyšetření a použitých léčebných postupů. Nespornou výhodou je předchozí telefonická domluva odesílajícího lékaře se specialistou.

LITERATURA

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology. Eighth edition. Elsevier. 2021; p. 525-543.
2. Schüller M. Autoinflammatory diseases. In: Němec P, et al. Revmatologie pro praxi. Praha: Grada; 2022; p. 700-714.
3. Doležalová P, Dallos T, et al. Dětská revmatologie v praxi, Praha: Mladá fronta; 2019; p. 321-333.
4. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, et al. Development and Validation of Diagnostic Criteria for Cryopyrin Associated Periodic

- Syndromes. Arthritis Rheumatol. 2015;67 (suppl 10).
5. Šedivá A. Imunodeficiency with special emphasis on periodic fever (dissertation work). Ústav imunologie UK 2. LF a FN Motol; 2009.
6. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of Familial Mediterranean Fever. Ann Rheum, Dis. 2016;75:644-51.
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. Król P, Doležalová P. Recidivující febrilie u dětí. Pediatr. praxi. 2013;14(4):221-224.
9. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum, Dis. 2019 Aug;78(8):1025-1032.
10. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, et al. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. Clin Rheumatol. 2019 Jan;38(1):11-17.