

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program v biomedicině
Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Šárka Fingerhutová

Amyloidóza jako komplikace autoinflamatorních onemocnění: Patofyziologické mechanismy
rozvoje renálního postižení

Amyloidosis as a complication of autoinflammatory diseases: pathophysiological mechanisms
of renal involvement

Dizertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Konzultant: MUDr. Eva Jančová, CSc.

Praha, 2025

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Kladně, 7.3.2025

MUDr. Šárka Fingerhutová

Podpis

Identifikační záznam:

FINGERHUTOVÁ, Šárka. *Amyloidóza jako komplikace autoinflamatorních onemocnění: Patofyziologické mechanismy rozvoje renálního postižení. [Amyloidosis as a complications of autoinflammatory diseases: pathophysiological mechanisms of renal involvement.]* Praha, 2025. 126 s., 18 příl. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Fyziologie a patofyziologie člověka. Vedoucí práce prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc., Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1.LF UK v Praze

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem, kteří se podíleli na vzniku této dizertační práce.

V první řadě bych ráda poděkovala své školitelce prof. MUDr. Pavle Doležalové, CSc. za odborné vedení dizertační práce, pomoc a neocenitelnou podporu po celou dobu mého postgraduálního studia.

Dále bych chtěla poděkovat konzultantce MUDr. Evě Jančové za cenné připomínky k dizertační práci a její vstřícnost při řešení problematiky dohledávání pacientů cestou Registru renálních biopsií. Velmi si vážím i nezištné pomoci prof. MUDr. Romany Ryšavé při konzultacích pacientů s nejasnou příčinou renální AA amyloidózy.

Děkuji týmu laboratoře pro studium mitochondriálních poruch, jmenovitě především Ing. Markétě Tesařové a Mgr. Kateřině Lokvencové za pomoc a odbornou spolupráci v oblasti vyšetřování pacientů s podezřením na autoinflamatorní onemocnění metodou sekvenování nové generace. Velmi ráda bych také poděkovala kolegům z laboratoře Revmatologického ústavu Na Slupi, konkrétně prof. doc. Mgr. Ing. Blance Stibůrkové, PhD. a Mgr. Janě Mašíkové, PhD. za trpělivost a shovívavost při imunologické analýze vzorků pacientů s autoinflamatorním onemocněním. Děkuji také kolegům ze zahraničních laboratoří pracovišť National Amyloidosis Centre, UCL, London a National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, kteří významnou mírou obohatili moje laboratorní zkušenosti se zpracováním histologického a genetického materiálu.

Práce by nemohla vzniknout bez ochoty a spolupráce bioptujících nefrologů celé republiky, kterým tímto rovněž velmi děkuji. Děkuji i kolegům z mezinárodní společnosti PRINTO, jejichž spolupráce umožnila sběr dat pacientů s amyloidózou při autoinflamatorním onemocnění.

Velmi ráda bych poděkovala také Mgr. Vojtěchu Šimkovi za odborné konzultace a pomoc se statistickým zpracováním.

Ráda bych věnovala své poděkování také mým nejbližším. Chtěla bych poděkovat svému partnerovi za ochotu zůstat s někým, kdo se snaží spojit klinickou a vědeckou práci s péčí o dvě malé děti. V neposlední řadě děkuji své mamince a tatínkovi za všechno, co pro mě za celý život udělali, jakou podporu mi poskytovali po celou dobu vzdělávání a jaké pomoci a podpory se mi od nich dostávalo a neustále dostává ve všem, co dělám.

Abstrakt

AA amyloidóza je dokumentovanou komplikací různých chronických prozánětlivých stavů, ke kterým jsou řazena i autoinflamatorní onemocnění (AID), jejichž spektrum se neustále rozšiřuje. Dizertační práce poskytuje komplexní pohled na tuto problematiku.

Práce se zabývá přítomností amyloidózy v kontextu AID na tuzemské i mezinárodní úrovni. Analýza pacientů s AA amyloidózou v České republice zdůrazňuje význam pečlivého pátrání po dříve neidentifikovaném autoinflamatorním stavu. Odhalení monogenního AID pak může napomoci diagnóze onemocnění i u dalších rodinných příslušníků pacienta s AA amyloidózou. Vyhodnocením dat pacientů s AID zadaných do největšího mezinárodního registru EUROFEVER byl posuzován výskyt amyloidózy s ohledem na typ AID a přítomnost rizikových faktorů.

Práce se současně zabývá studiem prozánětlivého stavu, který je podstatou vzniku AA amyloidózy, pomocí běžně dostupných (C-reaktivní protein, sérový amyloid A) i experimentálních parametrů (cytokiny, chemokiny, S100 proteiny). Nedílnou součástí prevence vzniku amyloidózy u AID je časná diagnostika vlastního zánětlivého onemocnění, ke které napomáhá zavedené vyšetření panelu autoinflamatorních genů metodou sekvenování nové generace.

V závěru práce jsou popsány edukační aktivity tolik podstatné pro časný záchyt a adekvátní terapii AID, a tím i prevenci vzniku amyloidózy. Tyto iniciativy vyústily v navýšení počtu referovaných pacientů a vznik nových ambulancí spojených s odborníky na dospělou medicínu.

Díky širokému spektru vzájemně souvisejících témat přinesla tato práce cenné poznatky k různým aspektům autoinflamatorních onemocnění a specifickým potřebám zdravotní péče o pacienty s těmito vzácnými diagnózami.

Klíčová slova

AA amyloidóza, renální biopsie, renální selhání, autoinflamatorní onemocnění, genetická analýza, sekvenování nové generace, cytokiny, interleukin, prognóza onemocnění, kvalita života

Abstract

AA amyloidosis is a well-known complication of various chronic pro-inflammatory conditions, including autoinflammatory diseases (AID). The thesis provides a complex perspective on this issue.

Presence of amyloidosis is studied in the context of AID at the national and international scene. The analysis of AA amyloidosis cases among Czech patients emphasizes importance of systematic search for an underlying autoinflammatory condition that may have been overlooked. Discovering a monogenic AID may also help to identify other affected members of the AA amyloidosis patient family. By evaluating data of patients with AID enrolled in the largest international registry EUROFEVER, the presence of amyloidosis was assessed with respect to the type of AID and its associated risk factors.

