

# Syndrómy periodickej horúčky – PFAPA syndróm

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH<sup>1</sup>, MUDr. Anna Hlavatá, PhD.<sup>1</sup>, Ing. Ema Paulovičová<sup>3</sup>,  
Mgr. Marian Baldovič<sup>2</sup>, MUDr. Tomáš Dallos, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>2</sup> Katedra humánnej genetiky Prírodovedeckej fakulty UK, Bratislava

<sup>3</sup> Chemický ústav Slovenskej akadémie vied

Periodické horúčky sa prejavujú opakovanými, dni až týždne trvajúcimi epizódami zvýšených teplôt, ktoré sa striedajú s asymptomatickými intervalmi rôzneho trvania. Aj keď podobný typ horúčok môže byť prejavom aj recidivujúcich infekcií, autoimúnych procesov či neoplastických ochorení, epizódy hypertermie opakujúce sa v priebehu viac ako dvoch rokov s predvídateľným priebehom, uniformným súborom sprevádzajúcich príznakov a často s rodinným výskytom sú skôr typické pre rôzne formy periodickej horúčky. Etiologicky rôznorodé hereditárne syndrómy periodickej horúčky (hyperIgD syndróm, familiárna stredomorská horúčka, periodická horúčka spojená s receptorom pre TNF alfa, Muckleov-Wellsov syndróm a familiárny chladový autoinflamačný syndróm) sa zaraďujú do skupiny tzv. „autoinflamačných stavov“ a sú spojené s opakovanými atakmi zdanlivo bezpríčinnej aktivácie akútnej fázy zápalového procesu bez rozhodujúcej účasti protilátok alebo špecifických T lymfocytov. Zvláštnou formou periodickej horúčky neznámeho pôvodu s benígnym priebehom je PFAPA syndróm (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy syndróm).

**Kľúčové slová:** periodické horúčky, HIDS, PFAPA syndróm, diagnostika.

## Periodic fever syndromes – PFAPA syndrome

Periodic fever is defined as recurrences of fever that last from a few days to a few weeks, separated by symptom-free intervals of variable duration. This pattern of fever can be caused by recurrent infections or neoplastic disorders, but also by noninfectious inflammatory disorders. It is important to review the medical history carefully in patients with recurrent febrile attacks. Patients with periodic fever that persists for more than two years rarely have infections or malignant disorders. Hereditary syndromes with periodic fever with diverse etiology (hyperIgD syndrome, familial Mediterranean fever, the tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome, the Muckle-Wells syndrome and the familial cold autoinflammatory syndrome) consist of a group of autoinflammatory conditions. These should be differentiated from a specific nonhereditary form of periodic fever called as PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy syndrome).

**Key words:** periodic fever, HIDS, PFAPA syndrome, diagnosis.

Pediatr. prax, 2009, 10 (3): 141–144

Termín „periodické choroby“ zaviedol Raimann v roku 1948 na označenie heterogénnej skupiny stavov neznámej etiológie, ktorých spoločným znakom je, že sa prejavujú krátkymi a v priebehu niekoľkých rokov pravidelne sa opakujúcimi epizódami choroby oddeľnými od seba asymptomatickými medziobdobiami (18). Typickými predstaviteľmi týchto stavov sú syndrómy periodických horúčok, ktoré môžu byť podľa svojho pôvodu hereditárne alebo nehereditárne. K hereditárnym formám patrí familiárna stredomorská horúčka, hyperIgD syndróm (HIDS), periodický syndróm asociovaný s receptorom pre TNF (TRAP syndróm, niekedy nazývaný aj ako familiárna Írska horúčka) a tiež ďalšie, zriedkavejšie stavy, ako napr. chronický infantilný nervovo-kožno (cutaneous) -kĺbny (articular) syndróm (CINCA), familiárna chladová urtikária a Muckle-Wellsov syndróm (2, 4, 21). Tieto stavy sa majú odlišiť od benígnej, nehereditárnej formy periodických horúčok označovanej ako PFAPA syndróm (14, 17).

