



Familiární středomořská horečka

Základní
informace
pro pacienty

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MUDr. Katarína Hrubíšková, prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.,
prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc., MUDr. Šárka Fingerhutová

**Autoři slovenského
originálu:**

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA
prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

Centrum pre periodické horúčky, Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta
Univerzity Komenského, Univerzitná nemocnica Martin

Kontakt: imunoalergocentrum@gmail.com, 043/420 36 84 (út, čt), 043/420 33 05 (po–pá)

MUDr. Katarína Hrubíšková

Centrum pre periodické horúčky, V. interná klinika, Lekárska fakulta
Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Bratislava

Kontakt: katarina.hrubiskova@ru.unb.sk, 02/48 23 41 80

**Autoři české
modifikace:**

prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.
MUDr. Šárka Fingerhutová

Centrum dětské revmatologie a autoinflammatorních onemocnění
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu



Familiární středomořská horečka

*Základní informace
pro pacienty*

Obsah

| | |
|--|----------------|
| Co jsou to syndromy periodické horečky? | 6 |
| Co znamená pojem „autoinflamatorní“? | 7 |
| Jaké nemoci patří do skupiny periodických horeček? | 8 |
| Co je to familiární středomořská horečka (FMF)? | 9 |
| Jak často se FMF vyskytuje? | 10 |
| Co je příčinou FMF? | 10 |
| Jak se FMF dědí? | 11 |
| Jaké jsou klinické příznaky FMF? | 12 – 13 |
| Kdy příznaky začínají? | 14 |
| Co vyvolává záchvaty FMF? | 14 |





| | |
|---------------------------------------|----------------|
| Jak se FMF diagnostikuje? | 16 – 17 |
| Jak se FMF léčí? | 18 |
| Je biologická léčba při FMF bezpečná? | 18 |
| Jak dlouho trvá léčba FMF? | 19 |
| Jaké jsou nejčastější komplikace FMF? | 21 |
| Je FMF infekční? | 23 |
| Je FMF vyléčitelná? | 23 |
| Slovník nejdůležitějších výrazů | 24 – 25 |
| Poznámky | 26 – 27 |

Co jsou to syndromy periodické horečky?

Syndromy periodické horečky představují skupinu vzácných onemocnění imunitního systému, která jsou charakterizovaná opakovaným výskytem horečky trvající několik dní společně s různorodými projevy zánětu (např. bolest břicha, kloubů či svalů, vyrážka, otok mízních uzlin). Tyto epizody horeček (=zvýšení tělesné teploty nad 38,0 °C při měření v podpaží, nad 38,5 °C při měření

v konečníku, zvukovodu či ústech) trvají různě dlouho, v závislosti na konkrétní nemoci. V laboratorních testech během horeček je obvykle přítomno výrazné zvýšení ukazatelů zánětu (např. C-reaktivní protein, CRP). O syndromu periodické horečky je možné začít uvažovat **nejdříve po 6 měsících trvání opakovaných epizod infekcí nevyšvětlené horečky.**


Na vznik horečky není potřebný žádný podnět (jako např. infekce), horečka vzniká a zaniká spontánně, sama od sebe.



Co znamená pojem autoinflamatorní?

Pojem **autoinflamatorní** znamená v českém překladu „**samozánětlivý**“. Odráží podstatu těchto onemocnění, u kterých není ve většině případů znám podnět, který vyvolá vypuknutí horečnaté epizody, která samovolně přijde a zase odejde. Její příčinou je porucha kontrolních mechanismů, které řídí odpověď imunitního systému na různorodé podněty. Tato porucha regulace zánětlivé odpovědi vede k rozvoji horečky a dalších projevů včetně vzestupu laboratorních známek zánětu (např. CRP nebo sérového amyloidu A, SAA).


Jaká onemocnění patří mezi periodické horečky?



Mezi typické syndromy periodických horeček patří familiární středomořská horečka.

Nejčastějším typem periodické horečky ve střeoevropské populaci je syndrom PFAPA. Další periodické horečky jsou vzácnými vrozenými onemocněními. V celosvětovém měřítku je mezi nimi nejčastější právě familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean

Fever, FMF). Dalšími supervzácnými jednotkami jsou **deficit mevalonátkinázy** (syndrom hyperIgD, HIDS), **kryopyrinopatie** (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) a **periodický syndrom spojený s receptorem pro TNF- α** (TRAPS).



Co je to familiární středomořská horečka?

Familiární středomořská horečka (dále FMF) je typickým představitelem vrozených **syndromů periodické horečky**. Nejčastěji se projevuje **opakovanými krátkými atakami horečky** s výraznými bolestmi břicha. Její výskyt je často vázán

na národnostní původ, **u Středoevropanů je velmi vzácná**. Právě v zemích s nízkým výskytem FMF může být stanovení správné diagnózy výrazně opožděno díky hledání jiných, častějších příčin potíží, jako jsou např. zánět slepého střeva či Crohnova nemoc.