The proinflammatory condition, the major cause of AA amyloidosis, is also studied by assessing commonly available (C-reactive protein, serum amyloid A) as well as experimental parameters (cytokines, chemokines, S100 proteins). An essential part of the prevention of amyloidosis in AID is their timely diagnosis. This is facilitated by the introduction of analysis of the panel of autoinflammatory genes using the next-generation sequencing method.

Educational activities essential for early detection and adequate treatment of AID facilitating prevention of amyloidosis are described. These initiatives have resulted in the establishment of an additional outpatient clinic shared with adult specialists and an increase in patient referrals.

Dealing with the spectrum of interrelated topics the thesis have contributed to various aspects of autoinflammatory diseases including specific healthcare needs of patients with these rare and extremely rare conditions.

Key words

AA amyloidosis, renal biopsy, renal failure, autoinflammatory diseases, genetic analysis, next generation sequencing, cytokines, interleukin, disease prognosis, quality of life

Seznam pojmů a zkratk¹

ADA	adenozindeamináza
ADF1	protein – antisense of depressing factor
AEF	amyloid enhancing factor
AGE	advanced glycation end-products (produkty pokročilé glykace proteinů)
AGS	Aicardiho-Goutieresův syndrom
AID	autoinflammatory diseases (autoinflamatorní onemocnění)
AIDAI	auto-inflammatory diseases activity index (index aktivity autoinflamatorního onemocnění)
ALPS	autoimmune lymphoproliferative syndrome (autoimunní lymfoproliferativní syndrom)
ANA	antinukleární protilátky
APLA	autoprotilátky proti fosfolipidům
ARP2/3	komplex actin-related protein 2/3
ASC	apoptosis related speck-like protein containing caspase activation and recruitment domain
ASO	antisense oligonucleotid
ATP	adenosintrifosfát
BD	Behcet disease (Behcetova nemoc)
BS	Blauův syndrom
cANCA	protilátky proti cytoplazmě neutrofilů s cytotoplazmatickou imunofluorescencí
CANDLE	chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou)
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome (periodické syndromy asociované s kryopyrinem/kryopyrinopatie)
CARD	caspase recruitment domains/caspase activation and recruitment domains
CARD15	caspase recruitment domain-containing protein 15
CD	Crohn's disease (Crohnova choroba)
CD2BP	CD2-binding protein 1
CDC42	cell division cycle protein 42
CECR1	cat eye syndrome chromosome region 1
CIAS1	cold induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA	chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom)
CNS	centrální nervový systém
CRMO	chronic recurrent multifocal osteomyelitis (chronická rekurentní multifokální osteomyelitida)
CRP	C-reaktivní protein
CT	computed tomography (výpočetní tomografie)
CTP	cytosintrifosfát
CVID	common variable immunodeficiency (běžný variabilní imunodeficit)
CXCL10	chemokine CXC motif ligand 10
ČR	Česká republika
DADA2	deficiency of adenosine deaminase 2 (deficit adenosindeaminázy 2)

¹ Zkratky anglických termínů jsou rozepsány v originálním znění, pokud existuje jejich běžně užívané české/počestěné spojení, je dále přeloženo a rozepsáno v závorce ()

DAMPs	danger/damage-associated molecular patterns
DIRA	deficiency of IL-1 receptor antagonist (deficit antagonist receptoru pro interleukin-1)
DITRA	deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (deficit antagonist receptoru pro interleukin 36)
DMARDs	disease modifying antirheumatic drugs (chorobu modifikující léky)
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)
dsDNA	double-stranded DNA (dvouvláknová DNA)
EKG	elektrokardiogram
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ERAP1	endoplasmic reticulum aminopeptidase
ERK1, ERK2	extracellular signal-regulated kinases 1, 2
ERN	European reference networks (evropské referenční sítě)
FAO	alternate allele observation frequency
FC	febrile control (pacienti s potvrzeným infekčním onemocněním v období horečky)
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome (familiární chladová kopřivka)
(f)HLH	(familial) hemophagocytic lymphohistiocytosis [(familiární) hemofagocytující lymfohistiocytóza]
FMF	familial Mediterranean fever (familiární středomořská horečka)
FN	fakultní nemocnice
FRO	reference allele observations frequency
FUO	fever of unknown origin (horečka neznámého původu)
FW	Fahraeus Westergren (sedimentace erytrocytů)
GAG	glykosaminoglykan
GBM	glomerulární bazální membrána
GLP	glukagon-like peptid 1
GOF	gain-of-function
GTP	guanosintrifosfát
GTPáza	guanosintrifosfát fosfohydroláza
HA20	haploinsufficiency A20 (haploinsuficience 20)
HC	healthy control (zdravé kontroly)
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou
HGF	hepatocyte growth factor (růstový faktor hepatocytů)
HIV	human immunodeficiency virus (virus lidské imunodeficiency)
HS	hidradenitis suppurativa
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (transplantace hematopoetických kmenových buněk)
IDAIL	immune dysregulation with autoimmunity, immunodeficiency and lymphoproliferation (imunitní dysregulace s autoimunitními, imunodeficitními a lymfoproliferativními projevy)
IFN	interferon
IFNAR1,2	interferon α and β receptor subunit 1,2
I κ B	inhibitory kappa B
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
IL	interleukin
IL-1ra	interleukin 1 receptor antagonist
IL-2Ra	interleukin 2 receptor subunit α