Včasné určenie príčiny periodických atak hypertermie môže ušetriť pacienta od extenzívnych a často aj zbytočne zaťažujúcich diagnostických a liečebných postupov. Diagnostika týchto stavov je pritom dostatočne zložitá, vyžaduje si spoluprácu viacerých odborníkov, a preto sa najlepšie uskutočňuje v rámci ambulancie špecializovanej na túto problematiku. Ozajstná príčina opakujúcich sa atak hypertermie sa často odhalí až po dlhšom klinickom sledovaní a opakovanom vyšetrovaní, pričom u každého dieťaťa s opakovanými febrilnými epizódami treba najprv vylúčiť všeobecne známe príčiny recidivujúcich teplôt, ako napr. juvenilná reumatoidná artritída, Stillova choroba, Crohnova choroba, neuroblastóm a iné (8, 12).

## Hereditárne syndrómy periodickej horúčky

Hereditárne syndrómy periodickej horúčky sa zaraďujú do skupiny tzv. „autoinflamačných stavov“. Charakterizujú sa opakovanými atakmi zdanlivo bezpríčinnej aktivácie akútnej fázy

zápalového procesu bez rozhodujúcej účasti protilátok alebo špecifických T lymfocytov (19). Jednotlivé ataky sa manifestujú niekoľko dní trvajúcim zvýšením telesnej teploty a striedajú sa s asymptomatickými intervalmi rôznej dĺžky trvania. Zápalové zmeny najčastejšie postihujú synoviálne a serózne tkanivá, čo sa klinicky prejavuje artropatiou/artritídou a bolesťami brucha. Často je zistený aj kožný exantém a tiež postihnutie centrálného nervového systému rôzneho stupňa. Aj keď podobný typ horúčky môže byť prejavom aj recidivujúcich infekcií, autoimúnych procesov či neoplastických ochorení, epizódy hypertermie opakujúce sa v priebehu viac ako dvoch rokov s predvídateľným priebehom, uniformným súborom sprevádzajúcich príznakov a často s rodinným výskytom sú skôr typické pre neinfekčné, hereditárne syndrómy periodickej horúčky.

V priebehu ostatných piatich rokov došlo k odhaleniu genetickej príčiny týchto stavov. Ako sa dalo očakávať, väčšina z nich je podmienená defektmi génov kódujúcich molekuly,

ktoré sa zúčastňujú v rozpoznaní a signalizácii cytokínov. Výnimkou z tohto pravidla je syndróm mevalónovej acidúrie/hyperimmunoglobulinémie D (MA/HIDS), ktorý vzniká pri mutáciách génu mevalonát kinázy (MVK), kľúčového enzýmu metabolizmu cholesterolu a ostatných nesteroidných izoprenoidov (15).

**Familiárna stredomorská horúčka** (Familial Mediterranean Fever, FMF) je najčastejšou hereditárnou formou periodickej horúčky. Postihuje viac než 10 000 osôb na celom svete, najmä ľudí s pôvodom z oblasti Stredozemného mora. Väčšinou sa manifestuje medzi 4. a 5. rokom života a je charakteristická náhlým vznikom relatívne krátkotrvajúcich (od 6 do 96 hodín) atak zvýšených teplôt sprevádzaných serozitídou (peritonitída, pleuritída, perikarditída alebo artritída). Pacienti neudávajú medzi atakami žiadne obtiaže. Hlavnou hrozbou je postupný rozvoj AA amyloidózy, ktorá aj určuje prognózu ochorenia. Novšie sa identifikoval gén FMF, ktorý kóduje proteín „pyrín“. Pyrín je prítomný hlavne v cytoplazme zreých neutrofilov a monocytov a pravdepodobne sa zúčastňuje v regulácii neutrofilmi sprostredkovanej zápalovej odpovede. Podávanie kolchicínu umožňuje prevenciu febrilných atak u 60% a redukciu ich frekvencie u ďalších 20–30% pacientov. Je účinnou prevenciou vzniku amyloidózy aj v prípadoch, v ktorých ani počas liečby nedochádza k redukcii počtu alebo intenzity febrilných atak (5, 9).