Jak často se FMF vyskytuje?

I když je FMF nejčastější vrozenou periodickou horečkou, v celosvětovém měřítku se řadí mezi tzv. vzácná onemocnění. Nejčastěji postihuje jedince pocházející z oblasti Blízkého východu a Středomoří: Armény, Židy, Turky, Araby, Řeky, Italy, případně Severoafričany. V těchto „rizikových“ populacích se vyskytuje u 1–3 osob z 1 000 obyvatel. U ostatních národností (včetně české) je FMF velmi vzácným onemocněním s řádově nižším výskytem.



FMF se nejčastěji vyskytuje na Blízkém východě a ve Středomoří.

Co je příčinou FMF?

Příčinou FMF je porucha v genu označovaném jako MEFV, tzv. mutace. Bílkovina kódovaná tímto genem, tzv. pyrin, má důležitou funkci v regulaci zánětlivé odpovědi. Mutace způsobuje změnu funkce pyrinu, která vede k nekontrolovanému zánětu a typickým příznakům nemoci.



Jak je to s dědičností FMF?

Pro rozvoj FMF je obvykle třeba, aby byla mutací postižena mateřská i otcovská část genu MEFV. U části pacientů s typickým obrazem onemocnění je však nalezena pouze jedna mutace. Přesný typ mutace může být spojen s určitými charakteristikami nemoci, např. se závažnějším či mírnějším průběhem nebo s rozvojem komplikací.

V závislosti na použité metodě genetické analýzy nemusí být ve výjimečných případech mutace nalezena. V zemích s vysokým výskytem FMF se u pacientů s typickými projevy genetická diagnostika obvykle ani neprovádí.



Jaké jsou klinické příznaky FMF?

Hlavním a typickým projevem jsou krátké, obvykle 1-3 dny trvající epizody horečky, které jsou často provázeny výraznou bolestí břicha či na hrudi, případně bolestivým otokem kloubů nebo červenou vyrážkou připomínající kožní zánět označovaný jako růže (latinsky erysipel). Tyto epizody odeznívají samy od sebe a v různě dlouhých intervalech se zase vracejí. U malé části pacientů se horečka paradoxně nemusí v klinickém obraze objevit.

Přibližně
90 % pacientů
s FMF trpí při
atakách horečky
opakovanou
bolestí břicha.



Typické projevy FMF:
Zánět vazivových obalů
– serózních blan:

Opakovaná bolest břicha způsobená zánětem pobřišnice (**peritonitida**)

- přibližně u 90 % pacientů
- bývá výrazná, připomíná až náhlou příhodu břišni (může napodobovat zánět slepého střeva)



Bolest na hrudníku při zánětu pohrudnice (pleuritida) nebo osrdečniku (perikarditida)

- přibližně u 20–40 % pacientů
- projeví se obvykle bodavou bolestí buď uprostřed hrudníku (při postižení osrdečniku) nebo na boku podle postižené strany (při postižení pohrudnice). Někdy se pacient nemůže kvůli bolesti zhluboka nadechnout a bolest může odeznít až několik dní po skončení horečky



U části pacientů může zánět postihovat najednou pobřišnici, pohrudnici, případně i osrdečník (**polyserozitida**)



Bolesti kloubů při zánětu kloubní výstelky (**synovitida**)
– přibližně u 50–60 % pacientů
– typicky postihují kolena, kotníky a zápěstí, které jsou bolestivé, oteklé a někdy zarudlé



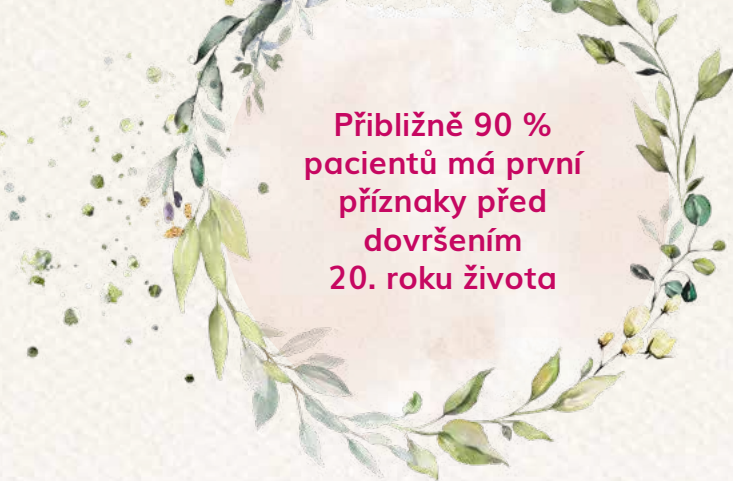
Další projevy:
Vyrážka
– bolestivá, červená, nejčastěji kolem kotníků (ale i na jiných částech těla)
– typicky se objevuje během epizody horečky, ale může přetrvávat déle, obvykle 5–14 dní, někdy i déle



Ostatní příznaky:
výrazná únava, svalové bolesti, bolest hlavy, bolest krku, bolest genitálu u mužů (šourku), neinfekční zánět mozkových blan (tzv. serózní meningitida) a jiné.

