

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Periodické horečky, autoinflamatorní nemoci

Periodic fever syndrome, autoinflammatory diseases

Šárka Fingerhutová, Pavla Doležalová

Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dětská revmatická a autoinflamatorní onemocnění ERN RITA, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Fingerhutová Š, Doležalová P. Periodické horečky, autoinflamatorní nemoci

Autoinflamatorní onemocnění (AID) zahrnují pestré skupině chorob definovaných porušenou regulací vrozeného imunitního systému. Rychlost rozvoje této oblasti umožňují především citlivější metody genetického vyšetření. Klinickým projevem sterilního zánětu bývá epizodická horečka v doprovodu různého orgánového postižení. Detailnější pochopení etiopatogenetického pozadí AID otevírá nové perspektivy cílené terapie. Cílem léčby je kontrola aktivity onemocnění a prevence poškození orgánů. Péče o pacienty s AID by měla být vedena multidisciplinárním týmem v rámci centra vysoce specializované péče.

Nejdéle známou skupinou AID jsou syndromy periodické horečky, kam řadíme familiární středomořskou horečku (FMF), deficit mevalonátkinázy (MKD), periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS), periodické horečky asociované s kryopyrinem (CAPS) a periodickou horečku s afty, faryngitidou a krční adenitidou (PFAPA).

Článek poskytuje základní obecné informace o skupině autoinflamatorních nemocí a nejčastějších typech periodických horeček.

Klíčová slova: autoinflamatorní onemocnění, periodické horečky, cytokiny, interleukin 1, horečka, gen, sekvenování nové generace (NGS)

SUMMARY

Fingerhutová Š, Doležalová P. Periodic fever syndrome, autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases (AID) include a diverse group of diseases defined by dysregulation of the innate immune system. Clinical manifestations of sterile inflammation include usually episodic fever with variable presence of organ involvement. A more detailed understanding of the etiopathogenetic background of AID opens new perspectives for targeted therapies. Disease activity control and prevention of organ damage are the main treatment goals. Multidisciplinary management of AID should be concentrated in specialised centers.

The best known group of AIDs, periodic fever syndromes, include Familial Mediterranean fever (FMF), Mevalonate kinase deficiency (MKD), Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and Periodic fever with aphthae, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA).

The article provides general information about the group of autoinflammatory diseases and the most common types of periodic fevers.

Key words: autoinflammatory diseases, periodic fever syndrome, cytokines, interleukin 1, fever, gene, next generation sequencing (NGS)

Poděkování

Práce vznikla za podpory projektu NU21-05-00522 a RVO-VFN64165.

Korespondenční adresa:

MUDr. Šárka Fingerhutová
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2
120 00 Praha 2
sarka.fingerhutova@vfn.cz

ÚVOD

Termín autoinflamatorní onemocnění (autoinflammatory diseases, AID) byl v literatuře poprvé použit roku 1999, kdy jej Kastner a O'Shean zmínili v kontextu objevu prvních dvou genů způsobujících syndromy periodických horeček. Jednalo se konkrétně o gen pro familiární středomořskou horečku (FMF) a periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS).⁽¹⁾

Z historického pohledu medicíny se jedná o poměrně novou skupinu chorob, nicméně projevy těchto syndromů lze v literárních pramenech dohledat již mnohem dříve. Za dvacet let existence pojmu AID došlo k odhalení řady nových klinicky a geneticky definovaných chorob, další jednotky této skupiny však i nadále přibývají. Citlivější molekulárně genetické metody (např. sekvenování nové generace – NGS) s využitím funkčních (zejména imunologických) studií pomáhají odhalovat taje patofyziologických mechanismů a potvrzovat unikátní a velmi vzácné nozologické jednotky, které svou prevalencí bohatě naplňují definici vzácných onemocnění dle WHO. Kromě frekvence jednoho a méně nemocných na 2000 jedinců jsou vzácná onemocnění charakterizována svým závažným chronickým, často celoživotním průběhem limitujícím kvalitu a mnohdy i délku života postižených.^(2,3)

Navzdory četnosti výskytu AID musel být pohled na řadu jiných prozánětlivých stavů a jejich diferenciální diagnostiku v kontextu této skupiny pozměněn hned v celé řadě oborů.

