



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## PERIODICKÉ HOREČKY SOUVISEJÍCÍ S GENETICKOU ANOMÁLIÍ

### Obecný úvod

Nedávné pokroky ve výzkumu jasně ukázaly, že některé vzácné horečnaté nemoci jsou způsobeny genetickou anomálií. U mnoha z nich mohou členové rodiny trpět opakujícími se horečkami.

### Co znamená genetická anomálie?

Znamená to, že gen byl změněn poruchou nazývanou mutace. Tato mutace změní funkci genu, který dá tělu chybnou informaci a to má za následek onemocnění. V buňce každého člověka jsou dvě kopie každého genu. Jedna kopie je zděděna po matce a druhá je zděděna po otci. Mutace může být:

a) Přítomna u rodičů. Dědičnost je pak dvojího druhu:

-recesivní: to znamená, že oba rodiče jsou nositeli mutace pouze v jednom ze dvou genů. Nejsou tedy nemocní, protože k onemocnění dochází pouze pokud jsou poškozeny oba dva geny. Riziko zdědění nemoci od rodičů je v těchto případech 1 : 4.

-dominantní: to znamená, že jedna mutace postačí k rozvoji nemoci. V tomto případě jsou rodiče nemocní a riziko přenosu na dítě je 1 :2.

b) Nepřítomna u rodičů. Porucha nastane při početí dítěte. Nazývá se nová mutace ("mutace de novo"). Teoreticky neexistuje žádné riziko pro další dítě (ne větší než náhodné), ale potomci postiženého dítěte mají stejné riziko jako u dominantní mutace, například že jedno ze dvou dětí bude postiženo (viz. výše).

### Familiární středomořská horečka

(viz zvláštní kapitola)

Familiární hibernační horečka, TRAPS (periodický syndrom související s TNF receptorem)

### Co je to?

TRAPS jsou dominantně zděděné syndromy opakující se vysoké horečky trvající obvykle dva až tři týdny, doprovázené záživacími potížemi, bolestivými červenými kožními vyrážkami, bolestí svalů a otokem kolem očí. Tato nemoc byla nedávno rozpoznána a pochopena.

Průběh TRAPS je poměrně neškodný a časově omezený, nicméně u 14 % pacientů se rozvine vážné druhotné onemocnění ledvin označované jako amyloidóza (viz. hlavní projevy).

### O jak časté onemocnění se jedná?

TRAPS je považován za vzácné onemocnění s méně než 100 zjištěnými případy, nicméně jeho skutečný výskyt je v současné době neznámý. Postihuje stejným dílem chlapce i dívky, a zdá se, že se počátek onemocnění projevuje hlavně v pozdním dětském věku

nebo v počátku dospělosti. První případy byly popsány u pacientů s irsko-skotskými předky, avšak toto onemocnění bylo rozpoznáno u jiných populací: Francouzů, Italů, Separdických a Aškenáských židů, Arabů a Kabilianů z Magrevu.

Neprokázalo se, že roční období a klima ovlivňují průběh nemoci, která se projevuje nepředvídatelnými vzplanutími během života.

### **Jaké jsou příčiny tohoto onemocnění?**

TRAPS je způsoben zděděnou anomálií proteinu (takzvaného receptoru pro tumor nekrotizující faktor), což u pacienta vede ke zvýšení akutní zánětlivé odpovědi. Zánětlivý hormon nazývaný tumor nekrotizující faktor je nepřiměřeně aktivní, protože není kontrolován svým receptorem (TNFR). Ten ho za normálních podmínek váže a snižuje rozsah zánětlivé reakce.

Tato porucha vysvětluje pacientovy potíže: horečku, zimnici a bolest. Vzplanutí nemoci mohou být vyvolána infekcemi, zraněním nebo psychologickým stresem. Rozvoj amyloidózy záleží jak na intenzitě chronického zánětu, tak na genetických faktorech.

### **Je nemoc dědičná?**

TRAPS má dominantní dědičnost, což znamená, že více než jeden případ může být pozorován v jedné rodině, každou generací. Gen zodpovědný za TRAPS byl identifikován v chromozomu 12.

Mutace tohoto genu vede k abnormálnímu receptoru TNF. Dodnes bylo identifikováno 33 různých mutací uvnitř genu.

### **Proč moje dítě onemocnělo? Dá se nemoci předejít?**

Dítě zdědí tuto nemoc od jednoho ze svých rodičů, který je nositelem mutovaného genu receptoru TNF nebo dochází k mutaci „de novo“.

