

Recidivující febrilie u dětí

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

Klinika dětského a dorostového lékařství, VFN a 1. LF UK, Praha

Recidivující horečky u dětí mohou být pro pediatra těžkým diagnostickým „oříškem“. V posledním desetiletí se do diagnostického algoritmu začlenila i nová skupina onemocnění z řad autoinflamatorních syndromů, jejichž hlavním projevem jsou periodické horečky. Jedná se o onemocnění charakterizovaná poruchou mechanismů vrozené imunity. Opakované epizody horečky jsou doprovázeny lokálními zánětlivými projevy. Většina syndromů periodických horeček je způsobena geneticky podmíněnou poruchou, která vyvolá nadměrnou stimulaci prozánětlivých mechanismů. Autosomálně dominantní dědičnost charakterizuje periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS; Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) a periodický syndrom asociovaný s receptorem pro TNF (TRAPS; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome). Familiární středomořská horečka (FMF; Familial Mediterranean Fever) a periodický syndrom asociovaný s mevalonátkinázou (MAPS; Mevalonatekinase Associated Periodic Syndrome) se vyznačují autosomálně recesivní dědičností. Mimo tuto klasifikaci stojí periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční adenitidou (PFAPA; Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis), u které doposud nebylo genetické pozadí určeno.

Klíčová slova: periodická horečka, vrozená imunita, zánět.

Recurrent fever in children

Recurrent fever in children may pose a major diagnostic challenge to pediatricians. In the last decade, a new group of diseases from the category of autoinflammatory syndromes, whose main manifestation is periodic fever, has been included in the diagnostic algorithm. These conditions are characterized by impairment of innate immune mechanisms. Recurrent fever episodes are accompanied by local inflammatory processes. The majority of periodic fever syndromes are caused by a genetic disorder that induces excessive stimulation of proinflammatory mechanisms. Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) are characterized by autosomal dominant inheritance. Familial Mediterranean fever (FMF) and mevalonate kinase-associated periodic syndrome (MAPS) are distinguished by autosomal recessive inheritance. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA), wherein the genetic background has not yet been determined, are outside this classification.

Key words: periodic fever, innate immunity, inflammation.

Pediatr. praxi 2013; 14(4): 221–224

Úvod

Recidivující febrilie v dětství často představují diferenciálně diagnostickou hádanku. Autoinflamatorní onemocnění se stala důležitou jednotkou stojící vedle dalších diagnóz provázených horečkami, jako jsou infekce, imunodeficiency, idiopatická zánětlivá a hematologická onemocnění.

Hlavním problémem jsou opakované febrilní stavy, u kterých jasná infekční příčina není vždy prokázána. V takových případech je třeba pátrat po anatomické dispozici a/nebo imunodeficitním stavu, které mohou být podkladem pro infekce méně typickými mikroorganismy. K běžným recidivujícím infekcím způsobujícím horečky patří tonzilitidy či tonzilofaryngitidy. I když jsou zejména u předškolních dětí nejčastěji virového původu, je vyloučení infekce betahemolytickým streptokokem skupiny A (BHS) řádně provedeným mikrobiologickým vyšetřením velmi důležité pro volbu terapie. V případě opakovaně negativního nálezu kultivace stěru z tonzil se zejména u batolat a předškoláků může jednat o syndrom periodické horečky charakteru PFAPA (periodická horečka s krční lymfadenopatií, faryngitidou a aftózní stomatitidou: Periodic

Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthae) – viz dále. Idiopatická zánětlivá onemocnění (např. systémová forma juvenilní idiopatické artritidy (1) systémový lupus erythematosus, systémové vaskulitidy, Crohnova nemoc) mohou být doprovázeny recidivujícími horečkami, které v určité fázi onemocnění mohou klinickému obrazu dominovat. U každého takového stavu jsou důležitým vodítkem anamnestické údaje charakterizující horečky, přítomnost dalších klinických projevů v průběhu horečnatých období i v afebrilním mezidobí a laboratorní diagnostika.