AUTOINFLAMATORNÍ VERSUS AUTOIMUNITNÍ

Imunitní systém je souhrn homeostatických pochodů, které zajišťují integritu organismu mechanismem odlišení cizích struktur od tělu vlastních. U zdravých jedinců se tato funkce projevuje jako obranyschopnost, autotolerance a imunitní dohled. Imunitní systém dělíme na vrozený (nespecifický) a získaný (specifický/adaptivní).⁽⁴⁾ Zatímco nespecifické imunitní mechanismy se objevují již u fylogeneticky nejstarších druhů (např. houbovci), specifická složka imunitního systému je přítomna až u obratlovců.⁽⁵⁾

Dysregulací imunitního systému dochází k různým typům onemocnění. Autoimunitní onemocnění či alergie vznikají na základě abnormální aktivace imunitního systému v závislosti na antigenu/alergenu. Mylné rozpoznání vlastní tkáně za cizorodou zprostředkují antigenně specifické složky adaptivní imunity (T lymfocyty, B lymfocyty, autoprotilátky). U alergií tyto složky nadměrně reagují na jinak neškodné součásti vnějšího prostředí. Onemocnění na podkladě dysregulace vrozeného imunitního systému (neutrofily, makrofágy, žírné buňky, NK buňky, buněčné povrchy, intracelulární receptory pro rozeznávání patogenních vzorů – PPR, pathogen pattern receptors, komplement) vznikají v důsledku nepřiměřené aktivace vrozené imunity, bez přímé závislosti na specifickém antigenu, odlišují se také nepřítomností autoprotilátek. Imunodeficity zahrnují možnou poruchu v obou větvích imunitního systému a vedou k nedostatečné obraně proti patogenům a k dalším projevům souvisejícím

s kompenzatorními regulačními mechanismy, jako jsou některé autoimunitní fenomény.⁽⁵⁾

Zjednodušeně lze tedy shrnout, že autoinflamatorní onemocnění odrážejí převážně poruchy vrozené imunity, zatímco autoimunitní a alergická onemocnění reprezentují poruchy imunity adaptivní. Vzhledem k četnému propojení mechanismů obou větví imunitního systému však dysfunkce jedné složky imunitního systému narušuje často funkci i té druhé. Černobílé dělení chorob na skupiny čistě autoinflamatorní a autoimunitní je tedy zavádějící a nepřesné.⁽⁵⁾

PATOFYZIOLOGIE

Imunitní reakce se vyvinula za účelem zachování integrity organismu navzdory působení exogenních nebo endogenních faktorů. Nespecifický imunitní systém využívá k rozpoznání těchto struktur rozličné receptory, po jejichž aktivaci dochází k produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů, které rekrutují imunitní buňky do tkání, a organizují tak jejich obranu. Pro každý krok této kaskády existuje množství regulačních mechanismů, které brání nepřiměřeným a škodlivým reakcím vedoucím k poškození organismu. AID jsou způsobena abnormitami, které se mohou vyskytovat v jakékoliv fázi imunitní odpovědi a její regulace. Klasická monogenní onemocnění jsou reprezentována *loss of function* mutacemi v genech, které potlačují zánět, nebo mutacemi typu *gain of function*, které zánět naopak posilují. Tyto změny ústí ve spontánní aktivaci imunitního systému či jeho aktivaci s minimální potřebou jiného spouštěče. Jiné z řady onemocnění AID nemají jednoznačně daný monogenní původ a na jejich vzniku se může podílet více faktorů (genetické pozadí, faktory prostředí, mikrobiom).^(5,6)

Nejdéle studovaným mechanismem vzniku AID jsou tzv. inflamazomopatie, kam se řadí i syndromy periodické horečky. Nález je odvozen od nitrobuněčných multiproteinových komplexů (inflamazomů) složených z receptorů rozeznávajících patogenní struktury (PRR) a enzymu kaspázy 1. Kaskáda nitrobuněčných dějů vede k aktivaci kaspázy 1, která štěpí neaktivní pro-interleukin 1 a pro-interleukin 18 na jejich aktivní složky. Klíčovým cytokinem těchto onemocnění je především interleukin 1, jehož blokáda je zásadní v řadě terapeutických strategií.⁽⁷⁾ Technické pokroky a s nimi spojené nové možnosti bioinformatického zpracování získaných dat umožnily pochopit celou řadu dalších mechanismů účastnících se etiopatogeneze AID, které však přesahují rámec tohoto sdělení. Příklady dalších mechanismů zahrnují dysregulaci transkripčního faktoru NF-κB (tzv. relapatie), poruchy struktury cytoskeletu, chybné složení proteinů či poruchy interferonové signalizace (tzv. interferonopatie).⁽⁶⁾

