

# Horečka jako hlavní projev nemoci

MUDr. Petra Król, doc. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Horečka patří k hlavním chorobným projevům v dětství. Provází v první řadě infekce, ale také řadu dalších onemocnění zánětlivých a onkologických. Diferenciální diagnostika zejména protrahované nebo opakující se horečky bývá obtížná. Jejím základem je podrobná cílená anamnéza, zhodnocení klinického obrazu a laboratorních nálezů v době horečky i v afebrilním období. Syndromy periodických horeček jsou klinické jednotky patřící do skupiny tzv. autoinflamatorních chorob. Jde o onemocnění charakterizovaná poruchou mechanismů vrozené imunity. Opakované epizody teplot jsou doprovázeny lokálními zánětlivými projevy. Řada těchto syndromů je spojena s mutacemi genů, jejichž produkty se účastní na regulaci zánětlivých procesů. Dle typu dědičnosti je rozdělujeme na autosomálně dominantní: kryopyrin-asociované periodické syndromy a TNF-receptor asociovaný periodický syndrom a autosomálně recesivní: familiární středomořská horečka a mevalonátkináza-asociovaný periodický syndrom. Mimo tuto klasifikaci stojí periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční adenitidou (syndrom PFAPA), u které doposud není definována vyvolávající příčina. Léčba periodických horeček závisí na individuálním fenotypu, tedy závažnosti klinického obrazu, a na rizikových faktorech spojených s typem zachycené mutace.

**Klíčová slova:** autoinflamatorní, periodická horečka, vrozená imunita, zánět.

## Fevers as the main disease manifestation

Fever belongs to the main disease manifestations in childhood. It is mainly a feature of infections, but also of a variety of inflammatory and neoplastic disorders. Differential diagnosis of protracted or recurrent fever is often challenging. It is based on the meticulous directed history, evaluation of clinical and laboratory findings during the fever episode as well as at afebrile interval. Periodic fever syndromes are clinical entities within the broad spectrum of autoinflammatory disorders. They are characterised by disruption of innate immune mechanisms. Recurrent fever episodes are accompanied with localised inflammatory manifestations. In majority they are connected with mutations of genes involved in the regulation of inflammatory processes. According to the type of Mendelian inheritance they can be divided into autosomal dominant: cryopyrin-associated periodic syndromes and TNF-receptor associated periodic syndrome, and autosomal recessive: familial Mediterranean fever and mevalonatekinase-associated periodic syndrome. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthae, Pharyngitis, Adenitis) is a periodic syndrome without identifiable genetic cause. Periodic fever patients are treated according to the severity of their individual phenotype and risk factors associated with the mutations involved.

**Key words:** autoinflammatory, periodic fever, innate immunity, inflammation.

Pediatr. praxi 2011; 12(2): 111–114

## Úvod

Pod pojmem horečka (febrilie, pyrexie) se označuje zvýšení tělesné teploty nad 38,5 °C při měření v podpaží (o 0,5 °C méně rektálně či ve zvukovodu). Teplota nad 39,5 °C se také označuje jako hyperpyrexie. Pokud horečka přetrvává denně déle než 5 dní, považujeme ji za horečku protrahovanou. Horečky, které se opakují ve více nebo méně pravidelných intervalech vystřídané afebrilním mezidobím, označujeme jako horečky recidivující/rekurentní/periodické. Protrahovaná horečka nebo horečka rekurentní může být prvním příznakem řady onemocnění různého původu (systémové, zánětlivé, onkologické nebo jiné etiologie).

Nejčastější příčinou horečky jsou infekce, ale v případě recidivujících horeček je diferenciální diagnostika mnohem rozsáhlejší. Podrobná anamnéza má v diagnostice onemocnění stejné místo jako laboratorní vyšetření.

Infekce neobvyklými patogeny nebo závažný systémový průběh onemocnění obvyklými mikroorganismy mohou být projevem řady imunodeficitních stavů, ale v případě časté nemoc-

nosti běžnými respiračními infekty v batolecím a předškolním věku bývá primární imunodeficitní stav identifikován jen zřídka. Výjimkou je izolovaný deficit IgA, se kterým se setkáváme u opakovaně nemocných dětí častěji.