IP-10	interferon-inducibilní protein 10 = CXCL10
IRF-3	interferon regulatory factor 3
IRF9	interferon regulatory factor 9
ISG15	interferon-stimulated gene 15
ISGF3	IFN-stimulated gene factor 3
JAK -1	Janus kináza 1
KPDPM	Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
LF	lékařská fakulta
LOF	loss-of-function
MAS	macrophage activation syndrome (syndrom aktivace makrofágů)
MBL	mannose-binding lectin (manózu vázající lektin)
mikroALB	mikroalbuminurie
MKD	mevalonate kinase deficiency (deficit mevalonát kinázy)
MMP	metaloproteináza
MWS	Muckle-Wells syndrome (Muckle-Wellsův syndrom)
NCSTN	nicastatin
NEMO	NF-kB essential modulator
NIH	National institutes of health
NIS	nemocniční informační systém
NF-kB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGS	next generation sequencing (sekvenování nové generace)
NK buňky	natural killers (přirození zabijáci)
NLR	nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing protein family
NLRC4	NLR family CARD domain containing 4
NLRP1, 3, 12	NLR family pyrin domain containing 1, 3, 12
NLRP12-AID	hereditární syndrom periodické horečky asociovaný s NLRP12
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NOMID	neonatal onset multisystem inflammatory disease (multisystémové zánětlivé onemocnění s onsetem v novorozeneckém věku)
PAMPs	pathogen associated molecular patterns
PAPA	pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné)
PAPASH	pyogenic arthritis, acne, pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa (syndrom pyoderma gangrenosum, akné, pyogenní artritidy a hidradenitis suppurativa)
PASH	pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa (syndrom pyoderma gangrenosum, akné a hidradenitis suppurativa)
PASS	pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa and ankylosing spondylitis (syndrom pyoderma gangrenosum, akné, hidradenitis suppurativa a ankylózuující spondylitidy)
PBS	phosphate buffered saline
PCT	procalcitonin
PFAPA	periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (syndrom periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií)
PFIT	periodic fevers, immunodeficiency and intermittent thrombocytopenia (periodická horečka, imunodeficiencie a intermitentní trombocytopenie)
PG	pyoderma gangrenosum
PLAID	syndrom PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation

PLCG	phospholipase C gamma 2
PRR	pattern recognition receptor
PsA	psoriatic arthritis (psoriatická artritida)
PsAPASH	psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa (syndrom psoriatické artritidy, pyoderma gangrenosum, akné a hidradenitis suppurativa)
PsAPSASH	pustular psoriasis, arthritis, pyoderma gangrenosum, synovitis, acne, hidradenitis suppurativa (syndrom pustulární psoriázy, artritidy, pyoderma gangrenosum, synovitidy, akné a hidradenitis suppurativa)
PsAPSC	psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa, Crohn disease (syndrom psoriatické artritidy, pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa a Crohnovy choroby)
PSEN1	presenilin 1
PSENEN	presenilin enhancer gamma secretase subunit
PSMB8	proteasome 20S subunit β 8
PSTPIP1	proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1
Pt	patient (pacient)
PU	proteinurie
RA	rheumatoid arthritis (revmatoidní artritida)
RAGE	receptor for advanced glycation endproducts (receptor pro produkty pokročilé glykace)
RIPK2	receptor-interacting protein kinase 2
RITA	Rare immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases network
SAA	serum amyloid A (sérový amyloid A)
SAP	serum amyloid protein
SAPHO	synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (syndrom synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy)
SAVI	STING-associated vasculopathy with onset in infancy (infantilní vaskulopatie asociovaná se stimulátorem interferonových genů)
SLE	systemic lupus erythematosus (systémový lupus erytematosus)
Solve-RD	Solving the Unsolved Rare Diseases
STAT-1,2	signal transducer and activator of transcription 1,2
STING	stimulator of interferon genes (stimulátor interferonových genů)
SURF	syndrome of undifferentiated recurrent fever (syndrom nediferencované periodické horečky)
SYPOVO	systém komplexní sdílené zdravotně-sociální péče o pacienty se vzácnými onemocněními
TBK1	TANK vazebná kináza
TE	tonsilektomie
TIA	tranzitorní ischemická epizoda
TNF	tumor necrosis factor (tumor nekrotizující faktor)
TNFAIP3	tumor necrosis factor α -induced protein 3
TNFAIP3-AID	autoinflammatory disease associated with tumor necrosis factor α -induced protein 3 (autoinflamatorní syndrom asociovaný s genem pro TNF α indukovaný protein 3)
TRAPS	tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor)
Treg	T regulační lymfocyt

TTP	tymidintrifosfát
TTR	transthyretin
TYK-2	tyrozin-kináza 2
uAID	undefined AID (nedefinované autoinflamatorní onemocnění)
uSAID	undefined/undifferentiated systemic AID (nedefinované/nediferencované systémové autoinflamatorní onemocnění)
USP18	ubiquitin specific peptidase 18
VEO-IBD	very early onset inflammatory bowel disease (velmi časný onset nespecifického střevního zánětu)
VEXAS	syndrome – vacuoles, E1 ubiquitin conjugating enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (vakuoly, E1 enzym, X-vázané, autoinflamatorní, somatický)
VFN	všeobecná fakultní nemocnice
VPASH	vasculitis and PASH syndrome (syndrom vaskulitidy a PASH syndromu)
WDR-1	WD repeat protein 1
WES	whole exome sequencing (celoexomové sekvenování)
WGS	whole genome sequencing (celogenomové sekvenování)
WHO	world health organization (světová zdravotnická organizace)

Obsah

1	Autoinflamatorní onemocnění.....	1
1.1	Obsahný úvod.....	1
1.2	Definice autoinflamatorních onemocnění	1
1.3	Klasifikace autoinflamatorních onemocnění	3
1.3.1	Klasifikace dle projevů.....	3
1.3.2	Klasifikace dle dědičnosti.....	4
1.3.3	Klasifikace dle etiopatogeneze	5
1.3.3.1	Inflamozomopatie	6
1.3.3.2	Interferonopatie	6
1.3.3.3	Relopatie/NF-kB patie.....	7
1.3.3.4	Cytoskeletopatie	8
1.3.3.5	Ubiquitynopathie	9
1.3.3.6	Deficity enzymů	9
1.4	Epidemiologie autoinflamatorních onemocnění.....	9
1.5	Zástupci autoinflamatorních onemocnění	10
1.5.1	Monogenní onemocnění	10
1.5.1.1	Familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean fever, FMF)	10
1.5.1.2	Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)	12
1.5.1.3	Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS).....	13
1.5.1.4	Deficit mevalonát-kinázy (Mevalonate-kinase deficiency, MKD)	15
1.5.1.5	Deficit antagonisty pro receptor interleukinu 1 (Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist, DIRA)	16
1.5.1.6	Aicardiho-Goutieresův syndrom (Aicardi-Goutieres syndrome, AGS)	17
1.5.1.7	STING asociovaná vaskulopatie s časným začátkem (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI).....	18
1.5.1.8	Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CANDLE)	19
1.5.1.9	Haploinsuficience A20 (Haploinsufficiency A20, HA20)	20
1.5.1.10	Blauův syndrom (časná juvenilní sarkoidóza, NOD2 asociovaná pediatrická granulomatózní artritida).....	21
1.5.1.11	Syndrom deficitu antagonisty pro receptor interleukinu-36 (Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist, DITRA)	22

