

Mohli jsme být v diagnostice rychlejší?

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹, MUDr. Marie Macků¹, MUDr. Marcel Schüller, Ph.D.¹,
prof. Tamara Sarkisian, MD, PhD, DSc.²

¹II. dětská klinika LF MU a FN Brno

²Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia

Periodická horečka je většinou příznakem recidivujících infekcí, autoimunitních anebo nádorových onemocnění. K méně častým příčinám opakujících se febrilních stavů patří choroby, které jsou souhrnně označovány jako vrozené syndromy periodické horečky. Většina těchto syndromů patří mezi onemocnění vzácná a k jejich hlubšímu poznání přispěl až rozvoj poznatků molekulární biologie. V rámci široké a často i nelehké diferenciálně diagnostické rozvahy nad příčinami opakovaných horeček u dětí je proto racionální také v našich podmínkách pomýšlet na některý ze syndromů periodické horečky. Formou klinického pozorování jsou uvedeny zkušenosti s diagnostikou a léčbou jedné z nemocí provázených periodickou horečkou.

Klíčová slova: syndrom periodické horečky, familiární středomořská horečka, diagnostika.

Could we have been more quick?

Usually is periodic fever symptom of recurrent infections, autoimmune or neoplastic disorders. Familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes are rare in childhood. Great progress has been made in the comprehension of the familial periodic fever syndromes from identifying the genetic mutations in many of these syndromes. Among childrens with prolonged fever of unknown origin or clinical course compatible with non-infectious hereditary autoinflammatory syndromes must be ruled out. The authors present their experience with diagnose and treatment with one of the hereditary autoinflammatory syndrome.

Key words: periodic fever syndroms, familial mediterranean fever, diagnosis.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(4): 260–265

Úvod

V běžné pediatrické praxi a při dobré dostupnosti pomocných vyšetření lze příčinu horečky u většiny dětí poměrně rychle zjistit a tak rozhodnout o optimálním léčebném postupu. Naproti tomu komplikovaná může být diagnostická rozvaha u dítěte s horečkou v případech chorob, u nichž není zřetelně vyjádřena klinická symptomatologie a také výsledky pomocných vyšetření neumožňují stanovení přesvědčivé diagnózy. V těchto situacích není neobvyklé, že do doby stanovení konečné diagnózy je dítě různě dlouhou dobu sledováno s použitím termínu „horečka neznámé etiologie“ (fever of unknown origin; FUO).

Popis případu

Naší pacientkou je nyní 16letá dívka arménského původu, která se do ČR s rodinou přistěhovala v r. 1998. Otec dívky (nar. 1961) byl v adolescentním věku přechodně ve svém rodišti vyšetřován pro „kolagenózu“, jasný diagnostický závěr však nebyl učiněn; doposud má intermitentní artralgie, které ustupují po podání léků s obsahem ibuprofenu. Zdravotní stav dívčiny matky (nar. 1964) a dvou dívčinyň sourozenců (bratr narozen 1985, sestra narozena 1986) je dobrý. Děvče se narodilo v r. 1993 z ne-

komplikovaného těhotenství, v termínu, bez perinatální zátěže (porodní hmotnost 3 600 g, délka 48 cm). Kojena byla přibližně 3 měsíce, její pohybový a duševní vývoj byl bez odchylek. V průběhu r. 2002 naše pacientka pozorovala, že jí zůstává na polštáři větší počet vypadavajících vlasů, a byla proto podrobněji vyšetřena v odborné kožní ambulanci. Původ nevýrazné alopecie nebyl objasněn a později vypadávání vlasů zcela ustalo. V období alopecie byla u dívky provedena řada pomocných vyšetření, včetně analýz zaměřených na autoimunitní onemocnění; prokázáno bylo jen zvýšení granulárního typu antinukleárních protilátek ANA (1:640; normální hodnota ≤ 1:160).

