

PERIODICKÁ HOREČKA U BATOLETE

MUDr. Jan Ondruš

Dětské oddělení Oblastní nemocnice Rychnov nad Kněžnou a.s.

Autor popisuje periodický průběh horeček u batolete mužského pohlaví, které bylo opakovaně ambulantně i ústavně léčeno na dětském oddělení. Do stanovení diagnózy bývala pacientovi při každé atace horečky nasazována několikerá antibiotika. Ataky se projevovaly hyperpyrexiami, povláčkovou angínou, krční lymfadenitidou a většinou také stomatitidou. Celkový stav pacienta nebyl, mimo iatrogenní komplikace léčby, výrazně alterován. Mikrobiologická vyšetření byla negativní, teploty trvaly 5–8 dní a nereagovaly na antimikrobiální léčbu. Pacient dobře prospíval a mezi atakami nejevil žádné klinické ani laboratorní známky nemoci. Po pěti měsících byla při třetí hospitalizaci stanovena diagnóza syndromu periodické horečky PFAPA (Periodic Fever, Aphthous-stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). Opakovaným hospitalizacím jsme předešli včasným jednorázovým podáním kortikoidů v počátku dalších atak horečky.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(5): 331–333

Motto: „Dejte mi horečku a já vyléčím každou nemoc.“

Hippocrates

Úvod

Horečku u člověka je možno definovat jako vzestup tělesné teploty nad 38 °C při pobytu v přiměřeně temperovaném prostředí (2). Na patogenезi horečky se podílí endogenní pyroxeny (interleukin-1, tumor necrosis faktor α) a prostaglandin E₂, které nastaví termoregulační centrum v hypotalamu na teplotu přesahující 38 °C. Horečka u dítěte je nejčastějším symptomem, který je přivádí k lékaři, většinou doprovází akutní virové nebo bakteriální **infekce** (2). V těchto případech, nedosahuje-li extrémních hodnot, ovlivní průběh základní nemoci spíše příznivě urychlením leukotaxe, fagocytózy, proliferace T-lymfocytů a aktivity interferonu a snížením působení endotoxinu.

K mnohem vzácnějším **neinfekčním** horečkám je možno zařadit **periodické horečky (autozánětlivé syndromy)**. Jedná se o skupinu dědičných syndromů, projevující se různě dlouhými, periodicky se opakujícími febrilními a zánětlivými atakami, mezi nimiž pacient nejeví známky onemocnění (tabulka 1) (5, 7).

Syndrom PFAPA byl popsán v roce 1987 Gary Marshalllem a byl nazván jeho jménem. Jedná se

o rekurentní ataky febrilií s aftózní stomatitidou, povlakovou nebo nepovlakovou tonzylfaryngitidou a krční lymfadenitidou. Ne vždy jsou přítomny všechny výše uvedené příznaky, vzácněji se mohou objevit jiné symptomy jako artralgie, bolesti hlavy, břicha či zvracení. Stav dítěte během ataky není výrazněji alterován a chybí respirační příznaky jako kašel a rýma. Začátek onemocnění bývá mezi 2. a 4. rokem života. Epizody se opakují po několika týdnech a posléze rodiče dítěte dokáží určit přesný den začátku ataky ještě před zvýšením teploty. Neexistuje žádný laboratorní test k potvrzení diagnózy. Laboratorní markery zánětu (FW, CRP, leukocyty) bývají během ataky zvýšeny (4). Diagnostická kritéria zatím nejsou jednoznačně standardizována (tabulka 2) (9, 10). Ke stanovení diagnózy částečně pomůže dramatická odpověď na jednorázové podání kortikoidů. Frekvence epizod se většinou s věkem snižuje a nemoc postupně vymizí kolem 10. roku. Syndrom PFAPA nezanechává trvalé následky a nijak se neprojevuje na růstu ani vývoji dítěte (9).

Vlastní případ

Chlapec byl na dětském oddělení poprvé hospitalizován v 15 měsících věku. Do stanovení diagnózy následovaly ještě další 2 pobyty v rozmezí 5 měsíců.

Po stanovení diagnózy během naší dispenzarizace podstoupil do věku 30 měsíců ještě další 2 hospitalizace.

Anamnéza

Jedná se o dítě z 2. fyziologické gravidity zdravé 28leté matky a 30letého zdravého otce. Má 7letého zdravého bratra. Porod byl spontánní hlavičkou s hmotností 3 360 g. Poporodní adaptace byla bez problémů. Od 3. měsíce věku začal častěji stonat a navštěvovat pediatrické pohotovosti. Do naší první hospitalizace byl již 6x léčen antibiotikem pro různé febrilní respirační infekty. Třikrát měl také kontakt s ambulancí dětského oddělení pro febrilie (1x se stomatitidou). V dokumentaci má uvedenou alergii na Augmentin (velkoplošný exantém).