**Periodický syndróm spojený s receptorom TNF** (TRAPS, Familial Hibernian Fever, FHF) je autozómovo-dominantné ochorenie. Od ostatných syndrómov hereditárnej periodickej horúčky sa odlišuje dlhším trvaním atak, prítomnosťou konjunktivitídy, lokalizovaných myalgii a bolestivého erytému. Počas atak sa zisťujú nešpecifické zápalové zmeny, koncentrácia IgD v sére môže byť mierne zvýšená, avšak nikdy neprevyšuje hodnotu 100 IU/ml. Prognóza závisí od rozvoja AA amyloidózy. U pacientov sa zistili rôzne mutácie génu pre TNF receptor typ 1. Predpokladá sa, že práve porucha odbúravania mutantného receptora vedie prolongovaným pôsobením TNF k následnej nekontrolovanej aktivácii zápalového procesu. Pacienti reagujú na vysoké dávky prednizónu (viac než 20 mg perorálne), novšie sa referovali dobré výsledky po liečbe zameranej na inhibíciu efektu TNF podávaním inhibítora jeho receptora (etanercept 25 mg dvakrát týždenne) (16).

**Familiárna chladová urtikária** (Familial Cold Urticaria, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCU/FCAS) je zriedkavý autozómo-

vo-dominantný stav, ktorý sa manifestuje už v priebehu prvého roku života. Ataky vznikajú v chladnom prostredí a prejavujú sa nesvrbiacimi, neurtikariálnymi makulopapulóznymi vyrážkami, trasom, horúčkami, artralgiou, konjunktivitídou, myalgiou a bolesťami hlavy. **Muckleov-Wellsov syndróm** (MWS) v mnohých aspektoch pripomína FCU/FCAS, až na niektoré odlišnosti. MWS je často spojený aj s progredujúcou sensorineurálnou hluchotou a vznik atak nezávisí od expozície na chlad. Ukazuje sa, že oba tieto stavy sú zapríčinené rôznymi mutáciami toho istého génu – génu CIAS1. Úloha ním kódovaného proteínu, „cryopyrínu“, nie je doteraz známa, pravdepodobne môže hrať úlohu v regulácii zápalového procesu (10).

**Syndróm mevalónovej acidúrie/hyperimmunoglobulinémie D** (hyperIgD syndróm, HIDS) sa môže manifestovať výrazne odlišnou závažnosťou klinického priebehu ochorenia v závislosti od typu a lokalizácie mutácie v rámci génu MVK. Veľmi zriedkavo sa vyskytujú najzávažnejšie formy HIDS (označené aj ako „mevalónová acidúria“), ktoré sú charakteristické okrem periodických atak hypertermie aj dysmorfnými črtami, kataraktou, hepatosplenomegáliou, výrazným zaostávaním vývoja a exitom zvyčajne už v dojčenskom veku. Diagnóza mevalónovej acidúrie sa určuje okrem prítomnosti typických klinických príznakov aj dôkazom zvýšenej močovej exkrécie mevalolaktónu pomocou metód GSMS.

V praxi sa častejšie stretávame s relatívne benignou formou ochorenia. Pri nej trpia postihnutí jednotlivci už od dojčenského veku febrilnými epizódami s nápadne uniformným priebehom, ktoré sú často spojené s cervikálnou lymfadenopatiou, artralgiou a splenomegáliou, zvyčajne bez alterácie celkového vývoja dieťaťa medzi epizódami horúčok. Ataky hyperpyrexie sa zvyčajne objavia bez očividnej príčiny, aj keď môžu byť provokované infekciami, imunizáciou alebo fyzickým, resp. emocionálnym stresom. Diagnostika sa opiera predovšetkým o všeobecne akceptované **klinické kritériá**:

**Tabuľka 1.** Diagnostické kritériá PFAPA syndrómu (21)

Recidívy horúčky v pravidelných intervaloch	
Začiatok vo včasnom veku (< 5 rokov)	
Prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich klinických príznakov pri chýbaní infekcií horných dýchacích ciest:	a) faryngitída b) krčná lymfadenitída c) aftózna stomatitída
Vylúčenie cyklickej neutropénie	
Kompletne asymptomatický interval medzi epizódami horúčky	
Normálny rast a vývoj dieťaťa	

- 1) trvale zvýšené sérové koncentrácie IgD (< 100 U/ml) určené aspoň pri dvoch vyšetreniach s odstupom 1 mesiaca a
- 2) zmeny počas atak vrátane:
  - a) opakovaných atak náhleho vzostupu horúčky bez iných príčin (> 38,5°C),
  - b) zvýšených sérových koncentrácií IgA (> 2,6 g/l),
  - c) cervikálnej lymfadenopatie,
  - d) gastrointestinálnych obtiaží (vracanie, hnačky, bolesti brucha),
  - e) kožných manifestácií (erytematózny makulopapulózny rash),
  - f) artralgie/artritídy,
  - g) splenomegálie.

Terapia nie je známa, liečba kortikoidmi môže viesť k zmierneniu atak hyperpyrexie, ale nezabráni ich opakovaniu (11, 13, 19).

### PFAPA syndróm

Marshall so spoluautormi ako prví popísali v roku 1987 nehereditárnu formu periodickej horúčky neznámeho pôvodu v skupine 12 detí (14). Ich pôvodné pozorovania v roku 1999 potvrdili Thomas so spoluautormi a tiež Padeh so spoluautormi, ktorí ju pomenovali ako PFAPA syndróm na základe jej najčastejších klinických prejavov (**periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy**) (17, 21).

Horúčkovité ataky sa zvyčajne začínajú už vo včasnom veku dieťaťa (do 5. roku života). Epizódy horúčky sa zjavia náhle z plného zdravia, trvajú zvyčajne 3 až 6 dní a pravidelne sa opakujú v 4–6-týždňových intervaloch. Počas atak bývajú tonzily iba mierne zväčšené, presiaknuté, bez exsudacie. Krčné lymfatické uzliny sa zväčšujú len mierne, bilaterálne, maximálne do 5 cm v priemere, bez začervenania alebo fluktuácie. Aftózna stomatitída je prítomná v niektorých prípadoch, v dutine ústnej bývajú len ojedinelé malé (pod 5 mm) plytké ulcerácie, ktoré sa spontánne hoja počas 5–10 dní. V niektorých prípadoch sa môžu prejavovať aj ďalšie príznaky, ako napríklad bolesť kĺbov, bolesť brucha, bolesť hlavy, vracanie, hnačka alebo kašeľ.

Recidívy sa zvyčajne opakujú v priebehu niekoľkých rokov, aj keď časom majú tendenciu zlepšovať sa – intervaly medzi jednotlivými atakmi sa postupne predlžujú a potom ataky úplne vymiznú. Dôležité je, že napriek viacročnému trvaniu nedochádza k rozvoju poškodenia orgánov, choroba neovplyvňuje vývoj dieťaťa a nevedie k dlhodobým alebo trvalým následkom (1, 7, 20).

PFAPA syndróm sa v súčasnosti definuje čisto na základe klinických kritérií po starostlivom vylúčení ostatných potenciálnych príčin recidivujúcich horúčok:

- začiatok ochorenia vo včasnom detstve, pred 5. rokom života,
- pravidelné opakovanie febrilných epizód trvajúcich väčšinou 5 dní s laboratórnymi ukazovateľmi akútneho zápalu (leukocytóza, zvýšená sedimentácia),
- úplne asymptomatické obdobie medzi febrilitami trvajúce obvyčajne menej ako 10 týždňov, celkovo benígny priebeh ochorenia a normálny rast a vývoj dieťaťa,
- vylúčenie cyklickej neutropénie opakovaným vyšetrením krvného obrazu,
- vylúčenie iných syndrómov periodických horúčok a
- neprítomnosť klinických alebo laboratórných známk iných ochorení, ako napr. imunodeficitu, autoimunitného ochorenia (JCA, atď.), chronickej infekcie, malignity atď.