V červnu 2006 byla pacientka poprvé přijata na naši kliniku, a to pro 2 týdny trvající horečku (rozmězí 38,3–38,7 °C) provázenou únavou, nechutenstvím a pícháním na hrudi při nádechu. Z objektivního nálezu uvádíme: tělesná hmotnost 43 kg, výška 158,5 cm, BMI 17,1 kg/m², hmotnostně-výškový poměr 25,5 perc., tělesná teplota 38,4 °C, TK 126/64 mmHg; poslechový nálezn na plicích normální; na srdci byla zjištěna tachykardie (100/min.) a tlumenější ozvy. Játra i slezina přesahovaly 2 cm pravý, resp. levý žeberní oblouk. Z provedených vyšetření uvádíme: sedimentace (SE) 135 za první hodinu, CRP

193 mg/l, krevní obraz – Hb 90 g/l, HTK 0,26, leukocyty $8,7 \times 10^9/l$ (v dif. rozpočtu 5 týč); EKG – známky perikarditidy; ultrasonografie (USV) srdce – hemodynamicky nevýznamný perikardiální výpotek s ojedinělými fibrinovými vlákny; při USV jater nebyla prokázána žádná odchylka, slezina při tomto vyšetření měla délku 14 cm, její parenchym měl normální strukturu a lienální žíla byla obvyklého kalibru.

Stav pacientky jsme hodnotili jako akutní perikarditidu a bylo zahájeno parenterální podávání antibiotika. Léčba byla úspěšná a bez komplikací – horečka ustoupila během 48 hodin od přijetí, perikardiální výpotek se spontánně resorboval, došlo k rychlému poklesu laboratorních ukazatelů zánětu a dívka byla po 12denní hospitalizaci propuštěna. Neúspěšná však byla snaha objasnit etiologii perikarditidy – rozsáhlé spektrum vyšetření zcela přesvědčivě neurčilo žádné mikrobiální agens, negativní byly výsledky vyšetření zaměřených na autoimunitní nebo nádorové onemocnění.

Další vývoj zdravotního stavu naší pacientky byl ve stručnosti následující:

Prosinec 2007

Horečka 38,8 °C provázená bolestmi na hrudníku a v oblasti pravého hypochondria.

Při fyzikálním vyšetření byla jen lehce prosáklá zadní stěna faryngu, zřetelně abnormální poslechový nález na plicích či srdci nebyl zjištěn, játra a slezina přesahovaly 2 cm příslušné žeberní oblouky. V laboratorních vyšetřeních realizovaných PLDD byly zaznamenány tyto hodnoty: CRP 98 mg/l, SE 69/1 hod., počet leukocytů $8,6 \times 10^9/l$; moč (chemicky + sediment) negativní. Stav byl hodnocen jako akutní respirační infekce a dívka byla v domácích podmínkách léčena antibiotikem. V průběhu 2 dnů po zahájení léčby došlo k vymizení horečky a úpravě klinického stavu; laboratorní hodnoty zánětlivé reakce byly po ukončení léčby zlepšeny (CRP 11 mg/l, SE 14/23).

Leden 2008

Výrazná difuzní bolest břicha s horečkou $38,6^\circ\text{C}$, hepatosplenomegalie stejná jako v prosinci 2007, auskultační nález na plicích a srdci zcela normální. Z laboratorních vyšetření uvádíme: CRP 101,6 mg/l, SE 88/95, počet leukocytů $7,8 \times 10^9/l$ (dif. rozpočet bez odchylek); moč – chemicky 0, v sedimentu 2–3 leukocyty. Žádná abnormita nebyla nalezena při USV (játra, slezina, pankreas, děloha, ovaria, ledviny). Náhlá příhoda břišní byla vyloučena. Dívka byla přijata k hospitalizaci a během 48 hod. od nástupu horečky došlo pouze při symptomatické léčbě (antipyretika, klidový režim, dieta) k vymizení febrilií i výraznému poklesu laboratorních ukazatelů zánětu (CRP 38 mg/l, SE 35/51). S odstupem 10 dnů od ústupu horečky byla provedena řada laboratorních analýz zaměřených na přímý či nepřímý průkaz infekčního onemocnění, autoimunitních a nádorových chorob. Výsledky těchto vyšetření byly zcela normální, hodnota titru granulózního typu ANA byla stejná jako v r. 2002.