DEFINICE

Původní definice z roku 1999 charakterizovala AID jako systémová zánětlivá onemocnění bez jasného provokujícího momentu, u kterých nenacházíme autoprotilátky ani

antigen specifické T lymfocyty.⁽¹⁾ S vývojem poznání v této oblasti byla v roce 2018 na základě konsenzu odborníků tato definice upravena. AID jsou podle ní klinickými poruchami způsobenými defekty nebo dysregulací vrozené imunity, pro něž je typický setrvalý nebo opakovaný zánětlivý stav (reaktanty akutní fáze) a absence primární patogenní role získané imunity (autoreaktivní T lymfocyty nebo autoprotilátky).⁽⁸⁾

KLINICKÉ A LABORATORNÍ PROJEVY

Společným rysem onemocnění je systémový zánět v nepřítomnosti infekční etiologie. K manifestaci dochází především v dětství, pozdější nástup obtíží je možný, ale vzácnější (polygenní dědičnost, vliv prostředí, kumulace somatických mutací v průběhu času).^(9,10) Sterilní zánět doprovázejí epizodické (pravidelné nebo nepravidelné) či protrahované horečky.

U nejčastějšího typu AID – syndromů periodické horečky (inflamazomopatií) – dochází ke spontánnímu odeznění zánětlivé epizody a poklesu zánětlivých parametrů bez závislosti na antibiotické terapii, stav pacienta se v afebrilním období normalizuje. Spektrum klinických projevů bývá vysoce variabilní, jsou popisovány celkové i lokální zánětlivé příznaky. K častým manifestacím patří postižení kůže a sliznic, lymfatického systému, kloubů, svalů, serózních membrán, gastrointestinálního traktu nebo očí. Vzácněji se setkáváme se zánětlivým postižením centrálního nervového systému, kostí či cév. Laborať v době febrilních epizod je nespecificky zánětlivá, diferenciálně diagnosticky nedokáže odlišit případnou bakteriální infekci. Typicky nacházíme elevaci zánětlivých parametrů, jako je C-reaktivní protein (CRP), sedimentace erytrocytů, leukocytóza (obvykle s převahou neutrofilů), trombocytóza. Nález v krevním obraze může doprovázet anemizace. Sérový amyloid A (SAA) jako další protein akutní fáze odráží zánět citlivěji než CRP, a hodí se tak k monitoraci aktivity onemocnění. Detailnější pohled na zánětlivý stav nabízí většinou stále ještě málo dostupná vyšetření – elevace prozánětlivých cytokinů či S100 proteinů.^(11–13)

Významně odlišný obraz onemocnění nacházíme u interferonopatií. Na jejich možnou přítomnost nás může upozornit výskyt nekrotizující vaskulitidy, intersticiálního plicního postižení v kontextu zánětlivého stavu, panikulitidy, lipodystrofie nebo manifestace trombotických příhod v časném dětství. Na rozdíl od inflamazomopatií se u interferonopatií objevuje kolísavá přítomnost některých autoprotilátek.⁽¹¹⁾

Obávanou chronickou komplikací AID je sekundární AA amyloidóza, jejíž vznik je zapříčiněn dlouhodobě prozánětlivým stavem. Riziko vzniku amyloidózy koreluje s hladinou sérového amyloidu A, která by měla být u pacientů v době afebrilního mezidobí velmi pečlivě monitorována. Nejčastější primární lokalizací amyloidózy jsou ledvinné glomeruly.⁽¹⁴⁾

KLASIFIKACE

Autoinflamatorní onemocnění lze klasifikovat podle řady kritérií (fenotypu, dědičnosti, etiopatogeneze, chronologie

jejich objevu, terapie). Některé z prací nadále upřednostňují kategorizaci na základě klinických projevů, nicméně zlatým standardem se stává dělení dle etiopatogeneze.

Klinické projevy AID charakterizují především nejdéle známou a nejčastější skupinu syndromů periodické horečky. Jedná se o familiární středomořskou horečku (FMF), deficit mevalonátkinázy (MDK), periodické horečky asociované s kryopyrinem – kryopyrinopatie (CAPS), periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS) a periodickou horečku s aftry, faryngitidou a krční adenitidou (PFAPA). Další skupiny tohoto dělení tvoří syndromy s pyogenní složkou (tzv. pustulární dermatózy, např. syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum, akné – PAPA), onemocnění s kožní a kostní manifestací (např. chronická rekurentní multifokální osteomyelitida – CRMO), granulomatózní onemocnění (např. Blauův syndrom – juvenilní sarkoidóza) nebo autoinflamatorní onemocnění asociovaná s vaskulopatiemi (infantilní vaskulopatie asociovaná se stimulatorem interferonových genů STING – SAVI, vaskulopatie typu nodózní polyarteriitidy / deficit adenosindeaminázy 2 – DADA2).⁽⁷⁾

