

Prolongovaná horúčka a horúčka neznámeho pôvodu u detí

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Horúčka nie je choroba, iba jeden z jej nešpecifických príznakov. Úlohou lekára je popri správne indikovanej antipyretickej liečbe rýchlo zistiť, a podľa možnosti terapeuticky ovplyvniť, základnú príčinu horúčky. Sú však situácie, kedy napriek intenzívnemu iníciaľnemu vyšetreniu zostáva príčina horúčky nepoznaná, a lekár je postavený pred diferenciálno-diagnostický problém, ktorý je známy ako horúčka neznámeho pôvodu („fever of unknown origin“, FOU). V diferenciálnej diagnostike opakujúcich sa febrilných stavov treba po vylúčení ostatných príčin myslieť aj na syndrómy periodických horúčok.

Kľúčové slová: horúčka, horúčka neznámeho pôvodu, deti.

Prolonged fever and fever of unknown origin in children

Fever is not a separate disease, it is a non-specific manifestation of many diseases states. In addition to prescribing effective antipyretic treatment, an important task for the pediatrician is instantly reveal the nature of the basic pathological process and suggest its proper therapy, if available. In certain cases however, the basic cause of the condition may remain for longer time unrevealed even despite a widespread initial evaluation, and the physician has to solve a differential-diagnostic problem, known as fever of unknown origin (FUO). During the diagnostic workup of recurring fevers, the periodic fever syndromes should be also considered.

Key words: fever, fever and unknown origin, children.

Pediatr. prax, 2009; 1: 32 – 35

Úvod

Horúčka je komplexná reakcia, ktorá smeruje k zvýšeniu potenciálu jedinca na prežitie. Pri vyššej teplote sa zvyšujú mnohé aktivity buniek imunitného systému, a tým aj celková obranná kapacita organizmu, a súčasne sa zhoršujú podmienky pre rast a rozmnožovanie väčšiny patogénnych mikroorganizmov. Na druhej strane, ak však teplota dosiahne hranicu 38,5 °C a najmä ak prekročí 40 °C, je potrebné ju znížiť. Výrazne zvýšená telesná teplota už pôsobí na organizmus nepriaznivo, najmä zvýšenou záťažou na srdce a celý obehový systém, čo sa prejaví nedostatočným prekrvením periférnych častí končatín, ktoré sú bledé a paradoxne studené. Ak sa telesná teplota zvýši nad 42 °C hrozí vznik ireverzibilných zmien v mozgu.

Klinický obraz a komplikácie horúčky

Vzostup teploty môže byť nešpecifickým prejavom závažnej choroby. Najvyššie riziko závažného, fulminantného priebehu základného ochorenia majú febrilné deti s toxickým vzhľadom (letargia, porucha periférnej perfúzie, hypo- či hyperventilácia, cyanóza, odmietanie pitia, známky dehydratácie, krvácaivé kožné prejavy, meningizmus).

K zvláštnostiam priebehu horúčky u dočiat a batoliat patrí výskyt špecifických, vekovo viazaných komplikácií (*dehydratácia, febrilné krčce*):

Zvýšené riziko **dehydratácie** je dôsledkom väčšieho telesného povrchu a vyššieho podielu

extracelulárnej tekutiny na objeme telesnej vody v tejto vekovej skupine detí. Prehľbujúca sa dehydratácia znižuje perfúziu kožu a podieľa sa na udržiavaní zvýšenej telesnej teploty. V závažnejších prípadoch môže dôjsť až k fatálnemu rozvratu vnútorného prostredia dieťaťa.