Duben 2008

Opět z plného zdraví ataka horečky $38,5^\circ\text{C}$ provázená bolestmi na hrudníku. Fyzikální vyšetření bylo zcela normální, hepatosplenomegalie identická. V laboratorních vyšetřeních opět dominoval nález zvýšených hodnot ukazatelů akutního zánětu (CRP 40,2 mg/l, SE 29/48), normální byl počet leukocytů ($5,7 \times 10^9/l$, dif. rozpočet v normě). Pouze při symptomatické léčbě došlo za 48 hod. od přijetí k hospitalizaci k vymizení horečky a poklesu laboratorních ukazatelů zánětu (CRP 16 mg/l, SE 15/22). Kontrolní laboratorní analýzy a zobrazovací vyšetření neprokázaly žádný abnormální nález.

V této části našeho sdělení po úplnost uvádíme, že ve snaze pátrat po infekčním původu horečnatých stavů pacientky jsme opakovaně metodami přímými a nepřímými postupně vyloučili bakteriální kmeny patřící k typickým původcům infekcí močových cest, endokarditidy, osteomyelitidy či lokalizovaných abscesů. Podobně jsme neprokázali asociaci horeček s infekcemi vyvolanými viry (hepatitidy/A, B, C/, EB-viróza, cytomegalovirus, parvovirus, coxsackie viry), dalšími bakteriemi (*Salmonella sp.*, *Yersinia sp.*, *Campylobakter sp.*, *Bartonella sp.*, *Borelia sp.*; brucelóza, tularémie, TBC), parazity (malárie, viscerální leishmanióza, toxoplasmóza) a plísněmi s převažující systémovou manifestací (kandidóza, aspergilóza, histoplasmóza, blastomycóza).

S ohledem na vývoj zdravotního stavu dívky a všechna provedená vyšetření jsme v rámci dalšího postupu začali uvažovat, že by se u ní mohlo jednat o některý ze syndromů periodických horeček. Ve vztahu k původu celé rodiny se nejvíce nabízela diagnóza familiární středomořské horečky (FMF). Konfrontováni jsme však byli se skutečností, že dospělí příslušníci rodiny neměli za celou dobu pobytu v ČR odpovídající zdravotní pojištění a navíc místem výkonu své profese byli značně vzdáleni naší klinice; trvalo tak další 3 měsíce (v tomto období proběhla u dívky ještě jedna ataka horeček provázená vzestupem laboratorních ukazatelů akutního zánětu), než se u celé rodiny podařilo zajistit odběr biologického materiálu na izolaci DNA. Molekulárně genetická analýza byla provedena v Arménii a její výsledek prokázal, že dívka a její bratr jsou heterozygoty FMF s mutacemi M694/V726A, matka a sestra dívky jsou nositelkami pouze jedné mutace V726A, otec má také jen jednu mutaci M694V. Upřesnění jiné mutace u matky, sestry a otce naší pacientky nebylo provedeno, neboť molekulárně genetická analýza byla cíleně zaměřena na průkaz nejčastějších mutací, které jsou u Arménů s FMF přítomny, a další analýzy by výrazně překročily limit stanovený českou zdravotní pojišťovnou. Podle sdělení arménské laboratoře nebyl ani otec naší pacientky či někdo další z rodiny v době, kdy ještě žili v této zemi, vyšetřen na diagnózu FMF.

