



Paediatric Rheumatology
InterNational Trials
Organisation



PREs paediatric
rheumatology
european
society

Periodický syndrom související s receptorem pro tumor-nekrotizující faktor (TRAPS) nebo familiární hibernační/irská horečka

Co je to?

TRAPS zánětlivé onemocnění charakterizované opakovanými atakami vysoké kolísající horečky trvající obvykle dva až tři týdny. Horečka je typicky doprovázena zažívacími potížemi (bolest břicha, zvracení, průjem), bolestivou zarudlou vyrážkou, bolestí svalů a otokem kolem očí. V pozdní fázi nemoci se může projevit poškození ledvin provázené velkým množstvím bílkoviny v moči (proteinurie). TRAPS může postihnout více členů téže rodiny.

O jak časté onemocnění se jedná?

TRAPS je považován za vzácné onemocnění s méně než 200 potvrzenými případy, nicméně jeho skutečný výskyt je v současné době neznámý. Postihuje stejným dílem chlapce i dívky a obvykle začíná v dětství, i když byly popsány případy začátku nemoci v dospělosti. První případy byly popsány u pacientů s irsko-skotskými předky, avšak toto onemocnění bylo rozpoznáno i u jiných populací: Francouzů, Italů, Sefardických a Aškenázských židů, Arabů a Kabylianů z Maghrebu. Neprokázalo se, že by roční období či podnebí ovlivňovaly průběh nemoci.

Jaké jsou příčiny tohoto onemocnění?

TRAPS je způsoben dědičnou poruchou proteinu (takzvaného receptoru pro tumor nekrotizující faktor I, TNFRI), která u pacienta vede k nadměrnému zvýšení akutní zánětlivé odpovědi. TNFRI je jedním z buněčných receptorů pro vysoce účinnou cirkulující zánětlivou molekulu, označovanou jako tumor nekrotizující faktor (TNF). Přímá souvislost mezi poruchou struktury a funkce TNFRI a dramatickými zánětlivými projevy pozorovanými u TRAPS nebyla dosud plně objasněna. Ataky mohou být vyvolány infekcí, poraněním nebo psychickým stresem.

Je nemoc dědičná?

TRAPS má dominantní dědičnost, což znamená, že jedné rodině může být pozorováno více případů, a to v každé generaci.

Proč moje dítě onemocnělo? Dá se nemoci předejít?

Dítě zdědí tuto nemoc od jednoho ze svých rodičů, který je nositelem mutovaného genu pro TNFRI, nebo u pacienta dojde k nové mutaci.

U člověka, který je nositelem mutace, se klinické příznaky TRAPS mohou, ale také nemusí projevit. Této nemoci se zatím nedá předcházet.

Jedná se o nakažlivé onemocnění?

TRAPS není infekční nemocí, rozvine se pouze u jedinců s genetickou odchylkou.

Jaké jsou hlavní projevy?

Hlavními příznaky jsou opakované záchvaty horečky trvající obvykle 2 až 3 týdny, spojené se zimnicí a intenzivní bolestí svalů zejména trupu a horních končetin. Typická vyrážka má červenou barvu a je bolestivá, což souvisí se přítomností zánětu v kůži a svalech. U většiny pacientů se v začátku ataky objeví pocit hluboké křečovitě bolestí svalů, která se postupně zvyšuje a začne se



Paediatric Rheumatology
InterNational Trials
Organisation



PREs paediatric
rheumatology
european
society

přesouvat do dalších částí končetin a je následována výsevem vyrážky. Bolest celého břicha s nevolností a zvracením je častá. Zánět spojivek a / nebo otok okolí očí jsou pro TRAPS charakteristické, přestože tento příznak může být pozorován i u jiných stavů.

Kromě těchto obvyklých projevů může TRAPS probíhat i v delších nebo kratších epizodách a být provázen bolestmi na hrudi, způsobenými zánětem pohrudnice nebo osrdečníku. Zejména v dospělosti mohou někteří pacienti mít kolísavý, subchronický průběh nemoci, charakterizovaný záchvaty bolestí břicha, kloubů a svalů a očními projevy s nebo bez horečky a s trvale vysokými laboratorními známkami zánětu.

Nejzávažnější dlouhodobou komplikací TRAPS je amyloidóza, která se objeví asi ve 14% případů. Je způsobena zánětem zvýšenou produkcí v krvi cirkulujícího proteinu označovaného jako amyloid A a jeho ukládáním v těle. Poškození ledvin způsobené ukládáním amyloidu vede ke ztrátám velkého množství bílkoviny močí a rozvoji ledvinného selhání.

Je tato nemoc stejná u každého dítěte?

Projevy TRAPS se liší od pacienta k pacientovi, zejména z hlediska trvání záchvatů nemoci a období bez příznaků. Kombinace hlavních příznaků je také proměnlivá. Tyto rozdíly mohou být částečně vysvětleny genetickými faktory.

Jak se nemoc diagnostikuje?

Specializovaný lékař může vyslovit podezření na TRAPS na základě klinických projevů a rodinné anamnézy. Některé krevní testy jsou užitečné pro zjištění aktivity zánětu během ataky. Diagnóza je potvrzena pouze genetickou analýzou, která ukáže mutaci.