Klasifikace dle etiopatogeneze je i nadále upravována na základě nejnovějších poznatků. Mezi inflamazomopatie řadíme obvykle syndromy periodické horečky. Syndrom TRAPS může být nicméně řazen i mezi onemocnění s chybným složením proteinu či poruchou receptoru pro TNF- α . Zcela odlišnou skupinu pak představují interferonopatie (např. SAVI). Kategorie relapatií označuje onemocnění s dysregulací transkripčního faktoru NF- κ B (např. Blauův syndrom – juvenilní sarkoidóza). Název této skupiny se odvíjí od komponent RelA a RelB, ze kterých je tento faktor složen. Mezi polygenní onemocnění řadíme syndrom PFAPA nebo CRMO.^(7,11) Detailní klasifikace ani kompletní výčet AID neodpovídá rozsahu připraveného článku ani nezbytným znalostem potřebným k úspěšnému složení atestační zkoušky. Další uvedené syndromy v tabulce 1 slouží především k demonstraci širší klinické spektra AID.

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Základem stanovení správné diagnózy je především detailní anamnéza pacienta. Nejen u suspektně monogenních onemocnění dbáme na pečlivé hodnocení anamnézy celé rodiny, často i v rámci několika generací. Důležitou informací je pro nás i etnický původ rodin, u Turků, Arabů či Arménů je výskyt FMF mnohonásobně vyšší.⁽⁷⁾ U některých syndromů lze pozorovat klinickou variabilitu manifestací AID v závislosti na věkových kategoriích nebo místě pobytu. Je známo, že pacienti s FMF žijící ve Středomoří mají horší projevy onemocnění než jedinci se stejnou mutací žijící mimo tuto geografickou lokalitu.⁽¹⁵⁾ K provedeným tonzilektomiím nebo anamnéze recidivujících angin rodičů/prarodičů přistupujeme v souvislosti s poznatky o AID mnohem obezřetněji. Rodinným příslušníkům pacientů se suspektním PFAPA syndromem důsledně vysvětlujeme naše podezření o jeho možné manifestaci v rámci předchozích generací. V kontextu možného výskytu renální amyloidózy pátráme v rodině

Tab. 1: Přehled vybraných AID a jejich základní charakteristiky, upraveno podle^(5,6,11,21,22)

Název onemocnění	Mutace genu	Dědičnost	Protein kódovaný genem	Začátek onemocnění	Trvání epizody	Projevy	Terapie
Syndromy periodické horečky							
FMF	<i>MEFV</i>	AR	pyrin	do 20 let věku	12–72 hodin	TT, bolesti břicha / na hrudi (peritonitida/pleuritida), vyrážka, artritida, amyloidóza	kolchicin, blokátory IL-1
MKD	<i>MVK</i>	AR	mevalonát-kináza	do 1 roku věku	3–7 dní	TT, GI symptomy, artralgie/artiritida, vyrážka, krční lymfadenopatie, aftózní stomatitida	NSAID, KS, blokátory TNF či IL-1
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	AD	receptor pro TNF	dětství – dospělost	1–3 týdny	TT, periorbitální edém, konjunktivitida, artritida, myalgie, vyrážka, lymfadenopatie, bolesti na hrudi	blokátory TNF či IL-1
CAPS/FCAS	<i>NLRP3</i>	AD	kryopyrin	6 měsíců – dospělost	30 min – 3 dny	chladem vyvolaná epizoda TT, urtiky, konjunktivitidy	blokátory IL-1
CAPS/MWS				časné dětství – dospělost	1–3 dny	TT, urtika, konjunktivitida, myalgie, oligoartritida, bolesti hlavy, ztráta sluchu, amyloidóza	
CAPS/CINCA				novorozenci	trvalý zánět	TT, urtika, konjunktivitida, arthropatie, kontraktury, chronická aseptická meningitida, papiledém, ztráta sluchu, bolesti hlavy, faciální dysmorfie	
PFAPA	–	–	–	do 5 let	3–7 dní	TT, aftózní stomatitida, lymfadenopatie, tonzilo/faryngitida	epizodické KS
Syndromy s pyogenní složkou							
PAPA	<i>PSTPIP1</i>	AD	prolin/serin/threonin fosfatáza	časné dětství	bez typické epizodičnosti	sterilní hnisavá artritida, pyoderma gangrenosum, akné	blokátory TNF
Onemocnění s kožní a kloubní manifestací							
CRMO	polygenní	–	–	dětství	bez typické epizodičnosti	subfebrilie, únava, osteomyelitida (femur, tibie, klíční kost...)	NSAID, KS, bisfosfonáty, blokátory TNF
Granulomatózní onemocnění							
Blauův syndrom	<i>NOD2</i>	AD	NOD2/CARD15	do 5 let	bez typické epizodičnosti	vyrážka, granulomatózní panuveitida, symetrická „bochánkovitá“ polyartritida	NSAID, KS, methotrexát, blokátory TNF, mykofenolát mofetil + oční terapie lokálními KS
Autoinflamatorní onemocnění asociovaná s vaskulopatiemi							
SAVI	<i>TMEM173</i>	AD	STING	první měsíce života	bez typické epizodičnosti	TT, neprospívání, vaskulopatie s gangrenózními lézemi, častá ztráta tkáně, livedo reticularis, Raynaudův fenomén, plicní intersticiální onemocnění, plicní fibróza	JAK inhibitory
DADA2	<i>CECR1</i>	AR	ADA2	dětství	bez typické epizodičnosti	TT, vaskulitida připomínající polyarteriitid nodosa, centrální mozková příhoda s manifestací do 5 let věku, cytopenie, hypogamaglobulinemie	blokátory TNF, transplantace kmenových buněk krvetvorby