V posledním desetiletí se spektrum možných příčin recidivujících febrilních stavů rozšiřuje o nově rozpoznanou kategorii tzv. autoinflamatorních onemocnění. Pojem autoinflamatorní vystihuje předpokládané etiologické pozadí těchto stavů, u nichž je epizodická aktivace prozánětlivých mechanismů způsobena poruchou regulace procesů vrozené obranyschopnosti. Na rozdíl od onemocnění označovaných jako autoimunitní zde nehrají zásadní roli autoproti látky ani antigen-specifické T-lymfocyty. Mimo monogenní periodické horečky, které jsou většinou potvrzeny molekulárně genetickou analýzou, stojí syndrom PFAPA, u kterého je diagnóza sta-

novena na základě typického klinického obrazu a vyloučení jiných příčin (1–3).

Článek pojednává o syndromech periodických horeček, které se v posledních letech staly důležitou součástí diferenciálně diagnostické rozvahy u recidivujících febrilií u dětí a podle frekvence nových návštěv pacientů s opakovanými horečkami se ukazuje, že jejich výskyt (zejména PFAPA syndromu) v České republice není zanedbatelný.

PFAPA syndrom: nejčastější syndrom periodické horečky v ČR

Klinický obraz je typický: batole nebo předškolní dítě s opakujícími se, často pravidelnými, krátkými (3–6 dní) febrilními epizodami doprovázenými minimálně jedním z následujících příznaků: tonzilofaryngitida s negativním kultivačním nálezem, krční lymfadenopatie a afty v ústech. Vedlejší příznaky jsou nespecifické, patří mezi ně únava, bolesti hlavy, nauzea, bolesti břicha, zvracení, průjem, bolesti kloubů, atd. (4–6). Postižené děti jsou mezi atakami horeček zcela bez obtíží, s normálním klinickým i laboratorním nálezem a dobře prospívají (5). Průběh epizod a kombinace klinických

projevů doprovázejících horečku jsou obvykle zcela uniformní a charakteristické pro každého jednotlivého pacienta a v řadě případů jsou rodiče schopni pouhým pozorováním dítěte poměrně spolehlivě odlišit typickou „ataku“ periodické horečky od běžných dětských respiračních infekcí. Pomocným vodítkem může být nepřítomnost dalších projevů typických pro virové infekce dýchacích cest, jako jsou zejména rýma a kašel.

V průběhu horečnatých epizod je pravidlem přítomnost nespecificky zvýšené zánětlivé aktivity, která obvykle stoupá během prvních dnů neléčené epizody a po jejím odeznění se spontánně upravuje. Přítomnost laboratorních zánětlivých parametrů nepomůže v odlišení epizody PFAPA syndromu od virové ani bakteriální infekce horních dýchacích cest, a proto by samotné zvýšení např. C-reaktivního proteinu (CRP), který může dosahovat vysokých hodnot až nad 200 mg/l, nemělo vést k rozhodnutí o zahájení antibiotické léčby.

Diagnóza PFAPA syndromu je založena na pečlivé anamnéze a zhodnocení hlavních klinických projevů dle Marshallových kritérií, která byla později upravena Hoferem et al. (tabulka 1) (2, 5, 7). Použití antibiotik nemá vliv na průběh febrilních atak, které jsou u většiny pacientů typicky zastaveny podáním jednorázové dávky prednisonu (4, 5, 8). Prognóza tohoto syndromu je dobrá a u většiny dětí dochází během několika let k plnému ústupu projevů.

Diagnostický algoritmus

Anamnéza

Osobní a rodinná anamnéza je základní diagnostickou složkou. Formální standardizované údaje je možné od rodičů i praktického lékaře získat např. za pomoci dotazníku, který dostanou rodiče zpravidla ještě před první návštěvou v naší ambulanci pro periodické horečky. Dotazník by měl být vyplněn ve spolupráci s praktickým lékařem pro děti a dorost, který dlouhodobě pečuje o daného pacienta a má k dispozici jeho zdravotní dokumentaci. Dotazník obsahuje kromě osobní anamnézy sledující zdravotní stav dítěte od narození také dotazy na reakce na očkování, přítomnost a charakteristiku akutních a chronických onemocnění i rodinnou anamnézu zaměřenou na periodické horečky. Podrobně je rozebírána charakteristika jednotlivých atak, věk při první typické febrilní epizodě, trvání horečky a afebrilních mezidobí, pravidelnost výskytu atak, průvodní symptomy, reakce na antipyretika, příp. na kortikoidy, atd.