Mezi onemocnění, jejichž hlavním projevem bývá často horečka, zařazujeme zejména onemocnění systémová zánětlivá (systémová forma juvenilní idiopatické artritidy, systémový lupus erythematosus, vaskulitidy, Crohnova nemoc atd.), hematologicko-onkologická (akutní lymfoblastická leukémie, lymfomy, neuroblastom) a autoinflamatorní (syndromy periodické horečky – viz níže).

## Anamnéza

V každé anamnéze jsou důležité perinatální údaje dítěte, jeho psychomotorický vývoj, očkování a reakce po očkování. Informace o běžné nemoci dokumentované jako „viróza“, „faryngitida/tonzilitida“, „infekce močových cest“ a jiné by měly obsahovat přesné údaje o provedené mikrobiologické kultivaci k průkazu patogena. Tyto anamnestické údaje jsou

nesmírně důležité v pátrání po tzv. syndromech periodických horeček, u kterých je diagnostika postavená hlavně na klinickém obraze, a tudíž přesnost anamnézy může mnohdy diagnózu více ozřejmit.

Podrobná anamnéza charakteru a průběhu horeček je na prvním místě. Minimální a maximální teplota a frekvence teplot v průběhu dne mají také svou výpovědní hodnotu společně s frekvencí atak v průběhu času. Je potřeba zjistit první nástup teplot, spojitost s očkováním/infekcí/jiným stresovým faktorem, jejich trvání v dnech nebo týdnech, délku afebrilních intervalů. Důležité jsou další symptomy doprovázející horečku, jako např. tonzilitida či faryngitida, lymfadenitida, exantém, bolesti kloubů nebo svalů, artritida, bolesti břicha, zvracení a další. Tyto přidružené projevy se mohou zejména u recidivujících horeček objevovat pravidelně s každým nástupem horečky a odeznívat s jejím ústupem. Opakování stejného spektra přidružených projevů v průběhu horečky a jejich absence v mezidobí jsou právě pro periodické horečky typické.

Epidemiologická anamnéza nám poskytuje údaje o domácích zvířatech, event. poranění zvířetem v anamnéze. Informace o cestování dítěte do oblasti s rizikem atypické infekce je rovněž důležité.

Rodinná anamnéza má svůj význam hlavně u recidivujících horeček, kde jsou údaje o nevysvětlených, opakujících se horečkách nebo opakovaných tonzilitidách v dětství zásadní hlavně u rodičů a sourozenců. Vzhledem k prokázanému výskytu některých periodických horeček ve spojitosti s určitými etniky je původ rodiny důležitý a patří k základním otázkám v rodinné anamnéze.

Syndromy periodických horeček

Syndromy periodických horeček jsou klinické jednotky patřící do velké skupiny autoinflamatorních chorob. Dysregulace vrozené imunitní odpovědi spolu s absencí autoprotilátek a autoreaktivních T-lymfocytů odlišuje tyto jednotky od autoimunitních onemocnění. Rekurentní febrilie, definované více nebo méně pravidelnými časovými intervaly, jsou doprovázeny lokálními zánětlivými projevy. U většiny syndromů periodických horeček byla definována vrozená příčina. Dle typu dědičnosti lze odlišit syndromy dědičné autosomálně dominantně, ke kterým se řadí kryopyrin-asociované periodické syndromy (*CAPS; Cryopyrin Associated Periodic Syndromes*) a TNF-receptor asociovaný periodický syndrom (*TRAPS; TNFR-Associated Periodic Syndrome*), a autosomálně recesivně, familiární středomořská horečka (*FMF; Familial Mediterranean Fever*) a mevalonátkináza-asociovaný periodický syndrom (*MAPS; Mevalonate kinase Associated Periodic fever Syndrome*). Mimo tuto klasifikaci stojí periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční adenitidou (*PFAPA; Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*), u které se doposud nepodařilo definovat vyvolávající příčinu.

Pro stanovení diagnózy periodické horečky je nutná široká diferenciálně diagnostická rozvaha. V první řadě je třeba vyloučit infekce (bakteriální, virové, mykotické a parazitární), případně na pozadí imunodeficitního stavu. Rekurentní horečky mohou být součástí příznaků u řady systémových onemocnění. Opakované horečky mohou být asociované s vrozenou nebo získanou poruchou imunity protilátkové i buněčné, příkladem je syndrom cyklické neutropenie. Protrahovaná či opakující se horečka může být také příznakem generalizovaných malignit.