Ďalšou špecifickou komplikáciou horúčky v detskom veku sú **febrilné krčce**. Manifestujú sa takmer výlučne vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov, s maximom výskytu medzi 12. – 18. mesiacom života. Simplexné febrilné krčce majú generalizovaný, tonicko-klonický charakter s trvaním do 15 minút (pri výskyte v sériách do 30 minút). Nezanechávajú pozáchvatový neurologický deficit a nemajú špecifický EEG korelát, na rozdiel od prolongovaných a/alebo fokálnych krčcov, ktoré sa označujú termínom komplexné. Rekurenciou sú ohrozené najmä deti s pozitívnou rodinnou anamnézou, u ktorých sa krčce

vyskytli už v dojčenskom veku, mali komplexný charakter a manifestovali sa rýchlo, zvyčajne už pri telesnej teplote do 39 °C (13).

Liečba horúčky

Všeobecné opatrenia. Pokoj na posteli a voľný vzdušný odev, ktorý umožní odvádzanie tepla z kože sálaním a potením, prispievajú k zlepšeniu celkovej pohody dieťaťa. Dôležité je zabrániť rozvoju dehydratácie, katabolizmu a acidózy podávaním dostatočného príjmu tekutín a energie, prednostne vo forme sacharidov. Bez primeranej hydratácie organizmu by boli snahy o zníženie teploty neúčinné a opakované podávanie antipyretík by bolo nebezpečné! Uprednostňuje sa ovocný čaj, riedené ovocné šťavy a u detí nad 2 roky neperlivé stolové minerály izbovej teploty. Príjem adekvátneho množstva tekutín a energie často komplikuje

Tabuľka 1. Farmakoterapia horúčky

	paracetamol	ibuprofen	metimizol	kyselina acetysalicylová
Dávka	10 – 15 mg/kg	5 – 10 mg/kg	10 mg/kg	10 – 15 mg/kg
Interval	4x denne	4x denne		6x denne
Maximálna dávka	50 mg/deň	40 mg/deň		60 – 80 mg/kg/deň
Maximálny účinok	Za 0,5 – 2 hodiny	Za 1 – 2 hodiny	po 30 min.	za 0,5 – 2 hodiny
Metabolizmus	pečeň	obličky		
Vedľajšie účinky	+	+++	+++	++
Kontraindikácia	–	< 6 mesiacov	< 3 mesiace	< 12 rokov

negativistický prístup chorého dieťaťa, a preto je prvoradou úlohou lekára presvedčiť rodičov o význame primeranej hydratácie. Ak sa nedarí udržať adekvátnu hydratáciu prirodzeným príjmom tekutín, môže sa prísť k podávaniu rehydratačných roztokov nazogastrickou sondou alebo infúziou.

Farmakoterapia. Telesná teplota sa odporúča znižovať ak dosiahne hranicu 38,5 °C a najmä ak prekročí 40 °C. Nejde však o zrážanie teploty za každú cenu na normálnu hodnotu, stačí ak sa ju podarí udržiavať na hodnotách pod 38,5 °C. Účinok bežne používaných antipyretík spočíva v znížení koncentrácie cirkulujúcich pyrogénnych cytokínov inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy (COX). Lieky používané ako antipyretiká neinhibujú v rovnakej miere jednotlivé izoformy enzýmu. Odlišný účinok na konštitučnú izoformu (COX-1) resp. indukovateľnú izoformu, ktorá sa vyskytuje v mieste zápalu alebo poranenia tkaniva (COX-2) môže vysvetliť rozdiely ich antiflogistického a analgetického pôsobenia ako aj spektrum ich vedľajších účinkov (tabuľka 1).