Presná príčina tohto klinického syndrómu nie je známa. Žiadna genetická príčina zatiaľ nebola dokázaná, hoci výnimočne boli opísané aj rodinné prípady. Najviac rozšírená je teória o imunitnej dysregulácii cytokínov (s možnou akcentáciou v tonzilách?) v obdobiach horúčky.

To by malo viesť k zápalovej reakcii, pri ktorej sa okrem horúčky môže (ale nemusí) objaviť zápal nosohltana, afty v ústach a zväčšenie krčných uzlín. Vždy je rozhodne vylúčená exogénna infekcia (21).

Vzhľadom na nezodpovedané otázky patogenézy je aj terapeutický postup stále predmetom diskusie (1, 3, 11). Pacienti nereagujú na podanie antibiotík, nesteroidných antiflogistík, antivirotik či kolchicínu. Naopak, podanie jednej alebo dvoch dávok **prednizonu** v množstve 0,5–2 mg/kg perorálne spôsobuje dramatickú redukciu horúčky, hoci nebráni opakovaniu atak. Iní referovali o zlepšení priebehu po vykonaní **tonzilektómie**, resp. po podávaní **cimetidínu** (pôsobiaci nielen ako H2 antihistaminikum, ale aj ako imunomodulátor). V literatúre je doteraz najlepšie dokumentovaná liečba **steroidmi**, ktorá bola úspešná v 94% prípadov (99 zo 105 prípadov), tonzilektómia viedla k ústupu problémov v 80% prípadov (28 z 35 prípadov). Najmenej publikovaných údajov existuje o cimetidíne (150 mg/deň), ktorý bol účinný v 30% pozorovaní (5 z 15 prípadov) (2, 19).

#### PFAPA syndróm – vlastné pozorovania

Európsky register pre PFAPA syndróm v súčasnosti obsahuje údaje od 214 pacientov, u ktorých sa prvá epizóda recidivujúcej horúčky objavila v priemernom veku 2 roky. Okrem horúčky bola vo väčšine prípadov prítomná faryngitída (94%), krčná lymfadenitída (83%). Menej často sa pozorovala aftózna stomatitída (59%) a iba 48% detí malo úplnú kombináciu všetkých troch uvedených prejavov. Okrem týchto prejavov zaznamenali u pacientov aj výskyt gastrointestinálneho dyskomfortu (61%),

artralgie (40%) a zriedkavejšie sa pozorovali aj kožné vyrážky (17%).

V priebehu ostatných rokov sme na 2. detskej klinike LF UK a DFNSP diagnostikovali PFAPA syndróm u 14 pacientov. Prvá epizóda sa u nich objavila vo veku  $24,5 \pm 5,9$  mesiacov, diagnóza bola určená o rok a pol neskôr, v priemernom veku  $42,7 \pm 11,7$  mesiacov. Jednotlivé ataky trvali v priemere  $3,4 \pm 0,2$  dňa a opakovali sa v  $5,4 \pm 0,9$ -týždňových intervaloch. Okrem recidivujúcej horúčky, ktorá bola prítomná v každom prípade, mali pacienti aspoň jeden z ostatných hlavných klinických prejavov ako sú faryngitída (93%), krčná lymfadenitída (83%) a aftózna stomatitída (22%). Zriedkavejšie sa pozorovali iné klinické príznaky zo strany gastrointestinálneho traktu (21%), artralgie (14%) a kožné vyrážky (36%).