1. pobyt – věk 15 měsíců

Odeslán praktickým pediatrem pro hyperpyrexii (> 40 °C) s nálezem povláčkové angíny a krční lymfadenitidy a vysokými markery zánětu. Nereagoval na ambulantní léčbu klaritromycinem a penicilínem (PNC). Nejprve jsme pokračovali v orálním podávání PNC. Výsledky kulturačních vyšetření (hemokultura, výtěr z tonzil, moč) byly negativní, negativní byl i rtg plic a UZ břicha. Třetí den vyměněn PNC za ceftriaxon (CTX). Během infuze 1. dávky se po 25 minutách objevila celková reakce s třesem končetin, prudkým vzestupem teploty nad 40 °C, mramorováním kůže

Tabulka 1. Periodické horečky

Syndrom	Charakteristika horečky	Dědičnost	Zodpovědný cytokin
FMF	trvá 6–96 hodin	AR	IL-6, TNF rec.
Hyper IgD	trvá 4–6 dní vyvolávací moment stres	AR	IL-6, γ INF, TNF α
TRAPS	trvá 2 dny – týdny	AD	TNF rec.
FCU	trvá 1 den	AD	IL-6
CINCA (NOMID)	od novorozeneckého věku	AD	
PFAPA	trvá 4–5 dní perioda 4–6 týdnů	?	TNF α , α INF, IL-6

Zkratky: γ INF interferon γ , α INF interferon α , AD autosomálně dominantní, AR autosomálně recesivní, CINCA Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular, FCU Familial Cold Urticaria, FMF Familial Mediterranean Fever, IL-6 Interleukin 6, NOMID Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, TNF α tumor necrosis faktor α , TNF rec. receptor pro tumor necrosis faktor, TRAPS Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome

Tabulka 2. Diagnostická kritéria PFAPA

horečka 3–7 dní
tonzylfaryngitida
krční lymfadenitida
aftózní stomatitida
počátek choroby před 5. rokem věku
pozitivní markery zánětu
periodicita 3–10 týdnů
zcela asymptomatická období mezi periodami
negativní mikrobiologický nálezy
promptní odpověď na jednu dávku kortikosteroidů
chybí klinické i laboratorní známky chronické nemoci

a tachykardií 220–240/min. Po infuzi dexamethazonu (DEX), fyzikálním chlazení a antipyretické léčbě ibuprofenem došlo do 2 hodin ke snížení teploty a normalizaci stavu. Do 24 hodin byl afebrilní a současně také zmizel lokální nález na tonzylách i lymfadenopatie. Dále byl chlapec léčen jen perorálně cefprozilem (Cefzil). Přechodně došlo k lehké elevaci aminotransferáz (ALT 2 μ kat/l) a současně rychle kleslo CRP. Tělesná hmotnost se během hospitalizace nezměnila (10,4 kg). Zdravý byl propuštěn domů 9. den se závěrem: syndrom infekční mononukleózy a těžká celková hypertermická reakce, v. s. alergická po podání cefriaxonu (graf 1).

2. pobyt - věk 18 měsíců

Odeslán byl opět praktickým pediatrem pro povlakovou angínu se 2 dny trvajícími febriliemi (až 39,6 °C) nereagujícími na léčbu PNC, stav byl doprovázen zvracením, opět vysokým CRP a leukocytózou. Objektivní nález byl stejný jako při 1. pobytu, negativní byly i výsledky mikrobiologických vyšetření. Po 3 dnech teploty odezněly a vymizel topický nález na tonzylách i na krku. Chlapec byl propuštěn 5. den s diagnózou angina lacunaris (graf 2).