Fyzikálne metódy. Pri neúspechu medikamentózneho liečby, alebo ak nie je priestor čakať na účinok lieku pri výstupe teplôt nad 39,5 °C, môže byť potrebná aplikácia aj fyzikálnych metód znižovania horúčky. K najbežnejšie používaným metódam patria studené obklady a zábaly, potieranie celého tela vlhkou tkaninou a vlažná sprcha. Pri zábaloch sa tkanina (uterák, plienka, plachta a pod.) namočí do vlažnej vody (cca 22 °C) a po dôkladnom vyžmýkaní sa obtočí okolo trupu (hrudník, brucho aj slabiny), prípadne stehien a ramien. Na zábal sa dáva len tenká suchá prikrývka. Dieťa sa nesmie veľmi prikrývať, inak by nebol dobrý odvod sálajúceho tepla. Zábal možno ponechať 10 minút a opakovať až do poklesu teplôt. Takto aplikované zábaly nemajú žiadne kontraindikácie, a možno ich dávať deťom chorým na akékoľvek horúčkové ochorenie. Alternatívne je možno dieťa krátko osprchovať vlažnou vodou a rýchlo osušiť, prikrýť len suchou plachtou (pozor na to, aby izbová teplota bola primeraná!). Treba však dodať, že tieto fyzikálne postupy neovplyvňujú primárne mechanizmy vzostupu telesnej teploty:

- 1) náhle ochladenie povrchu tela môže viesť ku vazokonstrikcii, zhoršeniu prekrvenia kože a paradoxne k zníženiu odvodu tepla,
- 2) rýchle povrchové ochladenie, ktoré je v rozpore s nastavenou hodnotou centrálného termostatu, aktivuje triaškovú termogénu a zvyšuje tvorbu tepla. Použitie ochladzovacích metód je kontraindikované pri na-

Tabuľka 2. Diagnostický prístup k febrilnému dieťaťu

Infekcia horných dýchacích ciest	Je veľmi častá, môže sa však vyskytovať aj súčasne s inou závažnou príčinou febrility
Zápal stredného ucha	Každé febrilné dieťa má byť vyšetrené otoskopicky!
Tonzilitída	Erytém alebo povlak na tonzilách
Stridor	Epiglinitída? Laryngitída? Tracheitída?
Pneumónia	Auskultačný nález môže byť negatívny (radiologická diagnóza)
Infekcia močových ciest	U každého febrilného dieťaťa treba vyšetriť moč!
Septikémia	Pri klinickom podozrení sa má neodkladne začať antibakteriálna liečba!
Meningitída, encefalitída	Letargia, slabosť, pozitívne meningeálne príznaky. U dojčiat môžu byť prítomné iba nešpecifické prejavy.
Osteomyelitída	Výrazne bolesti končatín, dieťa odmieta aktívne pohyby končatín
Periorbitálna celulitída	Opuch a začervenanie viečok
Vyrážky	Vírusový exantém? Meningokoková infekcia?
Bolesti brucha	Apendicitída? Invaginácia? Pyelonefritída?
Hnačky	Gastroenteritída? Ak je krv v stolici – šigela? Salmonela? Kampylobakter?
Kŕče	Febrilné kŕče? Meningitída? Encefalitída?
Iné	Dehydratácia, teplé prostredie, teplé oblečenie, dlhší pobyt na slnku
Prolongované horúčky	Bakteriálna infekcia (infekcia močových ciest, endokarditída, atď.)
	Iné infekcie (vírusové, plesňové, protozoárne)
	Kawasakiho choroba?
	Malígne ochorenie?
	Kolegenóza (napr. Stillova forma JCA, resp. SLE)
	Chronické ochorenia čreva
Recidivujúce horúčky	Syndróm hyper IgD? Stredozemská horúčka? PFAPA syndróm?

rušenej periférnej cirkulácii s centralizáciou obehu a periférnou vazokonstrikciou (4).

Vyšetrenie dieťaťa s horúčkou

Horúčka nie je choroba, iba jeden z jej nešpecifických príznakov. Úlohou lekára je popri správne indikovanej antipyretickej liečbe rýchlo zistiť, a podľa možnosti terapeuticky ovplyvniť, príčiny horúčky (tabuľka 2).