FMF – familiární středomořská horečka, MKD – deficit mevalonát-kinázy, TRAPS – periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, CAPS – periodické horečky asociované s kryopyrinem, FCAS – familiární chladová urtika, MWS – Muckle-Wellsův syndrom, CINCA – chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom, PFAPA – periodická horečka s afty, faryngitidou a krční adenitidou, PAPA – syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum, akné, CRMO – chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, SAVI – infantilní vaskulopatie asociovaná se stimulatorem interferonových genů *STING*, DADA2 – vaskulopatie typu nodózní polyarteriitidy / deficit adenosindeaminázy 2, AD – autozomálně dominantní dědičnost, AR – autozomálně recesivní dědičnost, GI symptomy – gastrointestinální symptomy, TT – febrilie, KS – kortikosteroidy, NSAID – nesteroidní antirevmatika, TNF – tumor nekrotizující faktor, IL-1 – interleukin 1

po onemocnění ledvin či nutnosti dialýzy. Důležitou informací je pro bližší určení onemocnění také věk začátku projevů.

Rutiní praxí je vyhodnocení pravidelnosti a četnosti jednotlivých epizod s přihlédnutím ke klinickým projevům a jejich proměnlivosti v průběhu stárnutí dítěte. Ke snadšímu zorientování lékaře ve frekvencích epizod a jejich projevech mohou posloužit záznamové archy s kalendářem. V pestré historii a často i bohaté dokumentaci febrilních epizod pátráme po vyloučených či potvrzených infekčních focusech. Detailně hodnotíme klinické a laboratorní nálezy v době febrilních epizod a mimo ně. Otázky cílíme také na efekt antibiotické terapie či skutečnost spontánního odeznění zánětlivého stavu bez antimikrobní či antivirové terapie. Nezapomínáme na pečlivé zhodnocení růstu a vývoje dítěte.

U monogenních onemocnění můžeme podezření na AID potvrdit genetickou analýzou. Mutaci v konkrétním genu lze odhalit Sangerovým sekvenováním zvoleného genu. U ne zcela vyhraněných fenotypů onemocnění dáváme přednost vyšetření celého panelu genů metodou sekvenování nové generace (NGS). Při neúspěchu můžeme analýzu rozšířit na celoxomovou nebo celogenomovou úroveň.⁽⁵⁾ Nejasné nálezy v genomu mohou být osvětleny doplňujícím vyšetřením imunofenotypu (např. cytokiny, chemokiny, S100 proteiny, vyšetření genové exprese).⁽⁵⁾ Přesto u řady pacientů s podezřením na AID není v současnosti možné stanovit genetickou příčinu onemocnění (mutace pod rozlišovací schopností metody, multifaktoriální etiologie, dosud nepopsaná nozologická jednotka).

