

bol objavený v roku 1997. Gén MEFV je lokalizovaný na 16. chromozóme a kóduje bielkovinu nazývanú pyrín.marenostrín, ktorá je exprimovaná najmä v neutrofiloch, eozinofiloch, monocytoch a dendritových bunkách. Typickými prejavmi FMF sú opakujúce sa ataky febrilit a sérozitíd. Jeden atak trvá od niekoľkých hodín do niekoľkých dní a medzi atakmi je pacient asymptomatický. Väčšina pacientov máva bolesti brucha, ktoré sú spôsobené sterilnou peritonitídou a patria medzi kľúčové príznaky FMF. Druhým typickým prejavom je bolesť na hrudníku viazaná na jednostrannú pleuritídu alebo perikarditídu (3). Vyskytuje sa aj zápalové postihnutie kĺbov a exantém na koži (pripomínajúci erysipelas a lokalizovaný na dolných končatinách, obvykle perimaleolárne). Akútny atak sa spája so vzostupom koncentrácie reaktantov akútneho zápalu, pričom aj medzi atakmi môže pretrvávajúť subklinický zápal s nadprodukciou amyloidu A (29). Pred vznikom ataku sa objavujú prodrómy zahŕňajúce diskomfort v neskôr postihnutej časti tela, zvýšenú iritabilitu, závrate, zmeny chuti do jedla, zmeny zmyslového vnímania a akcentáciu celotelovej únavy. Historicky diagnózu pomáhali potvrdiť tzv. Tel Hashomer kritériá, uvedené v tab. 2 (30). Pre krajiny Európy s nízkym výskytom FMF nie sú však tieto kritériá dostatočne senzitivne a praktickejšie sa javia byť kritériá EuroFever registra (Tab. 3). Najväčšie ohrozenie pre pacienta, najmä neliečeného, predstavuje rozvoj amyloidózy. Liekom prvej voľby je kolchicín v dávke 1–2,4 mg denne. Pri rezistencii na kolchicín alebo jeho nedostatočnej účinnosti je ďalším terapeutickým krokom blokáda IL1 $\beta$  (napr. kanakinumab – monoklonová protilátka proti IL1 $\beta$ , anakinra – antagonist receptoru pre IL1, riloncept – fúzny receptorový proteín proti IL1 $\beta$ ). Prehľad charakteristík biologík proti IL1 $\beta$  je uvedený v Tab. 4 (31). Zo všetkých uvedených molekúl má len kanakinumab v SPC uvádzanú indikáciu na liečbu FMF.

## TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome)

Periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome – TRAPS) sa pôvodne označoval ako Familial Hibernian Fever. Môže sa prejavovať v ktoromkoľvek veku, ale väčšina pacientov má príznaky od detstva. Ataky sú v porovnaní s FMF dlhšie a dlhšie býva aj bezpríznakové obdobie medzi nimi – môže trvať aj niekoľko mesiacov. Typický atak sa prejavuje horúčkou, sťahovavým erytémom, opuchmi a zápalom kĺbov a svalov. Pridružujú sa sérozitídy (bolesti brucha), konjunktivitída a uveitída. Diagnóza sa stanovuje na základe typického klinického obrazu a môže sa doplniť dôkazom mutácie v TNFSR1A géne (12. chromozóm). Dedičnosť je autozómovo dominantná. Laboratórne nachádzame nešpecifické známky zápalovej reakcie – zvýšený C-reaktívny proteín, zrýchlenú sedimentáciu erytrocytov, miernu aktiváciu komplementu. Ataky TRAPS väčšinou dobre reagujú na kortikoidy podávané v dávke 1 mg/kg s rýchlou retrakciou počas ataku, kolchicín je neúčinný. Skúša sa blokáda IL1 $\beta$  a IL6. Zaujímavé je, že u niektorých pacientov s TRAPS prišlo po podaní infliximabu (monoklonová protilátka proti TNF) paradoxne k exacerbácii prejavov zápalu. Z uvedeného dôvodu sa infliximab v tejto indikácii nemá používať (3). Najzávažnejšou komplikáciou je opäť rozvoj amyloidózy, ktorá sa vyskytuje až u 10 % pacientov (32).

## Hyper IgD syndróm, deficiencia mevalonátkinázy

Hyper IgD syndróm (HIDS) je autozómovo recesívne ochorenie. Opísaný bol v roku 1984 u 6 pacientov s holandským pôvodom, ktorí mali opakované ataky horúčky neznámeho pôvodu a vysokú koncentráciu IgD. Preto ochorenie dostalo názov hyper IgD syndróm alebo Holandská horúčka (3). Gén MVK (mevalonátkináza) bol objavený v roku 1999. Mutácia uvedeného génu, ktorý je lokalizovaný na 12. chromozóme, je zodpovedná

**Tab. 3.** Eurofever klinické diagnostické.klasifikačné kritériá\*

FMF		HIDS.MKD		CAPS		TRAPS	
prítomné	S	prítomné	S	prítomné	S	prítomné	S
trvanie epizódy < 2 dni	9	vek pri vzniku ochorenia < 2 roky	10	urtikariálny výsev	25	periorbitálny edém	27
bolesť na hrudníku	13	aftózna stomatitída	11	senzori-neurálna strata sluchu	25	trvanie epizódy > 6 dní	19
bolesť brucha	9	generalizovaná LAP alebo splenomegália	8	konjunktivitída	10	migrujúci raš***	18
východostredomorská etnicita**	22	bolestivosť LU	13			myalgie	6
severostredomorská etnicita**	7	hnačka (občas, často)	20			postihnutie príbuzných	7
		hnačka (vždy)	37				
chýba		chýba		chýba		chýba	
aftózna stomatitída	9	bolesť na hrudníku	11	exsudatívna faryngitída	25	vracanie	14
urtikariálny raš	15			bolesť brucha	15	aftózna stomatitída	15
zväčšenie krčných LU	10						
trvanie epizódy > 6 dní	13						
cut-off	≥ 60	cut-off	≥ 42	cut-off	≥ 52	cut-off	≥ 43

CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, FMF – Familial Mediterranean Fever, HIDS – Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome, LAP – lymfadenopatia, LU – lymfatická uzlina, MKD – Mevalonate Kinase Deficiency, S – skóre, TRAPS – TNF-Receptor Associated Periodic Syndrome

\*klinické príznaky hodnotiť počas typického ataku (vylúčiť interkurentnú infekciu a iné komorbidity)

\*\*východné Stredomorie: Turci, Arméni, non-aškenázski Židia, severné Stredomorie: Taliani, Španieli, Gréci

\*\*\*centrifúgálna migrácia