Jednotlivé syndromy periodických horeček pomůže rozlišit pečlivá rodinná a osobní ana-

mnéza a přesný popis klinického obrazu. Další diagnostické schéma je pro podobnost klinických projevů často obtížné. Navíc specifické odchylky není možné rozlišit ani vyšetřením základních laboratorních ukazatelů, jako jsou CRP, sedimentace, krevní obraz atd., které bývají obvykle pouze nespecificky zánětlivě změněny.

Dominantní je zánětlivá aktivace imunitního systému (zvýšené parametry zánětu – C-reaktivní protein (CRP), sedimentace (FW), leukocytóza, sérový amyloid A (SAA) bez mikrobiologického průkazu vyvolávajícího agens). Analýza přítomnosti známých mutací DNA je významnou pomocnou diagnostickou metodou, negativní nález však nevylučuje přítomnost periodického syndromu na podkladě zatím nepopsané mutace.

Periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční adenitidou

Periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční adenitidou (*PFAPA syndrom*) je idiopatické onemocnění charakterizované periodickou horečkou s trváním obvykle 3–5 dnů, faryngitidou/tonzilitidou, krční adenitidou a aftózní stomatitidou (1). Klinický obraz tonzilitidy s krční adenitidou připomíná streptokokovou angínu, proto v diferenciální diagnostice hraje významnou roli výtěr z krku k vyloučení bakteriálního zánětu. Méně častými příznaky jsou zvracení, průjem, bolesti břicha, artralgie, artritida, konjunktivitida a kožní vyrážka. Mezi atakami jsou děti zcela bez příznaků a dobře prospívají. První manifestace je zpravidla před dosažením 5. roku věku. Diagnóza je stanovena per exclusionem. Laboratorní nálezy jsou nespecifické (zvýšení CRP, FW, leukocytóza), během afebrilního mezidobí se normalizují. Kultivační vyšetření výtěrů z krku je i při klinickém obraze tonzilitidy negativní. Dosud se nepodařilo objasnit etiologii PFAPA syndromu. Někdy lze pozorovat rodinný výskyt, který by mohl poukazovat na hereditární původ (2). Syndrom byl poprvé popsán Marshalllem, et al. a byl považován za vzácně se vyskytující onemocnění. Ukazuje

se, že incidence tohoto onemocnění je mnohem vyšší a pravděpodobně se jedná o nejčastější syndrom periodických horeček v kavkazské populaci (2, 3). V současné době jsou k dispozici modifikovaná diagnostická kritéria původně navržená Marshalllem (tabulka 1) (6).

V současné době neexistuje kauzální terapie pro PFAPA syndrom. V léčbě se uplatňuje jednorázové podání prednisonu v dávce 1 mg/kg v začátku typických klinických příznaků, nejčastěji horečky, s efektem účinku většinou do 2–4 hodin. V poslední době byl prokázán pozitivní efekt tonzilektomie s/bez adenotomie u dětí se syndromem PFAPA (2, 4, 5).

TNF-receptor asociovaný periodický syndrom

S TNF-receptorem asociovaný periodický syndrom (*TRAPS*) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu pro receptor tumor-nekrotizujícího faktoru (*TNFRSF1A*) ležícího na krátkém raménku 12. chromozomu (7). Bylo již popsáno přes 40 mutací asociovaných s klinickým obrazem TRAPS. Výsledkem patologického procesu je přítomnost protrahovaného zánětu.

TRAPS se zpravidla manifestuje v dětství. Klinický obraz je charakterizován opakovanými horečkami s trváním zpravidla řadu dnů až týdnů. Ataky horečky mohou být provázeny migrujícím rašem, konjunktivitidou, periorbitálním edémem či konjunktivitidou, bolestí břicha, myalgiemi, artralgiemi a artritidou. Laboratorně se prokazují zvýšené reaktanty akutní fáze zánětu (CRP, FW, leukocytóza, SAA). Nejzávažnější dlouhodobou komplikací onemocnění je systémová amyloidóza, přítomná asi u 10 % pacientů. Diagnóza TRAPS je potvrzena genetickou analýzou. Celosvětově bylo dosud diagnostikováno asi 100 nosičů *TNFRSF1A* mutací, přičemž nejvíce pacientů pochází ze Skandinávie.