Kdy se FMF začíná projevovat?

Příznaky FMF začínají **typicky v dětském věku**, ale u menší části pacientů mohou vzniknout i později v dospělosti. Udává se, že přibližně 90 % pacientů má první příznaky před dovršením 20. roku života. Obecně nejsou zásadní rozdíly v klinických příznacích mezi dětmi a dospělými, i když pro děti je typickým obrazem ataky horečka s bolestí břicha. U dospělých bývají příznaky často variabilnější. Frekvence atak je individuální. Někteří pacienti je mají několikrát do měsíce, u jiných se typická ataka objevuje nepravidelně několikrát do roka.



Přibližně 90 %
pacientů má první
příznaky před
dovršením
20. roku života

Co vyvolává ataky FMF?

Samotné epizody horečky zpravidla **vznikají samovolně**, bez známé vyvolávající příčiny. U části pacientů však existují i **spouštěče** jako stres, zima, infekce nebo menstruace.





Jak se FMF diagnostikuje?

Základem pro stanovení diagnózy FMF je typický klinický obraz v kombinaci s **laboratorními známkami zánětu** (především vysoký C-reaktivní protein, CRP, nebo sérový amyloid A, SAA). Zejména v zemích s nízkým výskytem FMF, mezi které patří i Česko, a v případě ne zcela typických projevů je na místě genetická analýza genu MEFV. Pro správné posouzení stavu potřebuje lékař podrobné informace o předchozím průběhu atak a příslušných nálezech vyšetření. Odborník se zkušeností v oblasti periodických horeček může identifikovat příznaky, které se dříve navzájem nespojovaly (např. opakované bolesti břicha s teplotami v dětství, vedoucí k opakovaným hospitalizacím

na chirurgii, odstranění slepého střeva a opakované endoskopie bez efektu). Stanovení diagnózy FMF a nastavení léčebného postupu by měly proběhnout na vysoce specializovaném pracovišti se zkušeností v diagnostice a léčbě autoinflamatorních onemocnění.

Pro posouzení závažnosti průběhu FMF a odpovědi na léčbu je třeba, aby pacient nebo rodič **vedl záznam o horečkách** a o jejich přidružených projevech, tzv. teplotní tabulku, případně podrobnější záznam

v podobě standardizovaného dotazníku AIDAI (z angl. AutoInflammatory Disease Activity Index).

Nevyhnutelnou součástí diagnostiky periodických horeček včetně FMF je **vyloučení jiných, častějších příčin opakovaných horeček**: chronické infekce, nádorových onemocnění, jiných poruch imunity, některých střevních onemocnění či některých revmatických onemocnění.



Jak se FMF léčí?

Dnes už diagnóza FMF není terapeuticky neřešitelnou nemocí. Základem léčby je celoživotní (denní) užívání léku ve formě tablet, které se polykají. Tento lék sice neléčí samotnou příčinu nemoci, ale zabraňuje vzniku atak horečky nebo alespoň výrazně snižuje jejich frekvenci a závažnost. Je také prokázáno, že jeho důsledné užívání zabraňuje rozvoji závažných komplikací FMF. U malé části pacientů, u kterých není tato léčba dostatečně účinná nebo ji netolerují pro nežádoucí účinky může být využita takzvaná biologická léčba. O postupu léčby vždy rozhoduje ošetřující specialista.





Jak dlouho trvá léčba FMF?

Protože jde o vrozené onemocnění, tj. celoživotní nemoc, **léčba je též celoživotní a nesmí se vysazovat.** Při přerušení léčby hrozí rychlý návrat projevů nemoci.







Jaké jsou nejčastější komplikace FMF?

Nejvýznamnější a nejnebezpečnější komplikací FMF je tzv. **amyloidóza**, která v případě neléčeného nebo nedostatečně léčeného onemocnění může postihnout až 6–8 z 10 pacientů. Amyloid je nerozpustná bílkovina, která je ve zvýšené míře produkována u pacientů s periodickými horečkami v atakách horečky a v případě FMF často i v bezpříznakovém mezidobí. Je tedy odrazem chronického zánětu u pacientů s FMF. Pokud se pacient neléčí (např. nemá správně stanovenou diagnózu FMF, nedostává dostatečnou dávku léků, případně je neužívá správně nebo je vysazuje), dlouhodobě zvýšená



hladina sérového amyloidu v krvi vede k jeho postupnému ukládání do různých orgánů (např. ledvin, střev, kůže, srdce, pohlavních žláz). To postupně vede ke ztrátě jejich funkce, což zásadně ovlivňuje prognózu pacienta a ohrožuje ho na životě. Podezření na amyloidózu vzniká při projevech postižení orgánů (např. nález bílkoviny v moči). Potvrzení je založeno na mikroskopickém vyšetření tkáně získané odběrem vzorku, tzv. biopsii daného orgánu – nejčastěji ledviny. **Vhodná léčba dokáže předcházet rozvoji této závažné komplikace.**



Je FMF infekční?