Naše výsledky potvrdili prítomnosť leukocytózy, zvýšenej sedimentácie a zvýšených hodnôt CRP u postihnutých pacientov. Navyše sme dokázali počas atak horúčok aj zvýšené koncentrácie imunoglobulínov typu IgD v sére. Priemerná hodnota IgD bola v danom súbore pacientov s PFAPA syndrómom  $322,2 \pm 29,2$  IU/l, čo sa signifikantne nelíšilo od priemerných hodnôt  $311,8 \pm 143,9$  IU/ml zistených u našich pacientov s ľahkou formou HIDS bez mevalónovej acidúrie (11). Otvorenou prítomnosťou zostáva otázka o patogenetickom význame extrémne zvýšených sérových koncentrácií IgD. Vzhľadom na to, že pri inkubácii polymorfonukleárných leukocytov s IgD in vitro sa pozorovalo výrazné (až 150-násobné) zvýšenie uvoľňovania interleukínu 1 a TNF-alfa (10), nedá sa vylúčiť, že IgD môže hrať určitú (aj keď iste nie výlučnú a základnú) úlohu v patogenéze syndrómu PFAPA aj syndrómu HIDS. Je však skôr pravdepodobné, že ide o epifenoménu, ktorý ako nešpecifický prejav aktivácie systému vrodenej imunity sprevádza tieto syndrómy, ale nehrá rozhodujúcu úlohu v ich patogenéze. O tom svedčí aj to, že sa nedokázala korelácia medzi sérovou koncentráciou IgD a klinickými prejavmi ochorenia a že zvýšené sérové koncentrácie IgD sa pozorovali aj pri iných patologických stavoch (napr. u pacientov s Hodgkinovou chorobou, tuberkulózou, syndrómom ataxia teleangiectázia, AIDS a tiež po chemoterapii), aj keď pri nich nikdy nedosahovali také extrémne hodnoty ako pri syndróme HIDS či PFAPA.

O zložitosti diferencovania HIDS a PFAPA syndrómu svedčí aj práca, v ktorej sa našli mutácie génu mevalonát kinázy iba u 76% z 54 pacientov s klinicky diagnostikovaným HIDS. Nie je celkom jasné, či u zostávajúcej štvrtiny osôb s typickými fenotypickými prejavmi HIDS, u ktorých neboli dokázané mutácie génu

**Tabuľka 2.** Syndrómy periodickej horúčky

	HIDS	FMF	TRAPS	PFAPA
<b>Etnikum</b>	Západná Európa	Stredozemie	Severná Európa	–
<b>Dedičnosť</b>	AR	AR	AD	–
<b>Trvanie atak</b>	4–6 dní	2 dni	14 dní	3–5 dní
<b>Artritída/-algia</b>	Poly	Mono	Mono	???
<b>Adenopatia</b>	++	--	--	++
<b>Serozitída</b>	+/-	+++	++	-
<b>Exantém</b>	makuly-papuly	erysipeloid	erysipeloid	+/-
<b>Laboratórne</b>	IgD > 100 IU/ml	Inhibitor C5a	receptor TNF	IgD > 100 IU/ml
<b>Proteín</b>	Mevalonát kináza	Pyrín	TNF receptor	???
<b>Liečba</b>	NSAID? Prednizon?	Kolchicín	Eternecept	Prednizon? Tonzilektómia? Cimetidín?

Legenda: FMF – familiárna stredomorská horúčka, HIDS – hyperIgD syndróm, TRAPS – periodický syndróm asociovaný s receptorom pre TNF, PFAPA – syndróm periodických horúčok, faryngitída a aftózna stomatitída.

MVK ani znížená aktivita mevalonát kinázy (19, 22) sa jednalo o tzv. „variantný“ typ HIDS, alebo to boli stavy, ktoré by sa mohli zaradiť do kategórie PFAPA syndrómu. Zostáva preto ne-doriešená otázka, či je tzv. „variantný“ typ HIDS (t.zn. HIDS bez dokázanej mutácie génu MVK) zapríčinený odlišnými genetickými defektmi alebo ide o prípady, ktoré sú podobné (alebo identické?) PFAPA syndrómu.