1.5.1.12	Periodická horečka, imunodeficience a intermitentní trombocytopenie (Periodic fever, immunodeficiency and intermittent thrombocytopenia, WDR-1 deficiency, PFIT)	23
1.5.1.13	VEXAS syndrom (Vakuoly, E1 enzym, X-vázané, Autoinflamatorní, Somatický; vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)	23
1.5.1.14	Vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy, Deficit adenosindeaminázy 2, vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy (Deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2) ...	24
1.5.1.15	Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome; PAPA)	26
1.5.2	Polygenní onemocnění	27
1.5.2.1	Syndrom periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií (Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, PFAPA)	27
1.5.2.2	Syndrom synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy (Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome, SAPHO)	28
1.5.2.3	Behcetova nemoc (Behcet's disease, BD)	29
1.5.2.4	Hidradenitis suppurativa (HS)	30
1.5.2.5	Nediferencovaná autoinflamatorní onemocnění (Undifferentiated autoinflammatory diseases, uAID) a Syndrom nediferencované periodické horečky (Syndrome of undifferentiated recurrent fever, SURF)	32
2	Amyloidóza	33
2.1	Definice	33
2.2	Klasifikace	33
2.3	AA amyloidóza	35
2.3.1	Epidemiologie	35
2.3.2	Hlavní příčiny AA amyloidózy	36
2.3.2.1	AA amyloidóza a autoinflamatorní onemocnění	39
2.3.2.1.1	Monogenní autoinflamatorní onemocnění	39
2.3.2.1.1.1	Familiární středomořská horečka	39
2.3.2.1.1.2	Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor 41	
2.3.2.1.1.3	Periodické syndromy asociované s kryopyrinem	42
2.3.2.1.1.4	Deficit mevalonát-kinázy	43
2.3.2.1.1.5	Ostatní monogenní autoinflamatorní onemocnění	43
2.3.2.1.2	Polygenní autoinflamatorní onemocnění	44
2.3.2.1.2.1	Behcetova choroba	44
2.3.2.1.2.2	Hidradenitis suppurativa	44
2.3.2.1.2.3	Sarkoidóza	44
2.3.3	Struktura amyloidu	45

2.3.4	Etiopatogeneze amyloidózy.....	46
2.3.4.1	AA amyloidóza.....	48
2.3.5	Klinický obraz AA amyloidózy.....	49
2.3.6	Diagnostika AA amyloidózy	51
2.3.7	Terapie AA amyloidózy	52
2.3.7.1	Protizánětlivá léčba	53
2.3.7.2	Transplantace ledvin.....	53
2.3.7.3	Experimentální terapie.....	54
2.3.8	Prognóza AA amyloidózy	55
3	Hypotéza a cíle práce.....	56
3.1	Hypotéza.....	56
3.2	Cíle práce.....	56
4	Metodika.....	57
4.1	Zhodnocení zastoupení příčin AA amyloidózy a identifikace pacientů s autoinflatorním onemocněním na podkladě údajů z Registru renálních biopsií ČR.....	57
4.1.1	Ověření přítomnosti AA amyloidu v biotických vzorcích pacientů.....	58
4.1.1.1	Detekce amyloidu barvením kongo červení (Puchtlerova metoda).....	59
4.1.1.2	Imunohistochemická detekce AA amyloidu v biotovaných vzorcích	60
4.2	Zastoupení renálního postižení AA amyloidózou v mezinárodní kohortě pacientů registru EUROFEVER	60
4.3	Genetická diagnostika autoinflatorních onemocnění ve VFN Praha	62
4.3.1	Vyšetření autoinflatorních onemocnění pomocí panelu genů analyzovaných metodou sekvenování nové generace	62
4.3.2	Genetická analýza u pacientů s podezřením na autoinflatorní onemocnění	63
4.3.2.1	Sangerova metoda sekvenování u pacientů s podezřením na autoinflatorní onemocnění	63
4.3.2.2	Metodika vyhodnocení výsledků obdržných metodou sekvenování nové generace	63
4.3.2.3	Vyšetření panelu genů autoinflatorních onemocnění metodou sekvenování nové generace	64
4.3.2.3.1	Izolace DNA	65
4.3.2.3.2	Příprava knihovny pomocí duálních indexů pro sekvenaci	65
4.3.2.3.2.1	Ředění vzorků DNA.....	65
4.3.2.3.2.2	Fragmentace, přečištění, oprava konců, ligace adaptérů, přečištění	66
4.3.2.3.2.3	Tvorba knihoven, hybridizace.....	66
4.3.2.3.2.4	Promytí po hybridizaci, amplifikace, měření koncentrace, analýza délky fragmentů	67
4.3.2.3.2.5	Příprava finální směsi knihoven.....	67

4.3.2.3.2.6	Vyhodnocení v počítačovém prostředí.....	67
4.4	Imunologický screening zánětlivých mediátorů u pacientů s autoinflatorním onemocněním	68
4.4.1	Analýza vzorků.....	68
4.4.1.1	Luminex multiplex assay.....	69
4.4.1.2	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).....	69
4.4.2	Výběr pacientů	70
4.4.3	Odběr vzorku	71
4.5	Edukace odborné komunity o autoinflatorních onemocněních, snaha o redukci časové prodlevy diagnostiky onemocnění, zlepšení prognózy pacientů	71
4.6	Ambulance pro dospělé pacienty s autoinflatorním onemocněním ve VFN	72
5	Výsledky.....	74
5.1	Zhodnocení zastoupení příčin AA amyloidózy a identifikace pacientů s autoinflatorním onemocněním na podkladě údajů z Registru renálních biopsií ČR.....	74
5.1.1	Kohorta biptovaných pacientů 2004-2020	74
5.1.1.1	Primární příčiny AA amyloidózy	74
5.1.1.1.1	Autoinflatorní onemocnění v kohortě pacientů s AA amyloidózou.....	76
5.1.1.1.2	Nejasná primární příčina AA amyloidózy v kohortě biptovaných pacientů	79
5.1.2	Kohorta pacientů biptovaných ve VFN	81
5.2	Zastoupení renálního postižení v mezinárodní kohortě pacientů v registru EUROFEVER..	82
5.2.1	Pacienti s potvrzenou AA amyloidózou	82
5.2.1.1	Vyhodnocení rizikových faktorů u pacientů s prokázanou AA amyloidózou.....	87
5.2.1.2	Klinický obraz pacientů s AA amyloidózou uspořádaný podle jednotlivých diagnóz	88
5.2.1.2.1	Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor....	88
5.2.1.2.2	Familiární středomořská horečka	88
5.2.1.2.3	Periodické syndromy asociované s kryopyrinem.....	88
5.2.1.2.4	Deficit mevalonát-kinázy	89
5.2.1.2.5	Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné.....	89
5.2.1.2.6	Blauův syndrom	89
5.2.1.2.7	Nezařazené autoinflatorní onemocnění	89
5.2.2	Pacienti s proteinurií/mikroalbuminurií.....	91
5.2.3	Pacienti s renálním postižením při autoinflatorním onemocnění souhrnně	94
5.3	Genetická analýza u pacientů s podezřením na autoinflatorní onemocnění	96
5.3.1	Vyšetření panelu autoinflatorních genů metodou sekvenování nové generace	96
5.3.2	Výsledky vyšetření panelu autoinflatorních onemocnění metodou sekvenování nové generace 2018-2023	97