Tabulka 1. Modifikovaná diagnostická kritéria pro PFAPA syndrom (7)

1)	Pravidelně se opakující horečky s nástupem před 5. rokem života
2)	Symptomy s absencí infekce horních cest dýchacích. Přítomnost minimálně jednoho z následujících příznaků: a) aftózní stomatitida b) krční lymfadenopatie c) faryngitida
3)	Vyloučení cyklické neutropenie
4)	Kompletně asymptomatický interval mezi epizodami horeček
5)	Normální růst a vývoj dítěte
6)	Vyloučení monogenních syndromů periodických horeček hlavně u pacientů s gastrointestinálními příznaky a rašem

Vstupní klinické a laboratorní vyšetření

Klinické vyšetření v době horečky i v mezidobí je zaměřeno zejména na vyloučení přítomnosti projevů jiných onemocnění, např. artritidy, kožních projevů, hepatosplenomegalie či generalizované lymfadenopatie, které by měly vyvolat podezření na jiná systémová onemocnění. Důležitý je přesný popis krčních uzlin a tonzil i dutiny ústní. U dětí se syndromem PFAPA lymfadenopatie mimo febrilní ataky nepřetrvává a krční mandle jsou obvykle drobné a zcela klidné, bez jakýchkoli známek chronické tonzilitidy.

Laboratorní vyšetření by mělo být provedeno alespoň dvakrát, v době ataky horečky (do 48 hodin od nástupu horeček) a v afebrilním mezidobí (minimálně po 14 dnech normální teploty), k ověření plné normalizace zánětlivých parametrů. Krevní testy zahrnují krevní obraz včetně manuálního rozpočtu (vyloučení cyklické neutropenie, event. jiných patologií), sedimentaci erytrocytů, C-reaktivní protein (CRP, případně i sérový amyloid A, SAA) a biochemické vyšetření (jaterní a ledvinové funkce). V afebrilním mezidobí je vhodné provést imunologický screening (sérové imunoglobuliny včetně IgD, event. auto-protilátky podle klinického nálezu: antinukleární protilátky, screening celiakie, Crohnovy nemoci), u očkováných dětí při podezření na funkční imunodeficit i protilátky proti vakcinačním antigenům. V atace horečky je třeba doplnit mikrobiologické vyšetření, v případě přítomnosti tonzilo-faryngitidy a/nebo krční lymfadenopatie výtěr z krku, eventuálně při chudém klinickém nálezu i kultivaci moči. Sérové koncentrace IgA a IgD a odpad mevalonátu v moči sebrané v začátku horečnaté epizody jsou orientačními vyšetřeními, podle kterých je možno posoudit míru rizika přítomnosti deficitu mevalonátkinázy (MKD, syndrom hyper-IgD, HIDS), který může syndrom PFAPA do určité míry napodobovat (viz dále). Při trvajícím podezření na monogenní horečku je pak indikováno provedení genetické

analýzy, které je dostupné v Ústavu dědičných metabolických poruch a v Laboratoři pro studium mitochondriálních poruch 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Terapeutický algoritmus

Doporučení terapie se odvíjí od závažnosti klinického obrazu a míry zátěže pacienta i rodiny. Záleží tedy v první řadě na frekvenci a trvání febrilních atak. I když podávání antipyretik a/nebo nesteroidních antiflogistik významně neovlivní průběh ani délku febrilních epizod, při jejich krátkém trvání nebo nízké frekvenci někteří rodiče (cca 35 %) upřednostní pouze tuto symptomatickou léčbu. Nárazové podání prednisonu v jedné dávce 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti je empirickou léčbou, která vede u většiny pacientů k velmi rychlému ústupu všech projevů PFAPA syndromu. Praxe napovídá, že podání prednisonu je neefektivnější co nejdříve v začátku epizody. Pouze výjimečně dojde k návratu teplot do několika dnů od podání. V takovém případě je třeba v první řadě přehodnotit stav dítěte s ohledem na projevy infekce. Obvykle se rozvine obraz infekce dýchacích cest s rýmou a kašlem, případně dorazí výsledek kultivace z krku s nálezem beta-hemolytického streptokoka, který je následně přeléčen antibiotikem. Jen výjimečně je třeba podání prednisonu zopakovat v jedné epizodě podruhé. Vzhledem k tomu, že není přesně známo, jaká nejmenší kumulativní dávka glukokortikoidů může vyvolat dlouhodobé vedlejší účinky léčby, doporučujeme rodičům prednison nepodávat dlouhodobě častěji než jednou za 3–4 týdny.