Diferenciální diagnostika AID je velmi široká. Její zhodnocení vyžaduje bohaté (nejen pediatrické) znalosti jiných prozánětlivých febrilních stavů a patří beze sporu do rukou specialisty, který má s těmito vzácnými diagnózami nejen teoretické zkušenosti. Mezi pacienty s AID je nutno odlišit především infekční, imunodeficitní, maligní a systémová autoimunitní onemocnění. Infekční původ obtíží může být velmi různorodý, neměli bychom zapomínat ani na méně časté patogeny, přítomnost různých antropozoonóz nebo tropických onemocnění. Opakovaná infekční etiologie může naše diagnostické rozvahy posunout k širokému spektru různě závažných imunodeficitů (humorální deficity, chronická granulomatóza atd.). V kontextu klinické manifestace je vždy nutné pomyslet i na možnost systémových malignit a zajistit odpovídající vyšetření k jejich vyloučení. Některá autoinflamatorní onemocnění (např. TRAPS) mohou v začátku manifestace napodobovat jiné autoimunitní systémové choroby (např. systémovou formu juvenilní idiopatické artritidy, systémové vaskulitidy). V případě pravidelně recidivujících febrilií nesmíme pominout možnost vzácné nozologické jednotky cyklické neutropenie. U pacientů s PFAPA syndromem je nutné důslednými kultivacemi vyloučit recidivující či chronickou bakteriální tonsilitidu.

OBECNÉ PRINCIPY TERAPIE

Péče o pacienty s AID by měla být vedena multidisciplinárním týmem v rámci vysoce specializovaného centra pro

autoinflamatorní onemocnění. Jeho součástí by měla být nejen expertiza týmu odborníků různých oborů včetně genetického poradenství, ale i špičkové laboratorní zázemí. V určitých případech je třeba zajistit celé rodině i odpovídající psychosociální podporu.^(16,17)

Cílem léčby je kontrola aktivity onemocnění a prevence poškození orgánů. Pacient by měl být schopen zapojení do běžného života s účastí na všech denních aktivitách. Odpovídajícími dotazníky bychom měli sledovat i jeho celkovou kvalitu života. K hodnocení průběhu nemoci a efektu zvolené terapie je vhodná monitorace aktivity pomocí indexu aktivity autoinflamatorních onemocnění (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index, AIDAI) a indexu poškození při autoinflamatorním onemocnění (Autoinflammatory Disease Damage Index, ADDI).^(16,17)

V léčbě AID využíváme pestrou paletu protizánětlivých léků. Dle konkrétního onemocnění a jeho projevů volíme nesteroidní antirevmatika, epizodické či kontinuální podávání kortikosteroidů, většina pacientů s FMF dobře odpovídá na podávání kolchicinu. U AID spojených s nadprodukcí interleukinu 1 (většina monogenních syndromů periodické horečky) je v závislosti na fenotypu i genotypu zvažována jeho cílená blokáda. Ve vybraných případech může být alternativou blokáda jiných zánětlivých molekul (interleukin 6, tumor nekrotizující faktor) či jejich skupin (prostřednictvím blokády Janusových kináz).⁽¹¹⁾

SYNDROMY PERIODICKÉ HOREČKY

Periodická horečka s afty, faryngitidou a krční adenitidou (PFAPA – periodic fever, aphtae, pharyngitis, cervical adenitis)

PFAPA syndrom je nejčastější periodickou horečkou u dětí. Genetické pozadí onemocnění se navzdory časté pozitivní rodinné anamnéze dosud nepodařilo jednoznačně definovat, onemocnění je řazeno mezi polygenní. K jeho manifestaci dochází obvykle do pěti let věku, obtíže zcela vymizí do puberty. V průběhu stárnutí dítěte pozorujeme postupné snižování frekvence epizod. Akronym PFAPA definuje hlavní projevy syndromu. Recidivující epizody febrilií se vyskytují s frekvencí 2–8 týdnů, trvají 3–7 dní a jsou oddělovány zcela asymptomatickým obdobím. Nález faryngitidy či tonsilofaryngitidy může napodobovat streptokokovou anginu. K jejímu odlišení neexistuje jiný způsob než mikrobiologické vyšetření na přítomnost pyogenního streptokoka (výtěr krku ráno nalačno). Lymfadenopatie postihuje především příslušné regionální uzliny (horní přední krční), nedochází k jejich fluktuaci a kůže nad nimi je zcela klidná. Aftózní léze jsou malé, mělké a po skončení epizody se dobře hojí. Další nespecifické obtíže, jako je únava, nechutenství, bolesti břicha, myalgie nebo artralgie, závisí na schopnosti dítěte tyto stesky verbalizovat. Laboratorní vyšetření odhalí nespecificky zánětlivou laboratoř, která se v afebrilním mezidobí zcela normalizuje. Vývoj a růst dítěte s PFAPA syndromem jsou

zcela normální. Terapeuticky se uplatňuje především epizodické podávání prednisonu v dávce 1–2 mg/kg jednorázově v začátku febrilní ataky. Provedení tonzilektomie vede u více než 90 % dětí k trvalému ústupu onemocnění.^(7,12,13,18–20)

Familiární středomořská horečka (FMF – familial Mediterranean fever)