5.3.3	Další možnosti vyšetření pacientů s negativním výsledkem analýzy panelu autoinflamatorních genů.....	98
5.4	Imunologický screening zánětlivých mediátorů u pacientů s autoinflamatorním onemocněním	99
5.5	Edukace lékařské komunity o autoinflamatorních onemocněních, snaha o redukci časové prodlevy diagnostiky onemocnění, zlepšení prognózy pacientů	101
5.6	Ambulance pro dospělé pacienty s autoinflamatorním onemocněním ve VFN	102
6	Diskuze.....	105
6.1	Zhodnocení zastoupení příčin AA amyloidózy a identifikace pacientů s autoinflamatorním onemocněním na podkladě údajů z Registru renálních biopsií ČR.....	105
6.1.1	Změny etiologie AA amyloidózy v průběhu let ve světě, porovnání s ČR	111
6.1.2	Změny etiologie AA amyloidózy v průběhu let v rámci jednoho pracoviště.....	112
6.1.3	Pacienti s AA amyloidózou při autoinflamatorním onemocnění ve studované kohortě 114	
6.2	Zastoupení renálního poškození v mezinárodní kohortě pacientů registru EUROFEVER...	115
6.2.1	Pacienti s potvrzenou AA amyloidózou	115
6.2.2	Pacienti s proteinurií/mikroalbuminurií.....	118
6.3	Genetická analýza u pacientů s podezřením na autoinflamatorní onemocnění	119
6.4	Imunologický screening zánětlivých mediátorů u pacientů s autoinflamatorním onemocněním	121
6.5	Edukace lékařské komunity o autoinflamatorních onemocněních, snaha o redukci časové prodlevy diagnostiky onemocnění, zlepšení prognózy pacientů	122
6.6	Ambulance pro dospělé pacienty s autoinflamatorním onemocněním ve VFN	123
7	Závěr.....	124
8	Stručné shrnutí.....	126
9	Použitá literatura.....	127
10	Seznam tabulek.....	153
11	Seznam příloh.....	154
12	Seznam publikací	155
12.1	Seznam publikací s IF se vztahem k dizertační práci	155
12.2	Seznamu publikací bez IF se vztahem k dizertační práci	155
12.3	Seznam publikací s IF bez vztahu k dizertační práci.....	156
12.4	Seznam publikací bez IF bez vztahu k dizertační práci.....	158
12.5	Ostatní	158
12.5.1	Příspěvky do monografií	158
12.5.2	Prezentace tématu dizertační práce na zahraničních kongresech	159
12.6	Ocenění autora.....	160

13	Přílohy	161
13.1	Příloha 1 Protokol barvení kongo červení pro detekci amyloidu (dle UCL).....	161
13.2	Příloha 2 Protokol imunohistochemického barvení pro detekci AA amyloidu (dle UCL) .	162
13.3	Příloha 3 Renal involvement and amyloidosis in autoinflammatory diseases: a RIAID project	163
13.4	Příloha 4 Dotazník za účelem získání dodatečných informací o pacientech s potvrzenou AA amyloidózou v registru EUROFEVER	164
13.5	Příloha 5 Dotazník za účelem získání dodatečných informací o pacientech s proteinurií/mikroalbuminurií v registru EUROFEVER.....	168
13.6	Příloha 6 Seznam vyšetřovaných genů v rámci panelu autoinflamatorních onemocnění (metoda NGS) – původní panel (2018)	170
13.7	Příloha 7 Protokol izolace genomové DNA kitem Wizard genomic DNA purification kit (dle VFN)	171
13.8	Příloha 8 Protokol přípravy knihovny pomocí duálních indexů pro sekvenaci NGS (dle VFN)	172
13.9	Příloha 9 Přehled vyšetřovaných analytů v rámci multiplexové analýzy (Luminex, n=48)	181
13.10	Příloha 10 Přehled vyšetřovaných parametrů metodou ELISA (n=15).....	182
13.11	Příloha 11 Protokol vyšetření koncentrace IL1 α metodou ELISA.....	183
13.12	Příloha 12 Protokol vyšetření koncentrace IL1 β metodou ELISA.....	187
13.13	Příloha 13 Seznam uskutečněných aktivit k rozšíření povědomí o autoinflamatorních onemocněních.....	191
13.14	Příloha 14 Česká verze edukační brožury o familiární středomořské horečce (FMF) a syndromu periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií (PFAPA)	194
13.15	Příloha 15 Klasifikační kritéria autoinflamatorních onemocnění uplatňována pro pacienty v registru EUROFEVER (dle (Gattorno, M.et al. 2019)).....	217
13.16	Příloha 16 Seznam vyšetřovaných genů v rámci panelu autoinflamatorních onemocnění (metoda NGS) – nově zavedený panel (2024)	220
13.17	Příloha 17 Seznam genů analyzovaných klinickým exomem (VFN).....	221
13.18	Příloha 18 Index aktivity autoinflamatorního onemocnění (AIDAI) (převzato z (Piram, M.et al. 2014)).....	231