Při časté frekvenci epizod horečky nebo významněji zatěžujícím průběhu atak a nedostatečné odpovědi na podání prednisonu (cca 15 % pacientů) lze doporučit alternativní léčebné postupy, například podávání kolchicinu nebo cimetidinu. Tonzilektomie je nepochybně nejúčinnějším terapeutickým zásahem, který některá pracoviště pro jeho vysokou efektivitu

tu doporučují jako úvodní léčbu po stanovení diagnózy PFAPA syndromu. Odstranění krčních mandlí obvykle vede k plné remisi onemocnění, i když se objevují zprávy o možnosti přechodného návratu febrilních atak řadu měsíců i let po operaci. Za hlavní charakteristiku PFAPA syndromu je považována jeho příznivá prognóza ve smyslu plné úzdravy bez jakýchkoli následků v průběhu měsíců až let od začátku projevů. Proto je dlouhodobé přetrvávání periodické horečky do školního věku dítěte nebo návrat potíží po tonsilektomii jasnou indikací k dalšímu diagnostickému přehodnocení.

Monogenní periodické horečky

Periodický syndrom asociovaný s TNF-receptorem

Periodický syndrom asociovaný s TNF-receptorem (*TRAPS; TNFR-Associated Periodic Syndrome*) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu pro receptor tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNFRSF1A) na krátkém raménku 12. chromozomu (9, 10).

TRAPS se zpravidla manifestuje v dětství, výjimkou však není jeho pozdní diagnostika. Klinický obraz je charakterizován opakovanými protrahovanými horečkami s variabilním trváním, zpravidla v řadu týdnů. Ataky horečky mohou být provázeny vyrážkou, konjunktivitidou, periorbitálním edémem, bolestí břicha, myalgiemi, artralgiemi i artritidou. Laboratorní vyšetření v době ataky prokáže nespecificky zvýšenou zánětlivou aktivitu. Nejzávažnější dlouhodobou komplikací onemocnění je sekundární amyloidóza, která se rozvine až u 10 % pacientů (11).

K diagnóze TRAPS může pomoci stanovení nízké sérové hladiny TNFR1, diagnóza je pak potvrzena genetickou analýzou. V terapii TRAPS se uplatňuje epizodická kortikoterapie v trvání dnů až týdnů v závislosti na klinickém obraze. U závažnějších fenotypů, a zejména při přetrvávání subklinické zánětlivé aktivity v afebrilním mezidobí je s ohledem na vysoké riziko sekundární amyloidózy indikována dlouhodobá biologická léčba etanerceptem nebo blokádou interleukinu-1 (11).

Periodický syndrom asociovaný s mevalonátkinázou

Periodický syndrom asociovaný s mevalonátkinázou (*MAPS; Mevalonate kinase-Associated Periodic Syndrome, HIDS; Hyperimmunoglobulinemia D syndrome*) je autosomálně recesivní onemocnění způsobené mutací genu

pro mevalonátkinázu (MVK) na dlouhém raménku 12. chromozomu (12, 13).