FMF není infekční nemoc, a proto pacient není „nebezpečný“ pro svoje okolí ani během atak horečky a není zapotřebí ho izolovat. Podkladem horečky je, jak jsme výše vysvětlili, genetická (tj. vrozená) porucha. Na druhé straně i pacient s FMF může onemocnět a mít klasickou infekci, přičemž její průběh je obvykle odlišný od klasické ataky FMF.



Je FMF vyléčitelná?

Jelikož jde o geneticky podmíněné onemocnění, FMF je celoživotní nemoc. Daný gen zatím nedokážeme léčbou „opravit“ ani vyměnit za „zdravý gen“. Správně zvolenou léčbou lze ale získat plnou kontrolu nad nemocí tak, že pacient může žít plnohodnotným životem bez větších omezení.





FMF není infekční nemoc, a proto pacient není „nebezpečný“ pro svoje okolí ani během záchvatů horečky a není zapotřebí ho izolovat.

Jak časté kontroly u lékaře jsou u FMF třeba?

Základem léčebného úspěchu u FMF je **soustavná monitorace projevů i laboratorních známek klinicky neviditelného zánětu**. Záznam projevů nemoci vede pacient a tento záznam při každé kontrole předkládá ošetřujícímu lékaři, který stanoví frekvenci kontrol na základě individuálních projevů nemoci a podle zvolené léčby. Součástí kontrol je

pravidelné vyšetření hladiny sérového amyloidu A a další krevní testy zaměřené zejména na monitoraci případných nežádoucích účinků léčby či známek poškození orgánů (krevní obraz, testy funkce jater a ledvin, vyšetření moči). V případě onemocnění, které je díky léčbě bez klinických projevů, by neměla být **frekvence těchto kontrol menší než jednou za 6 měsíců**.

Slovník nejdůležitějších pojmů



Amyloidóza – ukládání zánětlivé bílkoviny – amyloidu – do orgánů (ledvin, kůže, střeva, srdce), což vede k postupné poruše jejich funkce, případně až selhání.



C-reaktivní protein (CRP) jeden z ukazatelů zánětu v krvi. Při FMF se pravidelně sleduje jeho hladina, která odráží intenzitu zánětu a odpověď na léčbu.



Biologická léčba – moderní inovativní léčba imitující tělu vlastní (biologické) pochody. Obvykle má strukturu blízkou lidskému tělu vlastním bílkovinám. Taková léčba dokáže cíleně „vychytávat“ nadměrně tvořené složky zánětu, a tím vést k jeho výraznému potlačení.



Familiární středomořská horečka (zkratka FMF) – geneticky podmíněný nejčastější syndrom periodických horeček.

Slovník nejdůležitějších pojmů



Horečka – zvýšení tělesné teploty nad 38 °C při měření v podpaží, nad 38,5°C při měření v konečníku.



Osrdečník (perikard) – tenká blána obalující srdce a vyplňující srdcový vak. Jeho zánět (perikarditidu) pozorujeme u části pacientů s FMF během ataky a vede k bodavým bolestem za hrudní kostí.



Pobřišnice (peritoneum) tenká blána, která obaluje střeva, nitrobřišní orgány i břišní stěnu. Její zánět (peritonitida) je typickým projevem ataky FMF a vede k výrazným bolestem břicha.



Pohrudnice (pleura) tenká blána obalující plíce a vyplňující hrudní dutinu. Její zánět (pleuritida) se vyskytuje u části pacientů s FMF a vede k bolestem na hrudníku, které se zhoršují s dýchacími pohyby.



Sérový amyloid A (SAA) ukazatel zánětu v krvi, který je typicky zvýšený u pacientů s různými formami periodických horeček. Pokud není pacient léčený, případně nemá dostatečnou dávku léčby, přetrvává zvýšená hladina sérového amyloidu. Při FMF se pravidelně sleduje jeho hladina, která odráží intenzitu zánětu a odpovídá na léčbu.



Familiární středomořská horečka

*Základní informace
pro pacienty*

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA
MUDr. Katarína Hrubíšková
prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.
prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.
MUDr. Šárka Fingerhutová



Vznik této brožury podpořila společnost Novartis.
Novartis s.r.o, Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4