Laboratórne vyšetrenia sa indikujú tak, aby sa čo najrýchlejšie zistila príčina horúčky, rozlíšilo sa či ide o baktériovú alebo vírusovú infekciu a najmä, aby sa vyseletovala skupina febrilných detí, ktoré vyžadujú nemocničnú starostlivosť. Základný diagnostický algoritmus sa dá podľa dostupnosti výsledkov rozdeliť na:

- 1) vyšetrenia vykonávané priamo v pediatrickej ambulancii (CRP, FW, vyšetrenie moču papierikom, otoskopia),
- 2) rýchlo dostupné laboratórne vyšetrenia (röntgen pľúc, krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom leukocytov, močový sediment),
- 3) vyšetrenia vyžadujúce určitý časový interval (kvantitatívna bakteriúria, kultivácia stolice, výter z hrdla, hemokultúra).

Tieto základné laboratórne vyšetrenia zvyčajne postačujú na to, aby sa zistila príčina horúčky a začala sa adekvátna liečba, event.

sa rozhodlo, či febrilné dieťa treba odoslať na hospitalizáciu a podrobiť ho ďalšiemu diferenciálno-diagnostickému vyšetreniu (4).

Ak sa pacient z imunologického hľadiska nemôže považovať za kompetentného (napr. imunodeficit, chemoterapia a neutropénia) treba v prvom rade myslieť na nezvyklé infekcie tzv. oportúnnymi mikroorganizmami a môžu byť nevyhnutné aj opakované kultivačné vyšetrenia (dokonca aj punktátu kostnej drene).

Prolongovaná horúčka – horúčka neznámeho pôvodu

Sú však situácie, kedy napriek intenzívnemu iniciálnemu vyšetreniu zostáva príčina horúčky nepoznaná, a lekár je postavený pred diferenciálno-diagnostický problém, ktorý je známy ako horúčka neznámeho pôvodu („fever of unknown origin“, FUO). V internej medicíne sú horúčky neznámeho pôvodu definované ako opakované zvýšenie telesnej teploty nad 38,3 °C, ktoré pretrváva 3 týždne (alebo dlhšie), a napriek jeden týždeň trvajúcejmu intenzívnemu vyšetreniu jej príčina nie je objasnená (10). Pre detský vek sú tieto kritériá príliš prísne, u detí je vhodnejšie považovať za diferenciálno-diagnostický problém už horúčku s trvaním viac ako týždeň, ak anamnéza, fyzikálne vyšetrenie

a základné laboratórne testy nedokázali odhaliť príčinu zvýšených teplôt (2, 4). Diagnostické riešenie podobných problémov môže byť časovo aj technicky náročné, a zvyčajne sa uskutočňuje v spolupráci s ústavným pediatrickým zariadením s dostatočným technickým vybavením a skúseným personálom v danej oblasti.

Infekčné ochorenia

Až polovicu prípadov horúčok neznámeho pôvodu tvoria v detskom veku **infekčné ochorenia**. Asi v 50 % z nich ide o postihnutie dýchacích ciest, ale bežnou lokalizáciou infekcii sú aj močové cesty, CNS a kosti. Starostlivé pátranie po lokalizovaných infekciách (ako napr. abscesy) je dôležité a mnohokrát úspešné. Často pomáha poznanie nezvyklých manifestácií bežných ochorení. Do úvahy prichádzajú početné infekčné ochorenia so systémovou manifestáciou, vrátane **bakteriálnych** nákaz (*tuberkulóza a syfilis, najmä kongenitálny, choroba z mačacieho škrabnutia, enterálne nákazy ako Salmonella alebo Yersinia, brucelóza, Q-horúčka, leptospiróza a tularémia*), **vírusových** (*mononukleóza a cytomegalovírus*), **plesňových** (*histoplazmóza a coccidioidomykóza*) a **parazitárnych** (napr. *babesioza a toxoplazmóza*) infekcii. Pomáha poznanie, že mnohé systémové infekcie majú okrem horúčky aj ďalšie klinické prejavy, ako napr. exantém, adenopatia hepatosplenomegalia či pľúcne infiltráty.