1 Autoinflamatorní onemocnění

1.1 Obecný úvod

Termín autoinflamatorní onemocnění (AID) zavedený Kastnerem a O'Sheanem roku 1999 (McDermott, M. F. et al. 1999) zastřešuje heterogenní skupinu vzácných zánětlivých neinfekčních chorob (Nazzar Romero, S. and McCurdy, D. 2024). Tento koncept se rozvinul na základě objevu mutací dvou genů způsobujících syndromy periodických horeček, konkrétně Familiární středomořskou horečku (FMF) a Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS) (Ben-Chetrit, E. et al. 2018). Při pohledu na onemocnění v historickém kontextu jde o relativně nové jednotky. Díky inovativním technologiím v oblasti molekulární genetiky a imunologie se kategorie AID v průběhu času významně proměnila a rozšířila, změnil se i pohled na její definici. V současné době jsou AID chápána jako defekty či dysregulace vrozeného imunitního systému, které jsou typické setrvalým nebo opakovaným zánětlivým stavem a absencí primární patogenní role získané imunity (Ben-Chetrit, E. et al. 2018). Vzhledem k četnému propojení obou složek imunitního systému se však AID v závislosti na postižených drahách mohou překrývat s dalšími hlavními osami imunitního systému včetně autoimunity, atopie, imunodeficitů nebo lymfoproliferace (Nigrovic, P. A. et al. 2020). Opožděné stanovení správné diagnózy a dlouhodobě nedostatečná kontrola zánětlivého procesu mohou vést k sekundární amyloidóze, která významně zvyšuje morbiditu a mortalitu základního onemocnění (Obici, L. and Merlini, G. 2012b). Amyloidóza se u AID nejčastěji manifestuje v ledvinách a ve významné míře vede k nefrotické proteinurii, později i renálnímu selhání (Federici, S. et al. 2012). Léčebné možnosti AID jsou určeny mírou pochopení etiopatogenetických procesů onemocnění (Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017). Terapeutickým cílem je dostat pod kontrolu zánětlivou aktivitu, navodit tak remisi onemocnění, zabránit orgánovému poškození a zlepšit kvalitu života pacientů (Fingerhutova, S. et al. 2018; Ter Haar, N. M. et al. 2015).

1.2 Definice autoinflamatorních onemocnění

Původní definice z roku 1999 charakterizovala AID jako systémová zánětlivá onemocnění bez jasného provokujícího momentu, u kterých nenacházíme autoprotilátky ani antigen specifické T-lymfocyty (McDermott, M. F. et al. 1999). Tato definice charakterizovala však především první dva pojmenované syndromy periodických horeček (TRAPS, FMF) a soustředila se hlavně na dysfunkci vrozené imunity. Vyšší citlivost molekulárně-genetických metod a upřesnění patogenních mutací pomocí funkčních, zejména imunologických studií, v posledních 20 letech

významně přispělo k objevu řady nových jednotek této skupiny (Fingerhutova, S. et al. 2018). Důsledkem toho došlo k modifikaci stávajících definic a klasifikací již známých AID, ale i rychle přibývajícím objevům nových syndromů (Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017). Dělení chorob na skupiny čistě autoinflamatorní či autoimunitní se ukázalo být nepřesné a zavádějící (Milner, J. D. 2015).

McGonagle navrhl společně s McDermottem v roce 2006 nové pojetí definice AID, která se o jejich zánětlivé etiologii zmiňuje také, nicméně vyjadřuje se i k lokálním faktorům, které mohou buňky predisponovat k aktivaci vrozené imunity (makrofágy, neutrofilů) a ve výsledku působit tkáňové poškození. Autory bylo navrženo vnímat imunitní onemocnění jako spojitě kontinuum, na jehož jednom konci stojí monogenní autoinflamatorní a na druhém pak monogenní autoimunitní onemocnění (Mcgonagle, D. and McDermott, M. F. 2006).

V průběhu let byla kritéria a definice AID ještě několikrát změněna. V navržených definicích bylo opuštěno striktní působení samotné dysfunkce vrozené složky imunity, byla naopak přidána možnost podílu získané složky imunitního systému. První se k této situaci vyjádřil Kastner (Kastner, D. L. et al. 2010). V navržené definici AID byl uplatněn nejen možný podíl adaptivní imunity, ale nově i současná přítomnost predispozice daného jedince. Autoinflamatorní onemocnění zde bylo pojato jako klinická porucha vyznačující se zánětlivým stavem zprostředkovaným převážně buňkami a molekulami vrozené imunity s významnou predispozicí jedince (Kastner, D. L. et al. 2010).

Nastíněný koncept byl více rozpracován v následujících letech v definici Wekella. Za AID byla dle autora považována všechna imunitní onemocnění se zvýšenými zánětlivými parametry, ke kterým došlo na základě dysregulace molekul a buněk vrozeného imunitního systému, přičemž nezbytným současným kritériem byla predispozice organismu, často spojená s aktivací adaptivního imunitního systému a možnými současně přítomnými dysfunkcemi imunity jako je náchylnost k infekcím, autoimunita nebo nekontrolovaný zánět (Wekell, P. et al. 2017).

Nejnovější definice vzniklá jako konsenzus skupiny odborníků je modifikací původní definice z roku 1999 (McDermott, M. F. et al. 1999) dle skupiny NIH (National Institutes of Health). AID jsou charakterizovány jako klinické poruchy způsobené defekty nebo dysregulací vrozeného imunitního systému, které jsou typické setrvalým nebo opakovaným zánětlivým stavem (elevace reaktantů akutní fáze) a absencí primární patogenní role získané imunity (autoreaktivní T-lymfocyty nebo autoproti látky) (Ben-Chetrit, E. et al. 2018). Zásadní roli v této definici hraje slovo primární, neboť nevylučuje sekundární účast adaptivní imunity na etiopatogenezi AID.

Lepším pochopením etiopatogenetických procesů známých i nově popsanych syndromů není však potřeba dalších modifikací stávající definice AID vyloučena.

1.3 Klasifikace autoinflamatorních onemocnění

AID mohou být klasifikována dle různých schémat, nejčastěji dle projevů, dědičnosti nebo etiopatogeneze. Ve skutečnosti mohou však některá AID spadat do více různých kategorií.