U člověka který je nositelem mutace se mohou (ale nemusí) projevit klinické projevy TRAPS. 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 s mrazením a intenzivní bolestí svalů zahrnující trup a horní končetiny. Typická vyrážka má červenou barvu a je bolestivá. U většiny pacientů se v začátku záchvatu objeví pocit hluboké křečovitě bolesti svalů, která se postupně zvyšuje a začne se přesouvat do dalších částí končetin (distální migrace) s následným objevením vyrážky. Bolest břicha s pocitem na zvracení a zvracení samotné jsou běžné. Zánět spojivek a / nebo otok okolí očí jsou pro TRAPS charakteristické, přestože tento příznak může být pozorován i u jiných nemocí, jako je například alergie.

Kromě těchto obvyklých projevů může TRAPS probíhat i v delších nebo kratších epizodách a být provázen bolestmi na hrudi, způsobenými zánětem pohrudnice nebo osrdečníku. Nejzávažnější komplikací TRAPS je amyloidóza, která se vyskytne v malém počtu případů. Projevuje se nálezem velkého množství bílkovin v moči, což má postupně za následek selhání ledvin.

### **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 ataky nemoci. Diagnóza je potvrzena pouze genetickou analýzou, která ukáže mutaci.

V diferenciální diagnóze jsou další onemocnění, projevující se opakovanou horečkou, zejména familiární středomořská horečka a hyper IgD syndromem (viz dále).

### **Jaká je léčba?**

Dodnes neexistuje léčba, která by dovedla nemoci předejít nebo ji plně vyléčit. Nespecifické protizánětlivé pomáhají tlumit projevy během ataky. Vysoké dávky kortikosteroidů jsou často účinné, ale jejich trvalejší užívání vede k vážným vedlejším nežádoucím účinkům. Specifická blokáda TNF se ukazuje jako účinná léčba pro některé pacienty, pokud je podána na začátku záchvatu nemoci.

### **Jak dlouho by měla léčba trvat?**

Trvání léčby je omezeno na dobu akutních projevů. Žádný lék nedovede předejít vzniku ataky.

### **Jak dlouho bude nemoc trvat?**

Pro přirozený průběh TRAPS je typické nepravidelné střídání akutních záchvatů s obdobími klidu v průběhu života.

### **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?**

Tato možnost je v současnosti neznámá, ale není vyloučena.

### **Syndrom periodické horečky spojené s mevalonátkinázou (Mevalonate kinase Associated Periodic fever Syndrome (MAPS) (také nazývaný hyper IgD syndrom, HIDS)**

#### **Co je to?**

Syndrom periodické horečky spojené s mevalonátkinázou (MAPS) je dědičné periodické horečnaté onemocnění. Pacienti trpí opakovanými záchvaty vysoké horečky, kožní vyrážkou, otokem lymfatických uzlin na krku, zvracením, bolestmi břicha a průjmem.

Nejvážnější formou MAPS je vzácná nemoc, vyskytující se už při narození, která je známá jako mevalonová acidurie.

Pacienti trpí těmito vážnými horečnatými záchvaty, poruchou růstu a vývoje a neurologickým postižením. Nejlehčí formou MAPS, která je zde projednávaná, je známá jako **Hyper IgD syndrom (HIDS)**. Tento název se vztahuje na výskyt vysoké hladiny proteinu, označovaného jako IgD, v krvi většiny postižených pacientů.

### **O jak časté onemocnění se jedná?**

MAPS je vzácné onemocnění. Asi 200 pacientů bylo popsáno celosvětově. Většina z nich má lehkou formu (HIDS). Tato forma je obvyklejší v západní Evropě, hlavně v Holandsku a ve Francii.

Jinak byla MAPS popsána u všech etnických skupin. Chlapci a dívky jsou postiženi stejným dílem. Příznaky se obvykle objeví v raném dětství, nejčastěji v prvním roce života.

### **Jaké jsou příčiny nemoci?**

MAPS je vrozená chyba metabolismu. Příčina MAPS je genetického původu. Postižený gen u MAPS se nazývá MVK a kóduje protein mevalonátkinázu (MVK), který je důležitým enzymem. Závažnost tohoto onemocnění má vztah k úrovni snížení aktivity tohoto enzymu důsledkem genetické odchylky. V lehké formě (HIDS) je aktivita enzymu 1-10% normálu.

MAPS je tzv. autinflatorní nemoc. Navzdory pokračujícímu výzkumu se přesně neví, jak snížení činnosti enzymu vede k horečce a celkovým zánětlivým projevům. Záchvaty horečky mohou přicházet samovolně nebo mohou být vyvolány emocionálním stresem, menšími infekcemi a často i očkováním. U žen postižených MAPS mohou být záchvaty spuštěny menstruačním cyklem. V těhotenství je příznaků obvykle méně.