Aj keď nezvyklé infekcie sú skôr zriedkavé, vzhľadom na rozmach turistiky sa treba už u dojíchat cielene pýtať na cestovateľskú anamnézu do krajín, kde je možná nákaza u nás nezvyčajnými prenosnými chorobami (*leishmanióza, malária, atď.*) (5).

Choroby spojivového tkaniva a ciev

Choroby spojivového tkaniva a ciev tvoria druhú najväčšiu kategóriu horúčok neznámeho pôvodu (8).

Systémová JRA sa zvyčajne manifestuje okrem prolongovanej horúčky aj adenopatiou, anémiou a neskôr aj artritídou. U niektorých pacientov sú prítomné horúčky už viac mesiacov pred manifestáciou ostatných príznakov ochorenia.

Kawasakihoro choroba má zvyčajne typické manifestácie (lymfadenopatia, exantém, postihnutie slizníc), avšak u mladších detí sa môžu tieto príznaky prejaviť iba parciálne alebo môžu byť prítomné iba kratšiu dobu. Včasná diagnóza je dôležitá, lebo rozvoj aneurizmy koronárnych ciev je možný aj u pacientov s minimálnymi fenotypovými prejavmi Kawasakiho choroby.

SLE sa príležitostne prejaví iba horúčkami, kým ostatné manifestácie sa pridružia postupne v priebehu ochorenia.

Reumatickú horúčku bez artritídy môže byť zložité rozpoznať až kým sa neprejaví kardiálne príznaky ochorenia.

Ďalšie vaskulitídy, ako **Wegenerova granulomatóza**, **Behcetova choroba** sú v detskom veku zriedkavé.

Malignity

U pacientov s prologovanou horúčkou prichádza do úvahy možnosť malignity. Najčastejšie sa horúčkami manifestujú lymfocytulárne neoplazmy (*leukémia alebo lymfóm*) a *neuroblastóm*. Na tieto diagnózy môžu poukázať zmeny krvného obrazu, adenopatia, hepatosplenomegalia a postihnutie kĺbov. O punkcii kostnej drene sa má uvažovať v každom prípade, ak sa zistí redukcia počtu elementov z jednej alebo viacerých bunkových línií v periférnom krvnom obraze.

Chronické zápalové ochorenia čriev

Chronické zápalové ochorenia čriev nie sú častou príčinou prolongovanej horúčky, avšak príležitostne môžu byť horúčky ich prvou a dominantnou manifestáciou. V takýchto prípadoch zvyčajne ide o *Crohnovu chorobu*, kým pre *ulceróznou kolitídu* je skôr typická symptomatológia svedčiaca pre rektálnu lokalizáciu procesu. K ďalším zjavným príznakom Crohnovej choroby patrí retardácia rastu, hnačka, perianálne postihnutie, paličkovité prsty, postihnutie kĺbov a kožné vyrážky.

Zriedkavé príčiny prolongovanej horúčky

Existujú aj iné, zriedkavé príčiny prolongovanej horúčky, ako napr. *ektodermálna dysplázia* s neschopnosťou dieťaťa potiť sa, *diabetes insipidus* (najmä nefrogénny) s periodickou dehydratáciou u novorodencov a dojíchat a tzv. *centrálne horúčky* u detí so závažným postihnutím CNS.

Akýkoľvek diferenciálno-diagnostický zoznam prolongovaných horúčok by zostal incompletný bez uvedenia tzv. **„pseudo-horúček“**. Deti s týmto problémom majú mnohopočetné obtiaže, majú zvýšené teploty doma, ale nikdy v ordinácii lekára alebo v nemocnici, často vynechávajú školskú dochádzku a majú „zraniteľnú“ osobnosť. Kritickým momentom pri ich vyšetrení je starostlivá a presná dokumentácia zmien telesnej teploty. V niektorých prípadoch môže byť taká „falošná horúčka“ jednou z manifestácií *Münchhausenovho syndrómu by proxy*.