S jasným určením diagnózy jsme u dívky zahájili léčbu kolchicinem (dávka 1 mg/den), obdobná léčba byla doporučena také jejímu bratrovi. Zbývajícím dospělým příslušníkům rodiny jsme doporučili trvalé sledování, neboť zejména u otce dívky jeho kloubní potíže im-

ponují jako příznak FMF, i když ani on ani sestra a matka děvčete nikdy neudávali žádné periody horeček. Během dosavadního 5měsíčního podávání kolchicinu nedošlo u děvčete k žádné další febrilní periodě, je bez subjektivních potíží (tělesná výška a hmotnost 164 cm a 54,5 kg, BMI $20,3 \text{ kg/m}^2$, hmotnostně-výškový poměr 40. perc.), pravidelně navštěvuje školu a farmakoterapii dobře toleruje. Prozatím u ní přetrvává hepatomegalie + 2 cm, naproti tomu zvětšení sleziny zcela vymizelo. Cílená vyšetření (proteinurie/24 hod., sérová koncentrace amyloidu, funkční vyšetření ledvin) v období léčby kolchicinem neprokázala, že by u pacientky docházelo k renální amyloidóze. Podobně v normálním rozmezí hodnot zůstávají laboratorní ukazatelé akutního zánětu.

Diskuze

Na kritériích FUO se za více než 45 roků od jejich uveřejnění nic zásadního nezměnilo – jde o:

- opakované vzestupy tělesné teploty nad $38,3^\circ\text{C}$,
- původ horečky není v ambulantních podmínkách objasněn v průběhu 3 týdnů nebo,
- původ horečky není objasněn v průběhu jednotýdenní hospitalizace (1).

Mnohé literární přehledy dokládají, že FUO je nejčastěji vyvolána infekcemi, nádory nebo autoimunitními chorobami (2). Rozvoj poznatků molekulární biologie však přispěl k tomu, že u nemocných s FUO je vhodné pamatovat také na vrozené syndromy periodické horečky (SPH), které bývají souhrnně v anglické terminologii označovány také jako autoinflammatory diseases (odpovídající český překlad autozánětlivé nemoci je sice doslovný, ale i domácí odborné písemnictví preferuje neztřídku prostý opis z jazyka anglického). SPH charakterizují opakované ataky systémové zánětlivé reakce provázené nejen horečkou, ale především zvýšením laboratorních ukazatelů akutního zánětu. V období horečky u pacientů s SPH při fyzikálním vyšetření nejčastěji dominují: kožní rash, serositida (zejména pleuritida anebo peritonitida), artritida a lymfadenopatie. V různě dlouhém období, kdy horečka není přítomna, jsou tyto děti v celkově dobrém stavu, jejich pohybová aktivita není omezena, většinou mají normální růstové tempo a zcela chybí laboratorní doklady akutního zánětu (3, 4).

FMF je jedním z onemocnění, které je do skupiny SPH řazeno a má významnou et-

nickou vazbu – její incidence je vysoká zejména u Židů, Arabů, Turků, Arménů, ale i Italů nebo v populaci obývající severní pobřeží Afriky. Etiopatogenetickým podkladem FMF je mutace MEFV genu, který kóduje protein pyrin. Ten je primárně přítomný zejména v cytoplasmě zralých neutrofilních a eosinofilních leukocytů, fibroblastů či monocytů. Předpokládá se, že za normálních okolností pyrin tlumí zánětlivou odpověď organismu tak, že potlačuje aktivaci leukocytů a inhibuje chemotaxi. Při FMF tento ochranný efekt pyrinu chybí, a snadno tak dochází ke spontánním atakám akutní zánětlivé reakce. V současnosti je poznáno více než 70 mutací MEFV, přitom v endemických oblastech výskytu choroby je až 90 % mutací lokalizováno na exonu 10. Nejčastější mutace jsou *V726A*, *M694V*, *M694I* a *M608I*. Zejména u homozygotů s mutací *M694V* je prognóza FMF závažná, neboť u nich dochází ke stádání amyloidu v ledvinách a postupnému rozvoji chronického selhání ledvin (5, 6). Na základě některých analýz (7) se však předpokládá, že i jiné genetické faktory ve spojitosti s vlivy zevního prostředí mohou sehrávat významnou roli v akumulaci amyloidu v organismu nemocných s FMF a přitom nemusí být nositeli mutace *M694V*.