V terapii TRAPS se u většiny pacientů uplatňuje etanercept, který blokuje biologickou aktivitu prozánětlivého cytokinu TNFα (8). Podávání vysokých dávek kortikoidů je také účinné, ale je-

Tabulka 1. Návrh diagnostických kritérií pro syndrom PFAPA

|   |                                                                                                                                                                                              |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ | Periodické horečky s nástupem v časném věku (< 5 let)                                                                                                                                        |
| ■ | Symptomy s absencí infekce horních cest dýchacích s minimálně jedním z následujících klinických příznaků:<br>1. tonzilitida/faryngitida<br>2. krční lymfadenopatie<br>3. aftózní stomatitida |
| ■ | Kompletně asymptomatický interval mezi epizodami horeček                                                                                                                                     |
| ■ | Normální růst a vývoj dítěte                                                                                                                                                                 |
| ■ | Vyloučení monogenních periodických horeček u pacientů s bolestí břicha, rašem nebo zvracením                                                                                                 |

jich nežádoucí účinky jsou limitujícím faktorem. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na tuto léčbu může být účinná blokáda interleukinu-1.

### Mevalonátkináza-asociovaný periodický syndrom

Mevalonátkináza-asociovaný periodický syndrom (MAPS neboli HIDS) (9) je autosomálně recesivní onemocnění způsobené mutací genu pro mevalonátkinázu (MVK) na dlouhém raménku 12. chromozomu (10), která vede k poruše tvorby isoprenoidových produktů a přes aktivaci sekrece prozánětlivého cytokinu IL-1beta k zánětu (11). Onemocnění bývá často vyvoláno očkováním, infektem nebo jiným stresem.

Příznaky HIDS se objevují obvykle v prvním roce života s typickou horečkou, trvající obvykle maximálně 7 dní, s faryngitidou, krční lymfadenopatií, bolestí břicha, artralgiemi, artritidou, makulopapulárním rašem nebo afty (12, 13). Ataky horeček se střídají s asymptomatickými obdobími. Interval mezi jednotlivými atakami je většinou 4–6 týdnů. V laboratoři jsou zvýšené parametry zánětu (CRP, leukocytóza, FW, SAA) v průběhu horečky. Kontinuálně zvýšené hladiny IgD a u víc než 80 % pacientů také zvýšené hladiny IgA slabě korelují se závažností onemocnění, dokonce jsou popsáni pacienti s prokázanou MVK mutací a normálními hladinami IgD. Navíc je známo, že zejména u malých dětí (kojenců a batolat) bývají koncentrace IgD po dlouhou dobu v normě a zvyšují se až v pozdějším věku. V moči je zejména v době ataky horečky přítomná vysoká hladina mevalonátu a jeho metabolitů.

V diagnostice je důležitá podrobná anamnéza horeček, přidružených symptomů a doba nástupu onemocnění. Laboratorní průkaz vysokého IgD event. spolu s IgA a prokázanou mevalonaturií jsou indikacemi ke genetické analýze. Z dlouhodobého hlediska mají pacienti dobrou prognózu, výskyt amyloidózy je velmi raritní. Horečky doprovázejí člověka s HIDS po celý život, ale v dospělosti bývá klinický obraz mírnější.

V terapii neexistuje kauzální lék. Někteří pacienti mohou dobře reagovat na simvastatin (14). Anti-TNF terapie (Etanercept) má zatím rozdílné výsledky (15–17), zkouší se také efekt blokády IL-1 (Anakinra). K terapii těmito léky se přistupuje pouze u pacientů s klinicky závažně probíhajícím onemocněním, které výrazně ovlivňuje jejich kvalitu života nebo má orgánové projevy, jako např. výraznou hepatosplenomegalii.

### Familiární středomořská horečka

Familiární středomořská horečka (FMF) je autosomálně recesivní onemocnění způsobené

mutací v MEFV genu na krátkém raménku 16. chromozomu kódujícím protein pyrin/marenostrin. Jeho narušení vede k aktivaci IL-1β a rozvoji zánětu (18, 19). I když se v případě FMF jedná o mutaci recesivního charakteru, u části pacientů (asi 20 %) s typickým klinickým obrazem je detekována heterozygotní varianta, která je z genetického hlediska hodnocena jako „symptomatické přenašečství“. Tento fakt je důležitý při zvažování možnosti této diagnózy u dětí ze smíšených manželství.