Tabuľka 3. Kľúčové otázky pri vyšetrení pacienta s horúčkou neznámeho pôvodu

Naozaj ide o horúčku?
Aká je cestovateľská anamnéza?
Kontakt so zvieratami?
Lieky?
Porušenie celistvosti kože (insekty, kliešte, infekcia)?
Nezvyklé a nesprávne pripravené potraviny?
Začiatok a periodicita horúčky?
Chýbanie v škole?
Lokalizované bolesti?
Rodinná anamnéza?
Prehľad systémov (exantém, bolesti kĺbov, kašeľ, atď.)
Boli robené sérologické a mikrobiologické vyšetrenia?
Periférny krvný obraz a diferenciál?
Skríningové laboratórne testy?
Tuberkulínový kožný test?
Je fyzikálny nález normálny?

Periodické horúčky

V diferenciálnej diagnostike opakujúcich sa febrilných stavov sa má po vylúčení ostatných príčin uvažovať aj o *syndrómoch periodických horúčok*. Pri nich sa horúčky opakujú v priebehu dlhšieho časového úseku s predvídateľným priebehom, uniformným súborom sprevádzajúcich príznakov a často s rodinným výskytom. Väčšinou ide o tzv. „autoinflamačné stavy“ so zdanlivo bezpríčinnou aktiváciou akútnej fázy zápalového procesu bez rozhodujúcej účasti protilátok či špecifických T lymfocytov. Do tejto skupiny patrí okrem iného familiárna stredozemská horúčka, periodický syndróm spojený s receptorom pre TNF (TRAPS), syndróm hyperIgD (HIDS) a syndróm periodickej horúčky, aftóznej stomatitídy, faryngitídy a lymfadenitídy (syndróm PFAPA) (1, 6).

- **Familiárna stredozemská horúčka** s autózomovo-recesívnou dedičnosťou sa vyskytuje hlavne v stredozemskej (židovskej, arabskej, tureckej atď.) populácii. Zvyčajne sa manifestuje vo veku 4–5 rokov opakujúcimi sa atakami horúčky so serozitídou (peritonitída, pleuritída, atď.) a nemigrujúcou monoartikulárnou artritídou postihujúcou veľké kĺby. Atak behom 24–72 hodín spontánne doznieva. Neliečená choroba je spojená s vysokým rizikom amyloidózy. V terapii sa osvedčil kolchicín 1–2 mg/deň.
- **Periodický syndróm spojený s receptorom pre TNF** (TRAPS – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) alebo „familiárna írská horúčka“ (familial Hybernian fever) s autozómovo-recesívnou

dedičnosťou sa charakterizuje, okrem teplot opakujúcich sa v 13-dňových cykloch v priemere aj myalgiiu, artralgiu, bolesťami hlavy a brucha a tiež celou paletou kožných eflorescencií (12).

- Pri vyšetovaní periodických horúčok sa má vždy vylúčiť **cyklická neutropénia**, pri ktorej sú febrilné epizódy (zvyčajne so stomatitídou, faryngitídou a kožnými léziami typu furunklov) následkom cyklického kolísania aktivity myelopózy. Pri neutropenickej epizóde klesá počet neutrofilov pod 500 (súčasne dochádza ku recipročným zmenám počtu monocytov), môžu klesať aj počty trombocytov alebo retikulocytov.
- **HIDS – hyperIgD syndróm** je autozómovo-recesívne ochorenie spôsobené mutáciami génu mevalonátkinázy. Prvá febrilná epizóda sa často objavuje už v prvom roku života a epizódy s trvaním 3–7 dní sa opakujú každých 4–8 týždňov. Po manifestácii nešpecifických prodromálnych prejavov (bolesť hlavy, vertigo, únava), stúpa teplota až k 39°C a má kontinuálny charakter. Hlavným objektívnym príznakom je generalizovaná lymfadenopatia, môžu byť prítomné bolesti brucha, zvracanie a hnačky, artralgia alebo artritída veľkých kĺbov, makulopapulózny erytém, urtika alebo purpura (3). Pri laboratórnom vyšetrení sa zisťuje leukocytóza, neutrofilia a zvýšená sedimentácia. Najdôležitejším nálezom typickým pre tento syndróm je vzostup koncentrácie protilátok typu IgD v sére mini-