3. pobyt - věk 18,5 měsíce

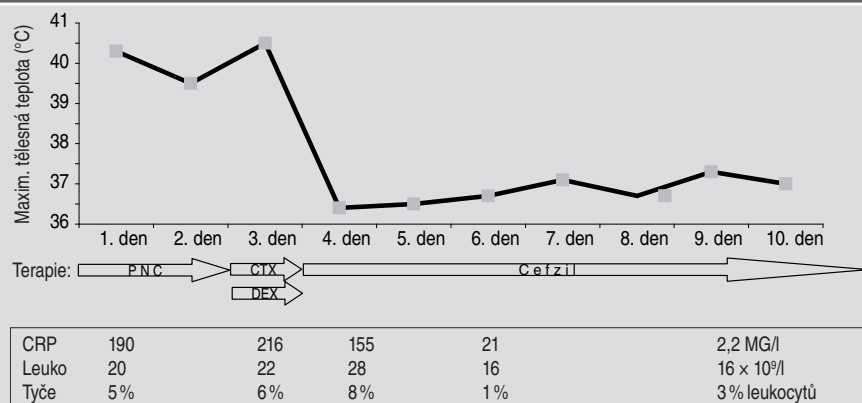
Dva týdny po propuštění z 2. pobytu se objevila faryngitida s teplotou přes 40 °C. Praktickým pediatrem byl léčen ibuprofenem, Bronchovaxomem a preparáty železa. Po 2 dnech se povlekly tonzily a byl odeslán k hospitalizaci. Somatický, laboratorní i mikrobiologický nález byl podobný jako při předchozích hospitalizacích. Na buklí sliznici byly popsány aftózní eflorescence. Léčen prokain PNC a Pendeponem. Teploty trvaly 4 dny, poté byl afebrilní a povlázky i afity vymizely. Vyšetřena byla hladina IgD, která byla v normě (0,006 g/l). Propuštěn byl s diagnózou: suspektní PFAPA syndrom (graf 3).

Pět dní po propuštění byl chlapec vyšetřen ambulantně pro kulhání a odmítání chůze. Objektivní i laboratorní nález byl přiměřený a obtíže do 3 dnů ustoupily. Stav byl uzavřen jako algický syndrom po intramuskulární aplikaci PNC a Pendeponu.

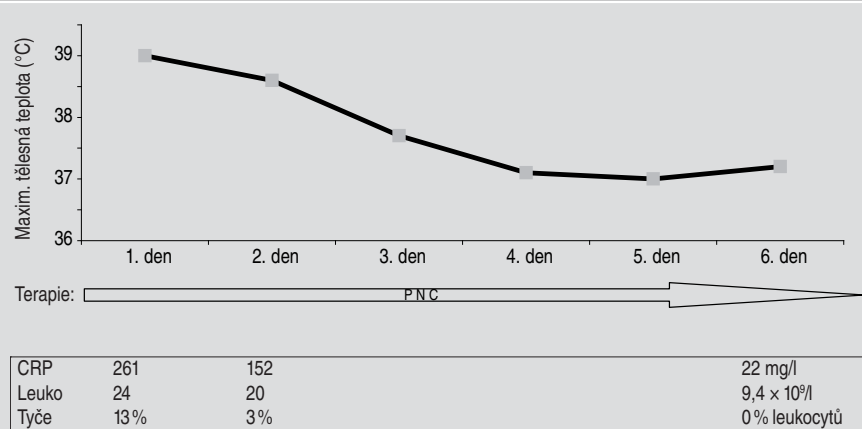
Za 22 dnů se edukovaná matka dostavila s pacientem na ambulantní vyšetření ihned po vzestupu teplot, ještě bez lokálního nálezu. Stav byl zhodnocen jako další ataka PFAPA a mimo antipyretickou léčbu bylo podáno orálně 10 mg prednisonu 2x v intervalu 12 hodin. Febrilie odezněly do 24 hodin a lokální nález se neobjevil.

Poslední 2 pobyty našeho pacienta byly zatím ve věku 26 a 27 měsíců pro typickou ataku PFAPA syndromu, komplikovanou gastroenteritidou, a pro ataku atypickou (stomatitida, subfebrilie s alterací celkového stavu a dehydratací). Dosud (věk 32 měsíců) je ambulantně sledován a ata-

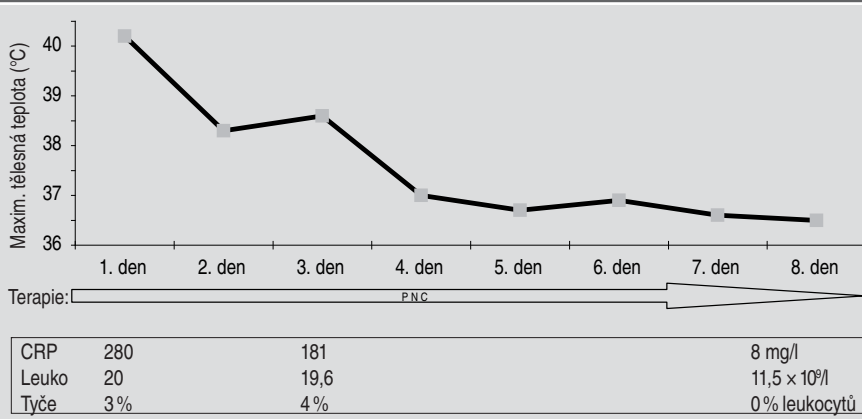
Graf 1. První hospitalizace



Graf 2. Druhá hospitalizace



Graf 3. Třetí hospitalizace



ky se objevují v periodách 3–5 týdnů. Rodina je vybavena písemným poučením, podle kterého je schopna v typických případech podat samostatně prednison a v ostatních vyhledat lékařskou pomoc. Matka dokáže sama odlišit typickou ataku PFAPA od febrilií infekčního původu. Chlapec absolvoval běžná očkování dle kalendáře a navíc mu bylo doporučeno očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou.