Kolchicin je lékem volby FMF. Při vysokém podezření na toto onemocnění, umocněném zejména vztahem k etnické predilekci, je uvažováno, že podávání kolchicinu lze zahájit i bez znalosti molekulárně genetického vyšetření. Ve většině případů vede léčba kolchicinem k vymizení/poklesu epizod horečky a snížení ukládání amyloidu v organismu. U nemocných kolchicin-rezistentních je doporučováno podávání inhibitorů interleukinu 1 (8).

Mohli jsme u naší nemocné být opravdu rychlejší při stanovení konečné diagnózy? Pravděpodobně ano. Zcela nepochybně jednu z rozhodujících příčin oddálení diagnostického závěru sehrála naše neznalost a snaha co nejpřesněji potvrdit či vyloučit nejčastější příčiny FUO. Zejména při prvním projevu jejího onemocnění, tj. perikarditidě jsme byli spektrem svých diferenciálně-diagnostických úvah zaměřeni tak, jak je v našich podmínkách v podobných případech obvyklé. O perikarditidě jsme se domnívali, že byla pravděpodobně bakteriálního původu, i když objektivní

doklad této infekce chyběl. Některá literární sdělení však uvádějí obdobné klinické zkušenosti, jako tomu bylo u naší nemocné, a dokládají, že častěji než perikarditida dominuje u pacientů s FMF pleuritida anebo peritonitida (9). K oddálení diagnózy u demonstrované dívky také přispěla delší zcela asymptomatická perioda mezi první (červen 2006) a druhou (prosinec 2007) atakou horečky, kdy jsme „nepostrehli“ vzájemnou souvislost těchto febrilních stavů. V období objektivně prokázané čtvrté periody horečky jsme u dívky vyslovili podezření na FMF a snažili se tuto diagnózu jasně určit nejen u ní, ale také u dalších členů rodiny. V této fázi byl náš diagnostický proces komplikován neukázněností dospělých členů rodiny, kteří ignorovali některé legislativní zásady svého trvalého pobytu v ČR.

Převážná část z chorob řazených mezi SPH jsou onemocnění vzácná, jako dětská lékaři s některými z nich nemusíme být po dobu svého profesního působení vůbec konfrontováni, a není proto žádnou výjimkou, že stanovení konečné diagnózy těchto chorob bývá nelehké a opožděné (10). Vyšší incidence některých SPH v rámci specifického etnika je poněkud relativní a zejména v dnešní době migrace obyvatelstva či „mezinárodních manželství“ tak mohou být tito jedinci rozptýleni po celém světě. Rozvoj poznatků molekulární biologie v posledních letech umožnil nejen upřesnění klasifikace onemocnění řazených mezi SPH, ale především byly u řady z nich určeny některé etiopatogenetické mechanismy. Přes značný badatelský pokrok však stále mezi entitami SPH zůstává řada nejasností a lze očekávat, že další výzkum v této problematice může přinést mnoho nových poznatků pro lepší pochopení zánětlivých procesů nebo homeostázy termoregulace organismu.

Závěr

Naším sdělením jsme chtěli uvést vlastní zkušenosti především s diagnostikou jedné nemoci ze skupiny SPH, současně však strukturovanou formou uvádíme charakteristiku dalších nozologických jednotek, které jsou mezi SPH řazeny. U těch SPH, které mají společný chromozom, uvádíme příslušné entity společně, neboť se u nich považuje za prokázané, že existují ve „formě klasické“, ale také

ve „formě variantní/přechodné/intermediární“ (11). Snazší pochopení údajů předchozí věty lze dokumentovat příkladem *syndromu hyperimmunoglobulinémie IgD a mevalonové acidurie*, které lze považovat za dva projevy toho stejného onemocnění, jež však může mít řadu přechodných/intermediárních forem, a to podle charakteru defektu genu MVK.