málne nad 100 mg/ml, hodnoty však bývajú vo väčšine prípadov násobne vyššie. Aj keď zvýšená hodnota sérového IgD je typickým markerom pre tento syndróm, vzostup IgD môže byť prítomný aj pri iných chorobných jednotkách, ako napr. pri: Hodgkinova choroba, sarkoidóza, tuberkulóza, aspergilóza, ataxia teleangiectatica, AIDS a tiež Marshallov syndróm (syndróm PFAPA) (14).

- Marshall v roku 1987 popísal nový syndróm periodickej horúčky, ktorý bol označený ako „**syndróm PFAPA**“ z počiatočných písmen jeho charakteristických prejavov („Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis“) (7). Syndróm je definovaný klinicky, a diagnóza sa určuje per exclusionem, na základe vylúčenia ostatných potenciálnych príčin prolongovanej a opakujúcej sa horúčky. Príčina nie je známa, uvažuje sa o možnej imunitnej dysregulácii (s dôrazom na tonzilárne tkanivo), ale nedá sa vylúčiť ani doteraz neznáma infekčná etiológia. Kortikosteroidy sa považujú za liek voľby, iní autori odporúčajú podávať cimetidín pôsobiaci nielen ako antihistaminikum typu H₂, ale aj ako imunomodulátor. Podľa iných pozorovaní definitívne prerušenie cyklických horúčok sa dá očakávať od tonzilektómii (9, 11).

Literatúra

1. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *The New England Journal of Medicine*. 345; 2001, 1748–1757.

2. Gartner JC Jr. Fever of unknown origin. *Adv Pediatr Infect Dis* 7; 1992, 1–24.
3. Kovács L, Hlavatá A, Smolenová J, Chandoga J, Pavlovičová E. Syndrómy periodickej horúčky – syndróm mevalónovej acidúrie a hyperimmunoglobulinémie D. *Česko Slov Pediatr* 58; 2003, 744–750.
4. Kovács L. Horúčka a horúčka neznámeho pôvodu. In: Šašinka M, Šagát T, Kovács L. *Pediatrica: Herba*, Bratislava 2007, 73–77.
5. Lukáč Jn, Szekyová D, Mažárová O, Čáp J. Viscerálna forma leishmaniózy u 13-mesačného dieťaťa. *Česko Slov Pediatr* 61; 2006, 164–167.
6. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol* 12; 2000, 439–444.
7. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 110; 1987, 43–46.
8. Mozolová D, Birčák J, Benedeková M. Úskalia diferenciálnej diagnostiky juvenilnej chronickej artritídy. *Med Monitor* 2; 1999, 8–12.
9. Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 135; 1999, 98–101.
10. Petersdorf RO, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 40; 1961, 1–30.
11. Sýkorová R, Fuchs M. Syndrom periodickej horečky, aftózní stomatitidy, faryngitidy a lymfadenitidy (PFAPA syndrom). *Alergie* 7; 2005, 146–148.
12. Šedivá A, Skalická A. Periodické horečky. *Čes. Revm* 11; 2003, 35–41.
13. Švec P, Sabolová L, Sýkora P, Kovács L. Febrilne kríže – racionálna diagnostika a manažment. *Detský lekár* 13; 2005, 8–12.
14. Vladutiu AO. Immunoglobulin D: Properties, Measurement, Clinical Relevance (Minireview) *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 7; 2000, 131–140.

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kovacs@dfnsp.sk