FMF je celosvětově nejčastější monogenní horečkou s nejvyšší prevalencí v oblastech kolem Středozemního moře a v populacích Arménů, Turků, Arabů nebo neaškenázkých Židů. Onemocnění je způsobeno mutací v genu *MEFV*, který kóduje protein pyrin. FMF se dědí typicky autozomálně recesivně, vzácněji se však může manifestovat i u nositelů jedné mutace. K manifestaci onemocnění dochází v dětství či mladém dospělém věku, 90 % jedinců se manifestuje do 20 let života. Recidivující febrilní epizody trvají 12–72 hodin a jsou doprovázeny projevy serozitid. Pacienti přicházejí nejčastěji s krutými bolestmi břicha při akutní peritonitidě, méně často s bolestmi na hrudi z důvodu pleuritidy. Klinický obraz může doplňovat akutní artritida velkých kloubů nebo vyrážka na dolních končetinách připomínající erysipel. Méně často se objevuje perikarditida nebo orchitida. Nejtěžší komplikací FMF je vznik sekundární AA amyloidózy. Léčebně se uplatňuje kolchicin či blokátory IL-1.^(7,11,12,21)

Periodické horečky asociované s kryopyrinem, kryopyrinopatie (CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes)

Kryopyrinopatie tvoří spojité kontinuum zánětlivých onemocnění různé závažnosti. Jedná se o syndromy s autozomálně dominantní dědičností, jejichž příčinou je mutace v genu *NLRP3*, kódujícím protein kryopyrin. Dle závažnosti onemocnění definujeme tři hlavní fenotypy. Familiární chladová urtika (FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome) odpovídá nejméně závažnému fenotypu. Teplotní epizody jsou vyvolávány chladovým stimulem a doplňuje je přítomnost urtikariální vyrážky, konjunktivitidy nebo myalgií. Teplota se manifestuje 6–24 hodin po provokaci chladem, celá zánětlivá epizoda ustupuje v rozmezí 30 minut až 3 dní. Nejtěžší fenotyp charakterizuje chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (CINCA syndrom – chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome). Onemocnění se projevuje zpravidla v průběhu prvních dní života a je doprovázeno urtikariální vyrážkou, konjunktivitidou, progresivní deformující artropatií dolních končetin, kostními abnormalitami s přerůstem epifýz a kloubními kontrakturami. K nejtěžšímu postižení při CINCA syndromu dochází manifestací zánětu v centrálním nervovém systému. Pacienti trpí chronickou aseptickou meningitidou se zvýšeným intrakraniálním tlakem, který se manifestuje papiledémem a bolestmi hlavy. Onemocnění nevylučuje známky epizodičnosti, zánětlivé postižení je přítomno kontinuálně. Někde uprostřed závažnosti mezi výše zmíněnými jednotkami stojí Muckle-Wellsův syndrom. Jedná se o epizodické



Obr. 1: Kožní projev kryopyrinopatie u 6 leté dívky

vzplanutí zánětu charakterizované febrilními špičkami, únavou, konjunktivitidou, myalgií, artralgií, oligoartritidou a bolestmi hlavy. Komplikací tohoto syndromu bývá progresující ztráta sluchu či vznik amyloidózy. Terapeuticky volíme blokátory interleukinu 1.^(7,11,22)

Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS – TNF receptor-associated periodic syndrome)

TRAPS je autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací podjednotky A1 receptoru pro tumor nekrotizující faktor (TNF). Tato mutace ústí v poruchu ukončení stimulační zánětlivé kaskády buňky a odštěpení části receptoru, který má protizánětlivou regulační funkci. Hromaděním mutovaného proteinu TNFR1 v endoplazmatickém retikulu dochází k dalšímu prozánětlivému působení. Onemocnění je charakterizováno protrahovanými recidivujícími febriliemi (1–3 týdny), které jsou často vyšetřované jako horečka neznámého původu. Teploty doprovází přítomnost myalgií, artralgií, bolestí břicha, akutní konjunktivitidy, periorbitálního edému, vyrážky, artritidy, bolestí břicha nebo bolestí na hrudi z důvodu přítomnosti serozitid. Nejzávažnější komplikací neléčeného onemocnění je vznik amyloidózy. V léčbě se uplatňují především blokátory TNF nebo IL-1, epizody febrilií lze symptomatically tlumit epizodickým podáváním kortikosteroidů.^(11,23)

Deficit mevalonátkinázy / syndrom hyperIgD (MKD/HIDS – mevalonate kinase deficiency / hyperimmunoglobulinemia D syndrome)