Literatura

1. Kovács L, Hlavatá A, Smolenová J, et al. Syndrómy periodickej horúčky – syndrom mevalonovej acidúrie a hypergammaglobulinémie D. Čes.-slov. Pediatr 2003; 58: 744–749.
2. Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. Acta Paediatr 2006; 95: 463–466.
3. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 811–835.
4. Simon A, van der Meer JWM. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 292: 86–98.
5. Esmaeili M, Bonyadi M, Rafeey M, et al. Common MEFV mutation analysis in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2008; 37: 334–338.
6. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. J Clin Immunol 2008, Suppl. 1; 28: 73–83.
7. Dodé C, Hazenberg BPC, Pêcheux Ch, et al. Mutation spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1212–1217.
8. 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.
9. Okutu K, Seber S, Oztekin E, et al. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of familial Mediterranean fever. Med Sci Monit 2008; 14: 139–141.
10. Ondruš J. Periodická horečka u batolete. Pediatr. pro Praxi 2008; 9: 331–333.
11. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 811–829.

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

II. dětská klinika LF MU a FN

Černopolní 9, Brno

zdoleze@fnbrno.cz



Familiární středomořská horečka

Dědičnost	AR
Gen	MEFV
Chromozom	16p13
Protein	pyrin (synonymum: marenostrin)
Věk při manifestaci	< 20 roků
Etnikum/geografie	Židé, Arabové, Turci, Arméni, Italové
Trvání typické ataky horečky	1–3 dny
Periody horečky	nepravidelné – týdny nebo měsíce
Rozhodující klinické příznaky	- polyserositida (peritonitida/pleuritida/perikarditida) - artritida; sakroilitida - erysipeloidní exantém - edém a bolest skrota - lymfadenopatie
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů akutního zánětu
Amyloidóza	častá
Léčba	kolchicin

Periodická horečka, aftózní stomatitida, faryngitida a krční lymfadenopatie (PFAFA syndrom)

Dědičnost	?
Gen	?
Věk při manifestaci	většinou < 5 roků
Etnikum/geografie	bez rozdílu
Trvání typické ataky horečky	3–6 dnů
Periody horečky	á 3–6 týdnů
Rozhodující klinické příznaky	- faryngitida - stomatitis aphtosa - krční lymfadenopatie - normálně prospívající dítě
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů akutního zánětu
Amyloidóza	chybí
Léčba	obvykle po 1–2 dávkách kortikoidů dochází k rychlému poklesu horečky, ke zvážení je provedení tonzilektomie

Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné (PAPA)

Dědičnost	AD
Gen	CD2BP1/PSTPIP1
Chromozom	15q24
Protein	CD2BP1/PSTPIP1
Věk při manifestaci	u batolat/předškoláků dominuje artritida, až v pubertě se objevuje těžká akné
Etnikum/geografie	bez rozdílu
Trvání typické ataky horečky	obvykle do 4 dnů
Periody horečky	á 3–6 týdnů
Rozhodující klinické příznaky	- artritida - pyogenní, sterilní, s rychlou destrukcí chrupavky kloubu a rozvojem deformit - myalgie - výrazné kožní léze – akné/pyoderma gangrenosum/sterilní abscesy
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů akutního zánětu ↑ počet leukocytů v punktátu z kloubů/abscesů, závažné kloubní poškození (rtg, MRI)
Amyloidóza	možná
Léčba	kortikoidy, drenáž kloubu; málo zkušeností s podáváním etanerceptu nebo anti-IL-1 (anakinra)

Syndrom hyperimmunoglobulinémie IgD (HIDS), Mevalonová acidurie (MA)

Dědičnost	AR
Gen	MVK
Chromozom	12q24
Protein	mevalonátkináza
Věk při manifestaci	< 1. rok (u HIDS v 90% < 10 roků)
Etnikum/geografie	Nizozemci, Francouzi
Trvání typické ataky horečky	4–6 dnů
Periody horečky	nepravidelné nebo á 4–8 týdnů, počet period horečky klesá s věkem
Rozhodující klinické příznaky	• makulopapulózní exantém • krční lymfadenopatie • splenomegalie • polyartralgie • bolesti břicha • u MA navíc – katarakta, anémie, neprospívání, dysmorfní rysy, průjmy
Dominující laboratorní nález	↑ sérové IgD (> 100 IU/ml) ↑ sérové IgA (> 2,6 g/l) ↑ močová exkrece mevalonátu v období horečky ↓ aktivita enzymu MVK
Amyloidóza	chybí
Léčba	nesteroidní antiflogistika/kortikoidy; málo zkušenosti se simvastatinem nebo anti-TNF-α (etanercept)