### **Jedná se o dědičné onemocnění?**

Jako u většiny lidských genů, dvě kopie MVK jsou obsaženy v každé buňce těla. Jedna kopie je zděděna od matky, druhá kopie od otce. Periodická horečka nastane pouze když jsou poškozené oba geny MVK. Jedná se tedy o tzv. autozomálně recesivní dědičnost. Jak matka tak otec nesou jeden poškozený gen MVK. Protože mají také jednu normální kopii genu, jsou zdraví. Pár zdravých nositelů může přenést poškozené geny na své děti. Každé dítě narozené manželskému páru má 50% pravděpodobnost stát se zdravým nositelem a 25% pravděpodobnost onemocnět MAPS.

Pokud pacient nezvolí partnera, která nese poškozený gen, jeho děti budou zdravými nositeli. Pravděpodobnost, že oba partneři ponесou poškozený gen je vyšší pokud jsou pokrevními příbuznými.

### **Jedná se o nakažlivé onemocnění?**

MAPS není nakažlivý.

### **Jaké jsou hlavní příznaky?**

Záchvaty horečky trvající 3-7 dní se opakují každých 2-12 týdnů. Začnou náhle, často s pocitem zimnice s nachlazením, bílými nebo dokonce modrými konečky prstů a rtů a někdy s horečnatými záchvaty. Bolest hlavy, břicha, ztráta chuti k jídlu a únava jsou

běžné. Většina pacientů pociťuje nevolnost, může se objevit zvracení a / nebo průjem. Nejvýznamnějším znakem je otok mízních uzlin na krku (nebo na jiných částech těla). Vyskytují se také kožní vyrážky, bolestivé vředy v ústech a bolesti kloubů.

### **Je nemoc stejná u všech dětí?**

V závislosti na genetické odchylce může být onemocnění lehké (HIDS) nebo velmi vážné (mevalonová acidurie). U jedné rodiny se vážnost onemocnění může u postižených členů poněkud lišit.

### **Jak se nemoc diagnostikuje?**

Podezření na onemocnění vznikne na základě klinických projevů.

Přestože se označuje jako Hyper IgD syndrom, IgD může být normální, obzvláště u malých dětí.

Pro diagnózu může svědčit nález vyššího vylučování kyseliny mevalonové močí v době horečky. Aktivita vlastního enzymu se dá zjistit v krevních buňkách nebo ve vzorku kůže. Pro výzkumné účely může být provedena genetická analýza.

### **Jaký je význam testů?**

Laboratorní vyšetření ukazují zvýšení krevních ukazatelů zánětu (jako například sedimentace erytrocytů a C-reaktivní protein) v průběhu záchvatu. Hladiny IgD v krvi jsou často zvýšené, přestože mohou být v počátečním stádiu onemocnění normální.

### **Dá se nemoc léčit?**

MAPS nemůže být vyléčen, ale dá se léčit. Probíhá intenzivní výzkum pro nalezení bezpečné a účinné terapie.

### **Jaká je léčba?**

Některým pacientům pomohou nesteroidní antirevmatika nebo kortikosteroidy (prednizon). Účinek TNF blokátorů a látek snižujících hladinu cholesterolu (simvastatin) je ve stadiu zkoušení.

### **Jak dlouho bude nemoc trvat?**

MAPS je celoživotním onemocněním.

### **Jaké jsou dlouhodobé výhledy (prognóza) této nemoci?**

U řady pacientů má HIDS s přibývajícím věkem tendenci k lehčímu průběhu. U některých se projeví artritida, ale ani v takovém případě HIDS nevede k trvalému poškození.

### **Chronický Infantilní Neurologický, kožní (Cutaneous) a kloubní (Articular) Syndrom (CINCA) a příbuzné stavy**

#### **Co je to?**

CINCA syndrom, také nazývaný NOMID (Neonatal Onset Multisystem Disorder), je vzácné dědičné zánětlivé onemocnění, charakterizované opakujícími se epizodami horečky, kožní vyrážkou a dalšími projevy, které obvykle začínají již v novorozeneckém

období. Dalšími projevy je chronický zánět mozkových blan a charakteristické postižení kloubů.

Dvě další nemoci, které jsou často rozpoznány v pozdějším věku, se označují jako Muckle-Wellsův Syndrom (MWS) a rodinná (Familial) chladová (Cold) kopřivka (Urticaria). Jejich genetická příčina spočívá ve stejném genu.