Vzhľadom na uvedené obmedzenia imunologických (IgD) testov a mutačnej analýzy sa má diferenciácia HIDS a PFAPA opierať o starostlivé hodnotenie klinických diagnostických kritérií jednotlivých stavov (napr. prítomnosť prejavov serozitídy pri HIDS a jej chýbanie pri PFAPA syndróme).

## Záver

V diferenciálnej diagnostike opakujúcich sa febrilných stavov je nutné po vylúčení ostatných príčin myslieť aj na syndrómy periodických horúčok. Z nich je PFAPA syndróm pravdepodobne omnoho častejší, než sa to diagnostikuje. Treba naň myslieť u každého dieťaťa s nápadne sa podobajúcimi opakovanými febrilnými atakmi. Vzhľadom na komplexnosť diagnostiky vyžadujúcej vylúčenie iných príčin opakovaných a prolongovaných teplôt (kultivácia bakteriálnych, vírusových a fungálnych infekcií z orofarynxu, znázorňovacie vyšetrenia hrudníka a dutiny brušnej a laboratórne vyšetrenia vrátane hodnotenia krvného obrazu opakovane, komplementu, hladiny imunoglobulínov vrátane podskupín IgG a IgD, antinukleárných protilátok, pomer T4 a T8 lymfocytov a sérologické vyšetrenie Epsteinovho-Barrovho vírusu a adenovírusu

atď.) si vyžadujú starostlivosť na špecializovanom oddelení so skúsenosťami v danej oblasti. Včasnou diagnózou možno predísť rozsiahlym a nákladným diagnostickým postupom ako aj nasadeniu zbytočných a často aj škodlivých liečebných postupov. Febrilné epizódy vymiznú po rôznom počte opakovaní (v priemere do 10, výnimočne i niekoľko desiatok) spontánne, bez alterácie celkového vývoja dieťaťa.

## Literatúra

- Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of PFAPA-syndrome: report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112; 2003: 365–369.
- Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol* 144; 2009: 279–302.
- Dios Garcia-Diaz J and Alvarez-Blanco MJ. Glucocorticoids but not NSAID abort attacks in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *J Rheumatol* 28; 2001: 925–926.
- Drenth JPH and van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345; 2001: 1748–1757.
- Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, La Regina M, Gasbarrini G, Manna R. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 3; 2009: 227–233.
- Førsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr* 11; 2007: 1670–1673.
- Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsoni M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 86; 2002: 434–435.
- Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, Martini A. Diagnosis and management of auto-inflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008; Suppl 1: 73–83.
- Gedalia A, Adar A, Gorodicher R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol* 1992; Suppl 35: 1–9.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29; 2001: 301–305.

- Kovács L, Hlavatá A, Smolenová J, Chandoga J, Pavlovičová E. Syndrómy periodickej horúčky – syndróm mevalónovej acidúrie a hyperimmunoglobulinémie D. *Česko-slov. pediatria* 58; 2003: 744–750.
- Kovács L. Prolongovaná horúčka a horúčka neznámeho pôvodu. *Pediatr. prax* 2009; 1: 32–35.
- Kredbová V, Jílek D, Kynclová. Syndróm hyperimmunoglobulinémie D – kazuistika rodinného výskytu choroby. *Alergie* 2; 2001: 1–6.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 110; 1987: 43–46.
- Masters SL, Lobito AA, Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6; 2006: 428–433.
- McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 72; 1997: 806–817.
- Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneb A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 135; 1999: 98–101.
- Raimann HA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 136; 1948: 239–244.
- Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of auto-inflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 1; 2008: 66–75.
- Sýkorová R, Fuchs M. Syndróm periodickej horečky, aftózní stomatitidy, faryngitidy a lymfadenitidy (PFAPA syndróm). *Alergie* 7; 2005: 15–17.
- Thomas KT, Feder HM, Lawton AR. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135; 1999: 15–21.
- Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 26; 2006: 1–13.

**prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH**  
2. detská klinika LF UK DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
kovacs@dfnsp.sk