U FMF je začátek onemocnění obvykle do 20 let věku s krátkými atakami horečky a dalších zánětlivých projevů trvajících v průměru 12–72 hodin. Doprovodné příznaky, zejména serozitidy, jsou pro toto onemocnění typické. Nejčastější jsou bolesti břicha při neinfekční akutní peritonitidě. Raš připomínající erysipeloid je lokalizovaný na nohách, může se objevit akutní artritida (obvykle oligoartritida) a artralgie. Kromě zhodnocení klinického obrazu sledujeme vzestup zánětlivých parametrů (CRP, FW, leukocytóza) v atace horečky. Po odeznění příznaků může přetrvávat v organismu subklinický zánět, který podporuje ukládání AA amyloidu, hlavně u neléčených pacientů.

Sérový amyloid A (SAA) patřící do skupiny plazmatických lipoproteinů je jedním z nejsenzitivějších laboratorních parametrů v monitoraci rizika rozvoje komplikací protrahované nebo opakující se zánětlivé aktivity u hereditárních periodických horeček. Sekundární amyloidóza nejčastěji komplikuje právě nedostatečně léčenou FMF. U CAPS (viz dále) se riziko liší u jednotlivých syndromů (2–25 %), u TRAPS je > 10 %. Jen raritně se objevuje u HIDS a PFAPA. Pokud je v moči pacienta s periodickou horečkou zachycena trvalá proteinurie, jde pravděpodobně o signál alarmující přítomnost amyloidózy.

V léčbě FMF se uplatňuje kolchicin, který zabráni recidivám febrilních atak u 60 % pacientů a významně sníží jejich frekvenci u dalších 20–30 % dětí (20–22). Kolchicin je třeba užívat celoživotně včetně období gravidity a laktace. Většinou pacientů je velmi dobře tolerován. Na velkých souborech pacientů v endemických oblastech se ukázalo, že špatný terapeutický efekt kolchicinu často souvisí se špatnou compliance pacientů. U skutečných nonresponderů je zkoumán terapeutický efekt blokády IL-1 (Anakinra) (23, 24).

### Kryopyrin-asociované periodické syndromy

Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS) je skupina onemocnění způsobená

mutací v CIAS1 (*Cold Induced Autoinflammatory Syndrome 1*) genu (25–27). Onemocnění je autosomálně dominantní. Nadprodukce IL-1β je i tady hlavním mechanismem vedoucím k typickým projevům tohoto onemocnění.

CAPS je soubor klinických jednotek s různou intenzitou závažnosti. Rozeznáváme familiární chladovou urtikou (FCAS), Muckle-Wellsův syndrom (MWS) a chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (CINCA/NOMID) (28). U CAPS se může vyskytovat překrývání projevů těchto jednotlivých syndromů. FCAS je považován za nejméně závažné onemocnění, u kterého zánětlivá aktivace nezpůsobuje permanentní poškození jednotlivých systémů. Projevuje se epizodami horeček s rašem, artralgiemi a konjunktivitidou 1–2 hodiny po expozici chladem. Symptomy trvají minimálně 12–24 hodin. Dalším zástupcem je MWS, charakterizovaný horečkami, rašem, artralgiemi, nauzeou, bolestí břicha, konjunktivitidou. Příznaky trvají 1–3 dny. U pacientů se často vyvine progresivní senzorineurální hluchota (29). Nejzávažnější formou v této skupině je CINCA/NOMID s kontinuálním zánětem se začátkem horeček a rašem často již v novorozeneckém období (28). Nejzávažnějším příznakem je neurologické postižení s chronickou aseptickou meningitidou, bolestmi hlavy, zvýšeným nitrolebním tlakem, edémem papily a progresivní senzorineurální ztrátou sluchu spojenou s mentálním deficitem. Další příznaky zahrnují krátkou postavu, hepatosplenomegalii, kloubní deformity.

Dlouhodobou komplikací onemocnění může být amyloidóza vedoucí až k renálnímu selhání. Diagnostika je založená na podrobné anamnéze, klinickém obraze a genetické analýze. U většiny pacientů se jako první příznak objeví makulopapulární urtika – like raš již při narození nebo krátce po něm. V krvi jsou nespecificky zvýšené parametry akutní fáze zánětu, objevuje se i vysoký SAA. V léčbě se uplatnil efekt blokády IL-1 (30, 31).