### **O jak běžné onemocnění se jedná?**

CINCA je velmi vzácné onemocnění. Na celém světě bylo dosud popsáno méně než sto případů v populacích různého etnického původu (běloši, černoši, Asiaté). Roční období nemají na vznik nemoci vliv.

### **Jaké jsou příčiny této nemoci?**

Příčina syndromu CINCA vrozená. Asi u poloviny případů je nalezena mutace genu označovaného jako CIAS1 na prvním chromozomu. Obsahuje genetickou informaci pro protein nazývaný kryopyrin. Geneticky změněný gén je zodpovědný za narušení zánětlivé odpovědi organismu. Přesný mechanismus této poruchy však není dosud objasněn. Faktory vyvolávající vzplanutí projevů CINCA nebyly nalezeny.

### **Jedná se o dědičné onemocnění?**

Syndrom CINCA se často vyskytuje jen u jednoho člena rodiny. Důvodem je fakt, že k poškození genu (mutaci) dochází až při početí dítěte. V takovém případě rodiče nejsou nositeli mutace a riziko narození dalšího takto nemocného dítěte není zvýšené. Naopak pacient s CINCA syndromem nese 50% riziko přenosu nemoci na potomstvo. S podobným rizikem je třeba počítat i když mutace nebyla identifikována.

### **Proč moje dítě onemocnělo? Dá se nemoci předcházet?**

Protože je CINCA vrozené onemocnění, dítě narozené s tímto syndromem bude nemocné celý život. Pokud rodiče postiženého dítěte chtějí další dítě je vhodné vyhledat genetickou poradnu. Prenatální vyšetření plodu má význam pouze v případech, kdy je mutace odhalena u rodiče. Ultrazvukové vyšetření plodu nedokáže tento syndrom identifikovat.

### **Jedná se o nakažlivé onemocnění?**

CINCA syndrom není nakažlivý.

### **Jaké jsou hlavní příznaky?**

Polovina dětí s CINCA syndromem se narodí nedonošená. Často se zdá, že mají infekci, ale mikroorganismus není nalezen. Počátečním příznakem je kožní vyrážka podobná kopřivce. Její intenzita v průběhu dne kolísá. Může dojít k postižení kloubů s bolestivým otokem, které někdy ustoupí, jindy má protrahovaný průběh s rozvojem deformit kloubů. Chronické bolesti hlavy jsou důsledkem chronického zánětu mozkových blan a zvýšeného nitrolebního tlaku. Velikost lebky může být mírně zvětšena. U některých dětí dochází k opožděnému uzavření přední fontanely. Časem se objeví postižení očí s otokem papily zrakového nervu na očním pozadí a zhoršením zraku. Může se rozvinout centrální hluchota různého stupně. Obvykle dochází k rozvoji vývojového opoždění. U starších dětí vypadají ruce krátké a silné a může dojít k zesílení konečků prstů na rukou a nohou.

### **Je nemoc stejná u všech dětí?**

Ne, nemoc se liší od mírné formy a velmi vážnému postižení. Asi u 10% nemocných se neobjeví zánět mozkových blan. Méně než 50% má závažnější kloubní postižení.

### **Jak se nemoc diagnostikuje?**

Podezření na CINCA syndrom vzniká na základě klinického obrazu, diagnóza je potvrzena genetickou analýzou asi u poloviny pacientů. V ostatních případech se pravděpodobně jedná o jiné, dosud neznámé genetické anomálie.

### **Dá se nemoc léčit / vyléčit?**

CINCA se nedá vyléčit. Neexistuje žádná preventivní léčba zamezující atakám zhoršení. Léčba projevů nemoci pomůže zmírnit zánět a bolest. Nedávný výzkum objevil novou zajímavou látku, jejíž použitelnost v léčbě je předmětem zkoumání.

### **Jaká je léčba?**

Používají se nesteroidní protizánětlivé látky, kortikosteroidy, látky pro utišení bolesti (viz zvláštní kapitola). Neexistuje žádná cílená léčba. Použití léků charakteru anti-TNF přineslo kontroverzní výsledky.

Fyzikální léčba (rehabilitace) má velký význam, zejména při kloubním postižení. Mohou se uplatnit protetické pomůcky jako dlahy a chodítka. Při poruše sluchu lze použít u starších dětí sluchadla. V některých případech postižení cí mže pomoci operace čoček. Ortopedická chirurgie může pomoci v řešení kloubních deformit.

### **Jak dlouho bude nemoc trvat?**

CINCA je celoživotní problém.

