

správania sa“ ochorenia a uniformite jednotlivých záchvatov. Stanovenie diagnózy nám uľahčuje použitie validovaných klinických kritérií pre jednotlivé ochorenia – diagnostické kritériá najčastejších ochorení podľa Eurofever sú uvedené v Tab. 3 (40). Nápomocné môže byť aj terapeutické použitie glukokortikoidov, kolchicínu alebo blokády IL1 (väčšinou anakinra pre krátky biologický polčas) počas akútneho vzplanutia. Genetické testovanie slúži na potvrdenie supponovanej diagnózy alebo pre prípad diagnostických rozpakov. Interpretácia výsledkov genetickej analýzy však môže byť niekedy problematická. Nasmerovať k podozreniu na autoinflatčné ochorenie by nás mala periodicita a trvanie horúčok, etnický pôvod pacienta alebo jeho rodinných príslušníkov, výskyt podobných symptómov alebo ochorenia v rodine a súčasne prítomnosť typických klinických črt ochorenia. Výskyt FMF a PFAPA je relatívne častý, ostatné ochorenia radíme k raritným. Napr. prevalencia CAPS bola vo Francúzsku vypočítaná na 1 : 360000 (41). Naproti tomu nosičstvo mutácií asociovaných s FMF v populácii Arménov, Turkov a aškenázskych Židov prevyšuje 10 % populácie. V roku 2010 boli publikové dáta o výskyte autoinflatčných ochorení v regióne strednej a východnej Európy u pediatrických pacientov pochádzajúcich zo 16 krajín daného regiónu. Najčastejšie sa vyskytujúcim autoinflatčným ochorením bola Stredomorská horúčka s výskytom 1.465.000 detí vo veku 0–19 rokov (42). Z hľadiska prognózy pacienta je potrebné čo najčastejšie stanovenie diagnózy. Aj keď v ostatných rokoch, kedy sa poznatky a povedomie o tejto skupine ochorení výrazne zlepšili, sa skraca aj doba stanovenia diagnózy, stále je priemerná doba od prvých príznakov ku stanoveniu diagnózy 1–2 roky (43). V krajinách s nízkym výskytom FMF je však diagnostický posun oveľa vyšší. Sekundárna amyloidóza postihuje predovšetkým obličky. Fibrily AA amyloidu sa vytvárajú z proteínu akútnej fázy – sérového amyloidu A. Ten je syntetizovaný pečňou pod regulačným vplyvom IL1 β , IL6 a TNF α . V priebehu zápalu jeho koncentrácie môžu stúpnuť tisícnásobne. Amyloidóza orgánov sa vyvíja väčšinou po viac ako 20 rokov trvania autoinflatčného procesu. Pred zavedením kolchicínu do liečby až 60 % pacientov s FMF zomieralo na zlyhanie obličiek spôsobené amyloidózou.

Autoinflatčné ochorenie v praxi – prezentácia kazuistického prípadu

Na záver uvádzame kazuistiku pacientky z Imunologicko-alerologickej ambulancie V. internej kliniky LF UK a UN Bratislava. V čase prvého vyšetrenia išlo o 38-ročnú pacientku bez interného predchordia, ktorá bola pôvodne vyšetrovaná na internej klinike pre bolesti brucha vznikajúce bez jednoznačného spúšťača a bez jednoznačných súvislostí. Súčasne sa jej na koži celého tela tvorili žihľavky. Bolesti brucha trvali vždy niekoľko hodín a výsev žihľaviek zmizol do 12 hod. Zvýšenú teplotu nemávala. Rozborom anamnézy sme zistili, že v úvode mala aj bolesti chrbta, pre ktoré navštívila neurológa s negatívnym nálezom a že žihľavky niekedy vznikali v súvislosti s pôsobením tlaku (úzke nohavice, masáž, nesenie tašky na ramene). Pacientka absolvovala kompletnú diferenciálnu diagnostiku – podstúpila široké spektrum zobrazovacích, endoskopických a laboratórnych vyšetrení, avšak jednoznačné stanovisko k diagnóze nebolo možné zaujať, príčina žihľavky zostala neobjasnená. Prechodne bola supponovaná diagnóza chronickej spontánnej urtikárie v kombinácii s CINDU (tlak). Pri ďalšom sledovaní sa ataky bolesti brucha opakovali v zhruba 10-30-dňových intervaloch. Pri jednom ataku bola v dutine brušnej zachytená voľná tekutina (CT, USG), niektoré ataky boli