### Závěr

Diagnostika recidivujících febrilií bývá obtížná, proto pečlivé vedení anamnézy a správně zvolený vyšetřovací postup jsou jejími základními pilíři. V této široké skupině onemocnění různého původu a zařazení přibyla koncem 20. století další oblast, která významně rozšířila diagnostické spektrum, a to autoinflamatorní syndromy. V poslední době se výrazně zvýšilo povědomí o těchto jednotkách mezi pediatry, a tudíž i četnost stanovení jejich diagnózy v posledních 3–4 letech několikanásobně vzrost-

la. Přesnější incidence a prevalence geneticky podmíněných a idiopatických syndromů zatím není známa. Lze však předpokládat analogickou frekvenci jako u kavkazské populace jiných evropských zemí. PFAPA syndrom je v ČR jako syndrom periodické horečky bez jasné etiologie mnohem častější. Tato klinická jednotka patří mezi relativně častou příčinu rekurentních horeček v časném dětství. Její diagnostika není lehká i vzhledem k nízké specifitě určených kritérií, ale její znalost může výrazně obohatit širokou diferenciální diagnostiku recidivujících teplot nejasné etiologie.

U dětí s autoinflatorními syndromy, zejména PFAPA, časná diagnostika a vhodný terapeutický management mohou zamezit zbytečným vyšetřením a chránit pacienty před nadměrným užíváním antibiotik, stejně jako zlepšit kvalitu života postižených rodin.

*Grantová podpora: grant GAUK  
(Grantová agentura Univerzity Karlovy)  
č. 52608/2008*

*Článek doručen redakci: 1. 12. 2010  
Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2011*

## Literatura

- Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8(9): 658–659.
- Hofer M, et al. PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) Syndrome registry: analysis of a cohort of 214 patients, in FMFSAID. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 23(2): 273–274.
- Hofer MF, et al. International PFAPA syndrome registry: cohort of 214 patients. *Pediatric Rheumatology* 2008; 6(Suppl. 1): P182.
- Renko M, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*, 2007; 151(3): 289–292.
- Licameli G, et al. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 134(2): 136–140.
- Hofer M, Cochard M, Anton J, et al. PFAPA (periodic fever, oral aphthae, pharyngitis and cervical adenitis) syndrome: a new consensus on diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl. 3): 705.
- 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): 133–144.
- Drewe E, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2): 235–239.
- van der Meer JW, Radl J, van Nieuwkoop JA, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 19(1): 1087–1090.
- Drenth JP, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999; 22(2): 178–181.
- Frenkel J, et al. Lack of isoprenoid products raises *ex vivo* interleukin-1 $\beta$  secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002; 46(10): 2794–2803.
- Drenth JP, et al. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. *Arch Dermatol*, 1994; 130(1): 59–65.
- Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133–144.
- Simon A, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther*, 2004; 75(5): 476–483.
- Takada K, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9): 2645–2651.
- Arkwright PD, et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with *in vitro* evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol*, 2002; 130(3): 484–488.
- Marchetti F, et al. Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22(6): 791–792.
- Chae JJ, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11(3): 591–604.
- Chae JJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006; 103(26): 9982–9987.
- Ozkaya N, Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003; 22(4–5): 314–317.
- Livneh A, et al. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60(4): 418–422.
- Zemer D, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 1986; 314(16): 1001–1005.
- Roldan R, et al. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008; 75(4): 504–505.
- Moser C, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24(2): 676–678.
- Aksentijevich I, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3340–3348.
- Boschan C, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) due to a novel S331R mutation of the CIAS1 gene and response to interleukin-1 receptor antagonist treatment. *Am J Med Genet A*, 2006; 140(8): 883–886.
- Feldmann J, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71(1): 198–203.
- Prieur AM, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1987; 66: 57–68.
- Hawkins PN, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 607–612.
- Callejas JL, et al. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol*, 2007; 26(4): 576–577.
- Hawkins PN, et al. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8): 2708–2709.

**doc. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.**

*Klinika dětského a dorostového lékařství*

*1. LF UK a VFN v Praze*

*Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2*

*pavla.dolezalova@vfn.cz*