1.3.1 Klasifikace dle projevů

Nejdéle známou a nejpodrobněji popsanou skupinou onemocnění v kontextu projevů je skupina geneticky podmíněných syndromů periodických horeček. Příčina onemocnění tkví v mutacích genů kódujících proteiny s klíčovou rolí v regulaci zánětlivé odpovědi (Meiorin, S. M. et al. 2013). Pro tyto nosologické jednotky je typické opakování epizod horečky se systémovým zánětem a různými orgánovými projevy. Velmi často jsou přítomny i kožní manifestace (Dávila-Seijo, P. et al. 2014). Mezi monogenní syndromy jsou řazeny autozomálně recesivně dědění Familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean Fever, FMF) a Deficit mevalonát-kinázy (Mevalonate kinase deficiency, MKD) (1997; Schafer, B. L. et al. 1992). Periodické syndromy asociované s kryopyrinem/kryopyrinopatie (Cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) a Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (Tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome, TRAPS) jsou řazeny mezi onemocnění s dědičností autozomálně dominantní (Hoffman, H. M. et al. 2001a; McDermott, M. F. et al. 1999). U Syndromu periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií (Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, PFAPA) nebyla kauzální mutace dosud nalezena. Vzhledem k často uváděné pozitivní rodinné anamnéze (10-78 % pacientů) se však role genetického pozadí předpokládá (Krol, P. and Dolezalova, P. 2010; Manthiram, K. et al. 2017).

Dělení syndromů na základě jejich typických projevů bylo využíváno spíše na samotném začátku éry AID, při nižším počtu známých syndromů, které splňovaly první definice AID zohledňující pouze roli vrozené imunity. Výčet klinických projevů byl více koherentní a nepřekrýval se tolik s autoimunitními či imunodeficitními charakteristikami. Autoinflamatorní onemocnění byla dělena například na syndrom s průvodní pyogenní složkou (Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné/Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne/PAPA, Deficit antagonistu receptoru pro interleukin-1/Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist/DIRA), onemocněními s kožní a kostní manifestací (Deficit antagonistu receptoru pro interleukin 36/Deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist/DITRA,

Syndrom synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy/Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome/SAPHO) či přítomností granulomů (Blauův syndrom) nebo různými vaskulopatiemi (Infantilní vaskulopatie asociovaná se stimulatorem interferonových genů/STING-associated vasculopathy with onset in infancy/SAVI, Vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy/deficit adenosindeaminázy 2/Deficiency of adenosine deaminase 2/DADA2). (Jain, A. et al. 2018; Russo, R. A. and Brogan, P. A. 2014)

Dělení syndromů na základně jejich typických projevů nedokáže pokrýt variabilitu nově popsaných onemocnění, a i díky lepšímu pochopení etiopatogeneze jednotlivých AID je v současné době již obsolentní.

1.3.2 Klasifikace dle dědičnosti

Syndromy AID mohou být děleny obecně na monogenní (autozomálně dominantní a recesivní) a polygenní. Monogenně děděné syndromy se manifestují typicky v dětském věku, často již před dovršením prvního roku života (Federici, S. et al. 2015). Na jejich vzniku se podílí mutace typu "gain-of-function" (GOF) v aktivátorech nebo senzorech imunitních odpovědí (prozánětlivé geny) či „loss-of-function“ (LOF) se ztrátou funkce zánětlivých represorů (Beck, D. B. et al. 2022; Di Donato, G. et al. 2021). K manifestaci multifaktoriálních, pravděpodobně polygenních onemocnění, dochází kombinací genetických faktorů s dosud neobjasněnými vlivy zevního i vnitřního prostředí (mikrobiom, metabolismus, buněčný stres atd.)(Savic, S. et al. 2020).

Zvyšující se schopnost detekce kauzálních mutací komplikuje známé typické vzorce mendelovské dědičnosti. Výsledky genetických analýz nemusejí dávat zcela jasnou odpověď na kauzalitu onemocnění. S tímto problémem je možné se setkat například u mutací s nízkou penetrancí (Lachmann, H. J. et al. 2014; Montealegre Sanchez, G. A. and Hashkes, P. J. 2009). Stanovení mozaicismu (gonadálního či somatického), jako možné příčiny onemocnění u pacientů s negativním výsledkem dříve provedeného Sangerova sekvenování, může být rovněž problematické a v klasifikaci AID dle dědičnosti zavádějící. Mozaicismus byl již prokázán u TRAPS, CAPS či Blauova syndromu (Mensa-Vilaro, A. et al. 2016; Rowczenio, D. M. et al. 2017; Rowczenio, D. M. et al. 2016). Další komplikací klasifikace dle dědičnosti může být oligogenismus. Jedná se o dědičnost, u které je nutná kauzální mutace v nejméně dvou (digenismus) nebo více genech současně. Tento případ dědičnosti lze potvrdit pouze segregací analýzou v rodině, byl popsán u autoinflamatorního syndromu asociovaného s proteazomem (PRAAS) (Brehm, A. et al. 2016).

Výsledek genetické analýzy tedy nelze hodnotit pouze jako negativní či pozitivní. Přítomnost mutace zdaleka neznamena potvrzení onemocnění, a naopak negativita genetického vyšetření klinicky suspektního pacienta neznamena vyloučení vyšetřovaného syndromu. Interpretace výsledku genetického vyšetření v kontextu fenotypu pacienta je současným celosvětovým problémem. K interpretaci výsledků nestačí názor samotného genetika, je zapotřebí znalostí hlubších kontextů problémů pacienta a spolupráce s klinikem, popřípadě ověření zjištěných mutací funkčními studiemi za spolupráce s imunologem (Fingerhutova, S. et al. 2018).

Klasifikace dle dědičnosti bývá tedy zpravidla vždy doplněna o klasifikaci dle etiopatogeneze (Demir, S. et al. 2018).