Diskuze

Od PFAPA je **diferenciálně diagnosticky** nutno odlišit bakteriální infekci, nejčastěji **streptokokovou**

angínu, klinicky k nerozpoznání, ale s pozitivním mikrobiologickým nálezem a výbornou odpovědí na terapii PNC. **Cyklickou neutropenii** vyloučí nález v diferenciálním rozpočtu leukocytů. Důležité je také odlišit ostatní neinfekční horečky (6), které mohou být **autoimunního původu** jako Kawasakiho nemoc, Stillova choroba, revmatická horečka, při kterých však dítě během ataky strádá, vypadá vážně nemocné a má hmotnostní úbytky. Neinfekční horečky mohou doprovázet také nádorová onemocnění, endokrinní onemocnění, metabolické poruchy, onemocnění CNS, destrukce tkání, hemolýzu, toxickou polékovou reakci nebo naopak abstinenční příznaky po odnětí drogy.

V úvahu připadají také ostatní periodické horečky, které jsou mimo **familiární horečku středozevního moře (FMF)** extrémně vzácné a mívají rodinný výskyt (tabulka 1) (7). FMF postihuje děti určitých etnik ve středozevní oblasti. Nejvíce ohroženi jsou zde žijící Arabové, Turci, Arméni a sefardští Židé. V těchto populacích je frekvence heterozygotních přenašečů až 20 %. Za ataky horeček je zodpovědná bílkovina pyrin, jejíž syntéza je kódovaná genem (MEFV) na 16. chromozomu. Nemoc se projevuje krátkými spontánně odeznívajícími atakami febrilií, doprovázenými sterilní polyserositidou, která vede k různým orgánovým příznakům, jako jsou bolesti břicha (peritonitis), bolesti na hrudníku (pleuritis), artritida, perikarditida, hydrokéla. Méně často je doprovázena kožní symptomatikou připomínající erisypel nebo Henoch-Schönleinovu purpuru. Většinou začíná před 5. rokem věku. Závažnou komplikací u téměř poloviny neléčených pacientů je amyloidóza, která vede k proteinurii a renálnímu selhání. Lékem volby FMF je kolchicin, který zabráni jak dalším atakám choroby, tak finální amyloidóze. V našich zeměpisných šířkách je FMF raritní a bývá mylně léčena jako Stillova choroba (1, 5).

Incidence PFAPA není v literárních zdrojích zmiňována, přesto se předpokládá, že se vyskytuje mnohem častěji, než je diagnostikována, většinou maskovaná recidivující angínou či stomatitidou. **Příčina** této horečky je neznámá. Z aktivace zánětlivé kaskády se obviňuje dysregulace imunitní odpovědi s přehnanou prozánětlivou aktivací cytokinů a redukcí odpovědi protizánětlivé (11). Co však tuto aktivaci periodicky vyvolává, není jasné. V **terapii** PFAPA je lékem volby jednorázově podaný kortikoid, v některých případech pomůže cimetidin (3). Antipyretika mají nízkou účinnost, antibiotika žádnou. U zvláště úporných případů může být zvažována tonzilektomie (8). Nemoc postupně vymizí a nezanechává žádné trvalé následky, nijak se neprojevuje na růstu ani vývoji dítěte. Nejvíce problémů paradoxně přináší lékařská péče svými dětem nepříjemnými vyšetřovacími procedurami a zbytečnou širokospektrou léčbou. Náš pacient prodělal těžkou toxoalergickou reakci po podání ceftriaxonu, algický syndrom po intramuskulárních injekcích antibiotika a zřejmě nozokomiální gastroenteritidu při 4. hospitalizaci. Protrpěl bolestivé venepunkce a psychicky trádal během všech hospitalizací. K relativně včasné diagnóze přispěla „vysoká návštěvnost“ naší ambulance v mimopracovní době a kvalitně vedená ambulantní dokumentace.

Závěr

PFAPA je neinfekční periodicky se opakující horečka, která se zřejmě vyskytuje častěji, než je diagnostikována. Včasná diagnóza je obtížná, je však záhodná k omezení zbytečných až škodlivých diagnostických a terapeutických postupů na malém dítěti.

Literatura u autora a na www.solen.cz

MUDr. Jan Ondruš

Dětské oddělení Oblastní nemocnice a.s.
Jiráskova 506, 516 23 Rychnov nad Kněžnou
e-mail: jondrus@centrum.cz