Příznaky MAPS se objevují obvykle v prvním roce života s typickou horečkou, trvající 4–7 dní a provázenou variabilní přítomností dalších klinických projevů: faryngitidy, krční lymfadenopatie, bolesti břicha, splenomegalie, artralgie, artritidy, vyrážky, bolesti hlavy (14, 15). Ataky horeček se střídají s asymptomatickými obdobími. Interval mezi jednotlivými atakami je obvykle 4–6 týdnů, i když pravidelnost bývá méně nápadná než u syndromu PFAPA. Ataky jsou často vyvolány očkováním nebo běžnými interkurentními infekty, např. běžnou rýmou, která by za normálních okolností sama o sobě neměla febrilní průběh. Zvýšené nespecifické laboratorní zánětlivé parametry neodliší tuto jednotku od jiných periodických syndromů. I když kontinuálně zvýšené hladiny IgD a IgA slabě korelují se závažností onemocnění, jsou pro MAPS charakteristické. Specifita těchto nálezů je však velmi nízká, zvýšení IgD bývá přítomno i u pacientů s jinými chorobami i u zcela zdravých jedinců. Naopak zvýšené vylučování substrátu hromaděného před enzymatickým blokem v době febrilní ataky, tedy mevalonátu a jeho metabolitu mevalonolaktonu, je velmi citlivým parametrem, který s vysokou spolehlivostí poukazuje na přítomnost snížené enzymatické aktivity MVK. Typický klinický obraz spolu s laboratorním průkazem vysokého IgD a IgA a prokázanou mevalonaturií jsou indikacemi ke genetické analýze.

Z dlouhodobého hlediska mají pacienti s MAPS relativně dobrou prognózu. Recidivující epizody horečky sice doprovázejí člověka s MAPS po celý život, ale v dospělosti bývá klinický obraz mírnější. V léčbě se u lehčích forem MAPS podobně jako u syndromu PFAPA uplatňuje krátkodobá epizodická kortikoterapie. Při závažnějším průběhu je zkoušena biologická léčba (blokádá TNF α nebo IL-1), univerzálně účinná terapie však není zatím k dispozici.

Familiární středomořská horečka

Familiární středomořská horečka (*FMF; Familial Mediterranean Fever*) je autosomálně recesivní onemocnění způsobené mutací v MEFV genu na krátkém raménku 16. chromozomu, který kóduje protein pyrin/marenostrin. Jedná se o nejčastější periodickou horečku na světě. Její výskyt je vázán na etnický původ v oblasti Středomoří. Postihuje zejména Araby, Turky, aškenázské Židy, Armény, ale její výskyt je popsán i u jedinců kavkazské populace.

Onemocnění se obvykle manifestuje před 20. rokem věku. Krátké ataky horečky (1–2 dny) jsou obvykle provázeny bolestmi břicha, způsobenými peritonitidou. Z dalších projevů se může objevit akutní artritida, erysipel připomínající vyrážka, jiné serositidy. I mezi atakami může přetrvávat subklinický zánět s nadprodukcí amyloidu A a rizikem jeho ukládání do tkání. Renální amyloidóza, která může vést k selhání ledvin, je nejjobávanější komplikací dlouhodobě aktivního zánětu u FMF i u dalších autoinflatorních onemocnění. Její riziko lze monitorovat pravidelným vyšetřením sérového amyloidu A (SAA), zejména v období mezi atakami.

V průběhu ataky horečky je u FMF kromě SAA zvýšeno i CRP, fibrinogen a další parametry zánětu. Pokud je v moči zaznamenána proteinurie, může jít o signál alarmující přítomnost amyloidózy. Mutace v genu pro pyrin/marenostrin u FMF umožňuje rozlišit genetická analýza.

V léčbě se uplatňuje v první řadě kolchicin, který je třeba užívat celoživotně, včetně období gravidity a laktace (16–18). Většinou pacientů je velmi dobře tolerován. Na velkých souborech pacientů v endemických oblastech se ukázalo, že špatný terapeutický efekt kolchicinu často souvisel se špatnou compliance pacientů. U skutečných nonresponderů je zkoumán terapeutický efekt blokady IL-1 (19, 20).

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem

S kryopyrinem asociované periodické syndromy (*CAPS; Cryopyrin Associated Periodic Syndromes*) jsou skupinou autosomálně dominantních onemocnění způsobených mutací v CIAS1 (*Cold Induced Autoinflammatory Syndrome 1*) genu, jinak známého jako NLRP3/NALP3, nebo-li PYPAF1 (21–23).