### **Jaké jsou dlouhodobé výhledy (prognóza) nemoci?**

U dětí se syndromem CINCA je často porušen růst. Funkční prognóza záleží hlavně na stupni kloubního postižení. Dlouhodobá prognóza také závisí na závažnosti chronického zánětu mozkových blan.

### **Muckle-Wellsův syndrom (MWS) a rodinná chladová kopřivka (FCU)**

Dvě další nemoci, MWS a FCU, popsané častěji u dětí než u dospělých, souvisejí s mutacemi nacházejícími se ve stejném jednom genu jako u CINCA syndromu. Přesto asi v polovině případů není tomto genu nalezena. Asi 10 laboratoří v Evropě a v Severní Americe pracuje na analýze možných příčin těchto chorob.

U FCU jsou projevy vyvolány vystavením chladu. Naopak rodinný výskyt je pozorován častěji u MWS.

### **OPAKOVANÉ HOREČKY BEZ ZNÁMÉ GENETICKÉ ANOMÁLIE**

Periodická horečka (Fever) s Aftozní stomatitidou, zánětem nosohltanu (Pharyngitis) a mízních uzlin (Adenitis) (PFAPA)

### **Co je to?**

Toto onemocnění je charakterizováno opakovanými záchvaty horečky s projevy obsaženými v jeho názvu. Začíná nečastěji u dětí v ranném věku (2-4 roky). Má protražovaný průběh, ale má tendenci časem se zlepšovat. Toto onemocnění bylo poprvé rozpoznáno v roce 1987 a označeno jako Marschalův syndrom.

### **O jak časté onemocnění se jedná?**

Četnost onemocnění PFAPA není dosud známa, ale zdá se být častější, než se předpokládá.

### **Jaké jsou příčiny nemoci?**

Přesná příčina není známa. V obdobích horečky je aktivován imunitní systém. To vede k zánětlivé reakci spojenou, při níž se kromě horečky objeví zánět nosohltanu a afty v ústech se zvětšením krčních uzlin. Tento stav má časově omezený průběh se spontánním odezněním. V různě dlouhém období mezi atakami je dítě zdravo. Infekční vyvolavatel není prokázán.

### **Jedná se o dědičné onemocnění?**

Výjimečně byly popsány rodinné případy, ale žádná genetická příčina zatím nebyla nalezena.

### **Je to nakažlivá nemoc?**

Tuto nemoc nelze přenést z osoby na osobu a není tedy nakažlivá.

### **Jaké jsou hlavní projevy?**

Hlavním příznakem je opakovaná horečka doprovázená bolestí v krku, ústními vředy a / nebo zvětšenými krčními lymfatickými uzlinami. Horečnaté ataky začnou náhle a trvají několik dní, obvykle 3 až 6 dní. Během nich vypadá dítě velmi nemocně a stěžuje si alespoň na jeden ze tří výše uvedených příznaků. Tyto ataky se opakují vždy po několika týdnech. Mezi těmito příhodami je dítě zcela vpořádku. Nemoc neovlivňuje vývoj dítěte a nemá dlouhodobé následky.

### **Je tato nemoc stejná u každého dítěte?**

Hlavní znaky popsané výše se vyskytují u všech postižených dětí. Nicméně některé děti mohou mít lehčí formu nemoci nebo vykazují další příznaky jako například: pocit neklidu, bolest kloubu, bolest břicha, bolest hlavy, zvracení, průjem nebo kašel.

### **Jak se nemoc diagnostikuje?**

Pro diagnózu PFAPA neexistují žádná cílená vyšetření. Nemoc je diagnostikována na základě klinických projevů. Je třeba vyloučit jiná onemocnění, která se mohou projevovat podobně.

### **Jaká je léčba?**

Neexistuje léčba, která by nemoc spolehlivě zastavila. Cílem léčby je kontrola příznaků během horečnatých atak. Pokud odpověď na podávání běžných léků proti horečce a bolesti (nesperoidní antirevmatika, antipyretika, např. paracetamol) není dostatečná může

se zkusit jednorázová dávka kortikosteroidu (prednisonu) na začátku ataky. Často tak dojde ke zmírnění projevů a zkrácení trvání ataky, intervaly mezi záchvaty se však mohou zkracovat. U některých dětí pomůže vytržení krčních mandlí.

**Jaké jsou dlouhodobé vyhlídky (prognóza) nemoci?**

Nemoc může trvat řadu let. Časem se intervaly mezi horečnatými atakami prodlužují a nakonec spontánně vymizí. Přes dlouhodobé trvání nemoci nedochází k rozvoji poškození orgánů a tím pádem ani k trvalým následkům.