V diferenciální diagnóze jsou další onemocnění, projevující se opakovanou horečkou, jako včetně infekcí, malignit a dalších chronických zánětlivých onemocnění včetně autoinflamatorních nemocí, jako jsou familiární středomořská horečka (FMF) a deficit mevalonátkinázy (MKD).

Jaká vyšetření jsou třeba?

- a) Krevní testy: Některá laboratorní vyšetření pomohou odlišit jiné syndromy, jako např. deficit mevalonátkinázy. Vyšetření jako sedimentace erytrocytů (FW), C-reaktivní protein (CRP), sérový amyloid A (SAA), kompletní krevní obraz a hladina fibrinogenu určí závažnost zánětu během ataky. Tyto testy jsou obvykle opakovány po ústupu projevů, aby se ověřil pokles k normálním hodnotám.
- b) Vyšetření moči: Ve vzorku moči je vyšetřena přítomnost bílkoviny a krve. Během ataky může být v moči přechodný nález, u pacientů s amyloidózou nález bílkoviny v moči (proteinurie) přetrvává i v klidovém období.
- c) Molekulárně genetická analýza genu TNFR I je prováděna ve specializovaných genetických laboratořích.

Jaká je léčba?

Dodnes neexistuje léčba, která by dovedla nemoci předejít nebo ji plně vyléčit. Nesteroidní antirevmatika pomáhají tlumit projevy během ataky. Vysoké dávky kortikosteroidů jsou často účinné, ale jejich trvalejší užívání vede k vážným vedlejším nežádoucím účinkům. Specifická blokáda TNF preparátem etanercept (fuzní molekula TNFR II s imunoglobulinem) se u některých pacientů ukázala jako účinná v prevenci atak horečky. Na druhou stranu podání monoklonální



Paediatric Rheumatology
InterNational Trials
Organisation



PREs paediatric
rheumatology
european
society

protilátky proti TNF bylo spojeno se vzplanutím nemoci. V nedávné době byl u některých pacientů s TRAPS referován příznivý účinek blokády interleukinu 1 (anakinra).

Jaké jsou vedlejší účinky léčby?

Záleží na použitém léku. Nesteroidní antirevmatika mohou způsobit bolesti hlavy, žaludeční vředy a poškodit ledviny. Kortikosteroidy a biologická léčba zvyšují vnímavost k infekcím. Kortikosteroidy mají při dlouhodobém podávání navíc řadu dalších vedlejších nežádoucích účinků.

Jak dlouho by měla léčba trvat?

Vzhledem k dosud nedostatečným zkušenostem s podáváním anti-TNF a anti-IL 1 léčby není jasné, zda by měla být podávána trvale nebo pouze v atace.

Jak je to s alternativními a doplňkovými léčebnými metodami?

O účinnosti takové léčby nejsou k dispozici publikované informace.

Jak dlouho bude nemoc trvat?

TRAPS je nemocí na celý život, i když s věkem se intenzita atak může snižovat a měnit se do více chronického, kolísavého obrazu. Bohužel tento vývoj není zárukou snížení rizika rozvoje amyloidózy.

Jaký je dlouhodobý vývoj TRAPS?

Nejhorší prognózy postihují pouze menšinu pacientů s vysokým rizikem sekundární amyloidózy. Je těžké stanovit toto riziko protože záleží na genetických a ekologických faktorech. Amyloidóza je vážnou komplikací a často vede k selhání ledvin.

V současné době nikdo neví, zda je možné se této komplikace vyvarovat.

Je možné se úplně vyléčit?

Ne, protože se jedná o vrozené onemocnění.

Jak může nemoc ovlivnit každodenní život dítěte a jeho rodiny?

Časté a/nebo dlouhotrvající ataky narušují normální rodinný život a mohou interferovat s profesním uplatněním pacienta nebo rodiče. Často dlouhé opoždění diagnózy vede k úzkosti rodičů a někdy i k nepřiměřeným léčebným opatřením.

Jak je to se školou?

Časté ataky obvykle komplikují školní docházku. S nasazením účinné léčby tento problém ustupuje. Učitelé by měli být informováni o nemoci dítěte a o tom, jaká opatření jsou vhodná, pokud ataka začne ve škole.

Jak je to se sporty?

Sportovní aktivity nejsou v zásadě omezeny, ale časté absence na zápasech a trénincích mohou negativně ovlivnit účast v závodně provozovaném sportu.

Jak je to s dietními opatřeními?



Pædiatric **R**heumatology
Inter**N**ational **T**rials
Organisation



PRe**S** paediatric
rheumatology
european
society

Nedoporučuje se žádná zvláštní dieta.

Může být průběh nemoci ovlivněn podnebím?

Ne, nemůže.

Může být dítě očkováno?

Ano, dítě může být a mělo by být očkováno, i když očkování může vyvolat ataku.

Jak je to s pohlavním životem, těhotenstvím a antikoncepcí?

Pacienti s TRAPS nejsou v sexuálních aktivitách omezeni a mohou mít vlastní děti. Musejí si ale uvědomit, že jejich dítě bude mít 50% pravděpodobnost, že také onemocní.