CAPS je soubor klinických jednotek s různou intenzitou závažnosti. Nejménějším formou je familiární chladová kopřivka (*FCAS; Family Cold Autoinflammatory Syndrome*). Projevuje se epizodami horeček s rašem, někdy i artralgiemi a konjunktivitidou 1–2 hodiny po expozici chladem. Symptomy trvají minimálně 12–24 hodin. Muckle-Wellsův syndrom (*MWS; Muckle-Wells Syndrome*) je charakterizovaný horečkami, rašem, artralgiemi, nauzeou, bolestí břicha, konjunktivitidou. Příznaky trvají 1–3 dny. U pacientů se může rozvinout progresivní senzorneurální hluchota. Chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (*CINCA/NOMID; Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome* nebo *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*) (24) je nejzávažnější formou této skupiny

chorob. Je charakterizován kontinuálním zánětem se začátkem horeček a kožních urtikariformních projevů v novorozeneckém nebo časném kojeneckém období. Neurologické postižení je provázáno chronickou aseptickou meningitidou s bolestmi hlavy a rozvojem nitrolební hypertenze s edémem papil zrakového nervu, progresivní senzorineurální ztrátou sluchu spojenou s mentálním deficitem. Další příznaky zahrnují poruchu růstu, faciální dysmorfii, hepatosplenomegalii, destruktivní arthropatii.

Dlouhodobou komplikací onemocnění může být amyloidóza vedoucí až k renálnímu selhání. V krvi jsou nespecificky zvýšené parametry akutní fáze zánětu, objevuje se i vysoký SAA.

V léčbě této skupiny chorob se uplatňuje zejména blokáda interleukinu-1 (25, 26).

Závěr

Diferenciální diagnostika recidivujících horeček v dětství byla v posledních letech doplněna o další jednotky z řad autoinflatorních onemocnění. V našich podmínkách se jako nejčastější periodická horečka jeví syndrom PFAPA. Etiopatogeneze ani laboratorní průkaz tohoto syndromu zatím nejsou k dispozici, k diagnóze přispívá zejména pečlivé zhodnocení anamnézy onemocnění a klinického stavu dítěte spolu s vyloučením dalších možných příčin opakovaných teplot.

V terapii PFAPA syndromu se uplatňuje zejména epizodické podávání jednorázové dávky kortikoidů v úvodu typické ataky, případně tonzilektomie. Ostatní léčebné možnosti (cimetidin, kolchicin) jsou voleny méně často.

Od založení ambulance pro periodické horečky při Centru dětské revmatologie na Klinice dětského a dorostového lékařství VFN v Praze stoupl počet pacientů s recidivujícími horečkami více než 10krát. V letech 2004–2011 jsme měli ve sledování 176 pacientů s rekurentními horečkami (z toho 125 dětí s PFAPA syndromem).

Vyšší stupeň obezřetnosti je potřebný k identifikaci vzácných monogenních periodických horeček, zejména asociovaných s mevalonátkinázoovými mutacemi a R 92Q mutací TNFRSF1A genu, které mohou být zaměněny

s PFAPA syndromem kvůli podobnému fenotypu. Přítomnost normálních laboratorních a klinických parametrů v afebrilních intervalech, normální růst a vývoj dítěte společně s tendencí k snižování frekvence febrilních epizod patří k nejdůležitějším rysům PFAPA syndromu.

Dlouhodobé prospektivní sledování pacientů s periodickými horečkami pomůže zhodnotit průběh onemocnění a dlouhodobou prognózu.

Literatura

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J. Pediatr.* 1987; 110: 43–46.
2. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8(9): 658–659.
3. Feder HM. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 186–187.
4. Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J. Pediatr.* 1999; 135(1): 98–101.
5. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J. Pediatr.* 1999; 135(1): 15–21.
6. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) – what it isn't. What is it? *J. Pediatr.* 1999; 135(1): 1–5.
7. 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.
8. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, et al. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112(4): 365–369.
9. 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.
10. Siebert S, et al. Reduced tumor necrosis factor signaling in primary human fibroblasts containing a tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutant. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1287–1292.
11. 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.
12. van der Meer JW, Radl J, van Nieuwkoop JA, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet.* 1984; 19(1): 1087–1090.
13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Ozkaya N, Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2003; 22(4–5): 314–317.

17. Livneh A, et al. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron.* 1992; 60(4): 418–422.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Aksentjevich 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Callejas JL, et al. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(4): 576–577.

26. 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.

Článek doručení redakci: 29. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 19. 6. 2013

MUDr. Petra Król

Klinika dětského a dorostového lékařství VFN

a 1. LF UK v Praze

Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2

petrakrol@seznam.cz