spojené s miernym zvýšením CRP a leukocytózou. Najvyššia zaznamenaná hodnota CRP bola 16,26 mg/l a leukocytóza nepresiahla $14 \times 10^9/l$. Pri treťom ataku potiaži sme vyslovili podozrenie na autoinflatčné ochorenie. Periodicita príznakov nebola úplne jednoznačná, zápalová aktivita v sére nie vždy sprevádzala vzplanutie ochorenia a doplnená analýza najčastejších mutácií v géne MEFV bola negatívna. Postupom času sa začali objavovať bolesti kĺbov s vonkajšími znakmi artritídy (kolená, členky, lakty, zápästia). Prejavy peritonitídy s opakovanou verifikovanou prítomnosťou voľnej tekutiny v dutine brušnej sa objavovali v intervale 4–12 týždňov, bolesti brucha trvali asi 4 dni, vyžadovali si podávanie infúznej spazmoanalgetickej liečby. Väčšinou do týždňa prišlo k spontánnej resorpcii tekutiny z dutiny brušnej. Horúčku nemala nikdy, subfebrilita občas pri vzplanutí. Napriek tomu, že genetická analýza mutácií v MEFV bola negatívna, klinický fenotyp umožňoval vysloviť podozrenie na stredomorskú horúčku a preto sme iniciovali liečbu kolchicínom. Ten však nevedel ku kontrole symptómov a pacientka ho zle tolerovala. S odstupom času sme obdržali výsledok analýzy génu NLRP3, pri ktorej sa zachytil variant c.598G>A (p. Val200Met) v heterozygotnom stave. Interpretácia tohto výsledku bola rozporuplná – podľa Shinara et al (2012) (44) ide o variant s nejasným klinickým efektom, podľa prediktívneho algoritmu Mutation tester je to potenciálne kauzálna mutácia a podľa prediktívneho algoritmu Polyphen2 benígny polymorfizmus. Pre intoleranciu kolchicínu (denné bolesti hlavy nereagujúce na analgetiká) sme tento vysadili a začali sme podávať anakinru. Liečba bola iniciovaná počas akútneho ataku peritonitídy a výrazne skrátila jej trvanie aj intenzitu príznakov. Po 11 dňoch dennej aplikácie sa však v miestach všetkých predošlých podaní anakinry začali objavovať lokálne reakcie – opuch, svrbenie, začervenanie. Nežiadúce reakcie boli zvládnuté lokálnou liečbou kortikoidmi a celkovo podávanými antihistaminikami. Vo februári roku 2018 sme pacientke podali prvú injekciu kanakinumabu. Pri titrovaní dávky sme sa riadili SPC a odporúčaniami pre liečbu CAPS, ktorý sa spája s mutáciami v NLRP3 géne. Pri dávke 300 mg kanakinumabu podávaného každých 8 týždňov je aktuálne pacientka 8 mesiacov bez ataku peritonitídy, bez artritídy a bez kožných prejavov. Vymizli dokonca aj prejavy tlakom podmienenej žihľavky. Prekonala jednu infekciu horných dýchacích ciest, ktorú však zvládla bez potreby antibiotík len režimovými opatreniami a jednu sinusitídu liečenú empiricky perorálnym klaritromycínom. Liečbu zatiaľ toleruje bez nežiadúcich účinkov. Svoju kvalitu života hodnotí ako výrazne zlepšenú, začala sa zapájať do bežných aktivít, športuje, zvýšila sa hmotnosť. Pretrvávajúca zvýšená unaviteľnosť a zvýšená potreba spánku.

Išlo o jedného z prvých pacientov s autoinflatčným ochorením na našej ambulancii. Na diagnózu sme mysleli relatívne skoro, avšak kontrolu nad ochorením sme dosiahli až asi 3 roky po prvých príznakoch a to aplikáciou kanakinumabu. Z hľadiska stanovenia presnej diagnózy stále uvažujeme nad FMF bez potvrdennej mutácie a tzv. variantným typom CAPS (konzultácia so zahraničným pracoviskom – prof. Hoffman). K diagnóze CAPS sa prikláňame aj po zhodnotení Eurofever kritérií. Rovnako nie je vylúčené, že ide o formu „prekryvného syndrómu“. V každom prípade sa blokáda IL1 β ukázala ako mimoriadne účinná terapeutická modalita.

Záver

Na autoinflatčné ochorenie je potrebné myslieť u pacienta, ktorý má rekurentné epizódy zápalovej reakcie (často trvajúce mesiace