Onemocnění způsobuje autozomálně recesivní mutace v genu pro mevalonátkinázu (MVK). Tento enzym se účastní biosyntézy cholesterolu a míra jeho zbytkové aktivity určuje

fenotyp onemocnění. Kompletní absence MVK způsobuje těžké metabolické onemocnění, které nazýváme mevalonovou acidurií. Kromě febrilií doprovází její projevy také růstová retardace, dysmorfie a těžké neurologické postižení. Projevy zbytkové aktivity MVK (1,8–28 %) odpovídají syndromu periodické horečky nazývanému MKD či HIDS. Jedná se o zánětlivé epizody horečky, které trvají 3–7 dní a jsou doprovázeny především gastrointestinálními symptomy (bolesti břicha, průjem, zvracení). Klinický obraz doplňují artralgie nebo artritidy, vyrážka, aftózní stomatitida, bolestivá lymfadenopatie nebo bolesti hlavy. Genetickému potvrzení onemocnění často předchází pozitivní nález mevalonaturie, zachycené obvykle v době febrilní epizody, která je citlivým diagnostickým biomarkerem MKD. Dle tíže onemocnění volíme terapeuticky nesteroidní antirevmatika, epizodické podávání kortikosteroidů či blokádu IL-1.^(11,24)

ZÁVĚR

Skupina autoinflatorních onemocnění a jejich klasifikace se i nadále rychle rozrůstá, stejně jako se prohlubují vědomosti o etiopatogenezi těchto stavů, jejichž detailní popis je nad rámec tohoto pojednání. Problematika AID nabyla v poslední dekádě takových rozměrů, že si vyžádala založení samostatné odborné společnosti – International Society for Systemic Auto-Inflammatory Diseases (ISSAID, <https://www.issaid.org/>). Je součástí spektra vzácných onemocnění imunity koordinovaných na evropské úrovni Evropskou referenční sítí RITA (<https://ern-rita.org/>). Nejdůležitějším praktickým výstupem pro oblast AID je přijetí autoinflatorní etiologie do diferenciální diagnostiky, zejména v případech opakovaných epizodických prozánětlivých stavů v nepřítomnosti infekční etiologie, a včasné odeslání pacienta do specializovaných center s možností cílené léčby. |

LITERATURA

1. **McDermott MF, et al.** Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97(1): 133–44.
2. **de Jesus AA, et al.** Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest* 2020; 130(4): 1669–1682.
3. **Baldovino S, et al.** Rare diseases in Europe: from a wide to a local perspective. *Isr Med Assoc J* 2016; 18(6): 359–63.
4. **Sattler S.** The role of the immune system beyond the fight against infection. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1003: 3–14.
5. **Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM.** Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(5): 925–937.
6. **Savic S, Caseley EA, McDermott MF.** Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(4): 222–237.
7. **Sangiorgi E, Rigante D.** The clinical chameleon of autoinflammatory diseases in children. *Cells* 2022; 11(14).
8. **Ben-Chetrit E, et al.** Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(11): 1558–1565.
9. **Li Y, Yu M, Lu M.** Pathophysiology, clinical manifestations and current management of IL-1 mediated monogenic systemic autoinflammatory diseases, a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022; 20(1): 90.
10. **Rowczenio DM, et al.** Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism-UK single center experience. *Front Immunol* 2017; 8: 1410.
11. **Di Donato G, et al.** Monogenic autoinflammatory diseases: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2021; 22(12).
12. **Fingerhutova S, et al.** Periodické horečky a jiná autoinflatorní onemocnění. *Cas Lek Cesk* 2018; 157(3): 122–129.
13. **Fingerhutova S, Krol P, Dolezalova P.** Diagnostická úskalí PFAPA syndromu. *Vox pediatrica* 2017; 6: 24–28.
14. **Obici L, Merlini G.** Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012; 12(1): 14–7.
15. **Ozen S, et al.** Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(4): 662–7.
16. **Romano M, et al.** The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(7): 1102–1121.
17. **Fingerhutova S, et al.** Péče o pacienty s autoinflatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Čes-slov Pediatr* 2018; 73(4): 209–220.
18. **Amarilyo G, et al.** Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020; 18(1): 31.
19. **Lantto U, et al.** Long-term outcome of classic and incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr* 2016; 179: 172–177 e1.
20. **Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M.** PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14(1): 38.
21. **Marino A, et al.** Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *J Transl Autoimmun* 2020; 3: 100031.
22. **Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB.** Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): What do we know today? *J Clin Med* 2021; 10(1).
23. **Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I.** Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9).
24. **Georgin-Lavialle S, et al.** Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34(4): 101529.