Periodická horečka spojená s receptorem pro TNF-α (TRAPS)

Dědičnost	AD
Gen	TNFRSF1A
Chromozom	12p13
Protein	TNFRSF1A
Věk při manifestaci	< 20 roků
Etnikum/geografie	bez rozdílů, převažují však Irové a Skoti
Trvání typické ataky horečky	> 7–14 dnů
Periody horečky	nepravidelné – týdny, ale i roky
Rozhodující klinické příznaky	• myalgie • bolestivý exantém/erytém (zejména na končetinách a trupu) • periorbitální edém • bolesti břicha • polyartritida
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů akutního zánětu ↓ sérová koncentrace receptoru TNF-α typ 1 (< 1 ng/ml)
Amyloidóza	ano (asi u 10% nemocných)
Léčba	kortikoidy, etanercept, anakinra

Syndrom Muckleův – Wellsův (MWS), Familiární chladový autozánětlivý syndrom (FCAS), Neonatální multisystémová zánětlivá nemoc (NOMID/CINCA)

Dědičnost	AD
Gen	C1AS
Chromozom	1q44
Protein	kryopyrin
Věk při manifestaci	FCAS – kojenci, CINCA – novorozenci/kojenci, MWS < 20 roků
Etnikum/geografie	bez rozdílů

Trvání typické ataky horečky	2–3 dny
Periody horečky	nepravidelné
Rozhodující klinické příznaky	• polyartritida • chronická rekurentní kopřivka (u FCAS provokuje výsev kopřivky chlad) • hluchota (objevuje se obvykle až v pubertě) • konjunktivitida • u <i>CINCA navíc</i> – chronická aseptická meningitida, mentální retardace, deformity kostí
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů akutního zánětu ↑ sérové koncentrace amyloidu u MWS
Amyloidóza	možná zejména u MWS
Léčba	nesteroidní antiflogistika? anakinra?

Dětská granulomatózní artritida

Dědičnost	AD
Gen	NOD2
Chromozom	16q12
Protein	Nod2
Věk při manifestaci	obvykle ≤ 4 roky
Etnikum/geografie	bez rozdílů
Trvání typické ataky horečky	různě dlouho
Periody horečky	nepravidelné
Rozhodující klinické příznaky	• symetrická polyartritida/tendosinovitida • dermatitida (podobná ichtyóze) • panuveitida • kamptodaktylie
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů akutního zánětu, trvalá leukocytóza, trombocytóza, biopsie kůže/kloubní synovie, granulomy v játrech ±
Amyloidóza	?
Léčba	nesteroidní antiflogistika, kortikoidy/anakinra

Majeedův syndrom (MS) (chronická rekurentní osteomyelitida, vrozená dyserytroetická anémie a zánětlivá dermatóza)

Dědičnost	AR
Gen	LPIN2
Chromozom	18p11.31
Protein	lipin 2
Věk při manifestaci	mezi 1.–20. měsícem se objevují příznaky osteomyelitidy; anémie v průběhu 1. roku
Etnikum/geografie	převažují Arabové
Trvání typické ataky horečky	několik dnů
Periody horečky	1–3 během měsíce
Rozhodující klinické příznaky	• myalgie • polyartritida s periartikulárním edémem • růstové opoždění • projevy anémie • kožní změny nejsou charakteristické, často připomínají kožní rash jiných autoimunitních chorob
Dominující laboratorní nález	↑ ukazatelů zánětu rtg, MRI, biopsie skeletu, anémie je hypochromní, mikrocytární, biopsie kostní dřeně je nezbytná, biopsie kůže
Amyloidóza	obvykle chybí
Léčba	nesteroidní antiflogistika, kortikoidy, transfuze, fyzioterapie