1.3.3 Klasifikace dle etiopatogeneze

Nové etiopatogenetické procesy v rámci AID jsou stále objevovány či objasňovány. Dochází k propojování již známých etiopatogenetických cest, které se mohou překrývat. Jejich výčet tedy není a nemůže být kompletní, další kategorie a podkategorie jsou stále nově popisovány. (An, J. et al. 2024; Nazzar Romero, S. and McCurdy, D. 2024)

Hlavní funkcí imunitního systému je eliminace potenciálně nebezpečných faktorů a zachování tělesné homeostázy. Vrozená složka imunitního systému k tomuto účelu využívá množství intracelulárních i extracelulárních receptorů, které jsou schopny rozlišovat tělu vlastní i cizorodé struktury. Odpovědí na jejich přítomnost je aktivace zánětlivé odpovědi s produkcí prozánětlivých cytokinů a chemokinů, které aktivují buňky imunitního systému a navozují obranu organismu. K těmto účelům slouží bezpočet imunitních mechanismů, které podléhají různým regulačním okruhům, a brání tak jejich samovolné aktivaci. Autoinflamatorní onemocnění mohou být způsobena poruchami na všech úrovních těchto procesů. (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a)

K identifikaci cizorodých struktur slouží řada různých receptorů vrozené imunity, které se označují jako receptory rozeznávající konzervované molekuly typické pro patogeny (Pattern recognition receptor, PRR). Molekulární struktury charakteristické pro patogenní mikroorganismy jsou označovány pojmem nazýváme Pathogen associated molecular patterns (PAMPs). Jedná se například o flagelin nebo lipopolysacharid. Tzv. danger/damage-associated molecular patterns (DAMPs) struktury naopak rozeznávají metabolicky nebezpečné signály (způsobené například bakteriemi, traumatem či metabolickým stresem), které se vyskytují při zvýšené buněčné aktivitě nebo smrti (například adenosintrifosfát, ATP). (Bianchi, M. E. 2007; Janeway, C. A., Jr. 1989; Seong, S. Y. and Matzinger, P. 2004)

1.3.3.1 Inflamazomopatie

Termínem inflamazóm jsou označeny cytosolové proteinové komplexy vrozené imunity, které jsou odpovědné za rozeznání patogenních signálů vedoucích k jejich aktivaci. Příčinou formace inflamazomu mohou být podněty infekční (mikrobiální) či sterilní (produkty metabolismu, traumata buněk).

Struktura inflamazomu je tvořena třemi molekulami. Jedná se o senzorovou molekulu, která rozeznává molekulární vzory PAMPs nebo DAMPS a po které je inflamazom pojmenován [nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing (NLR) family pyrin domain containing 1 – NLRP1, NLR family pyrin domain containing 3 – NLRP3, NLR family CARD (caspase activation and recruitment domains) domain containing 4 – NLRC4 atd.]. Druhou složkou je adaptorová molekula apoptosis related speck-like protein containing caspase activation and recruitment domain (ASC), která funguje jako mezičlánek mezi senzorem a prokaspázou-1, kterou aktivuje na aktivní kaspázu-1. Efektorovou molekulou inflamazomu je kaspáza-1. Tento enzym štěpí prekurzory prozánětlivých cytokinů (pro-interleukin 1 β a pro-interleukin 18) a gasderminů na jejich aktivní formy (interleukinu 1 β a interleukin 18). Cytokiny se dále podílejí na rozvoji typických zánětlivých projevů (horečka, exantém, artritida, serozitida). Aktivní gasderminy jsou schopny vytvořit póry v membránách, čímž dochází k uvolnění cytokinů, někdy ke smrti buněk. (Dai, Y. et al. 2023)

V případě inflamazomopatií dochází k přehnané detekci patogenních signálů. Nadměrná či usnadněná produkce prozánětlivých cytokinů je zde způsobena mutacemi v genech proteinů inflamazomu. Mezi zástupce inflamazomopatií řadíme například FMF, CAPS, DIRA. V léčbě se uplatňují blokátory interleukinu 1 (IL-1). (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a)

1.3.3.2 Interferonopatie

Interferony (IFN) jsou širokou skupinou cytokinů, která se podílí především na antivirové a antiproliferativní odpovědi imunitního systému. Do současné doby byly popsány interferony typu I, II a III. Popsané interferonopatie sdílejí zatím etiopatogenezi pouze interferonů typu I (především tedy IFN α a IFN β). Do budoucna však nelze vyloučit onemocnění s etiopatogenezí i v dalších typech interferonů (Nigrovic, P. A. et al. 2020). Text se věnuje pouze interferonům typu I. Receptor pro interferony typu I je složen ze dvou podjednotek (IFNAR1 a IFNAR2, interferon α and β receptor subunit 1,2). Podjednotka IFNAR1 je transmembránově propojena s tyrozin-kinázou 2 (TYK-2), zatímco IFNAR2 je spojena s Janus kinázou-1 (JAK-1). Navázáním ligandu na receptor je umožněna změna jeho konformace a dimerizace podjednotek,

díky které je uskutečněna autofosforylace a aktivace JAK. Aktivací JAK je následně umožněna fosforylace STAT2 a STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1,2), čímž je zapříčiněn vznik komplexu STAT1-STAT2-IRF9 (interferon regulatory factor 9) neboli komplexu ISGF3 (IFN-stimulated gene (ISG) factor 3). Přesunem komplexu do jádra buňky je umožněna jeho vazba na DNA, čímž je dosaženo iniciace transkripce interferonových genů. (Platanias, L. C. 2005) USP18 (ubiquitin specific peptidase 18) je díky kompetici s JAK1 o vazbu na IFNAR2 činitelem negativní zpětné vazby signalizace IFN. Mutace v USP18 nebo ISG15 (interferon-stimulated gene 15) umožňující regulaci stability USP18 ústí v chybnou IFN signalizaci. (Crow, Y. J. and Stetson, D. B. 2022)

Interferonopatie I vznikají na základě mutací v genech, které regulují rozpoznávání, regulaci a zpracování nukleových kyselin (jaderných, mitochondriálních). Za deset let existence termínu bylo objeveno 38 onemocnění s touto příčinou. Nalezenými mutacemi jednotlivých proteinů byla vysvětlena zvýšená exprese interferonů například na základě chybného metabolismu nukleových kyselin (deoxyribonukleáza, ribonukleáza, DNA polymeráza atd.), chybného rozeznávání signálu nukleových kyselin, chybného přenosu signálu nukleové kyseliny, poruchy regulace exprese interferonu pomocí negativní zpětné vazby, poruchy integrity mitochondrií a úniku nukleových kyselin do cytoplazmy či poruchy funkce proteazomu s akumulací proteinů určených k degradaci v buňce. (Crow, Y. J. and Stetson, D. B. 2022)

Typické příznaky zahrnují panikulitidu, lipodystrofii, leukocytoklastickou vaskulitidu či intersticiální plicní onemocnění. Reaktanty akutní fáze nemusejí být zvýšené. Příkladem je syndrom Aicardi-Goutieres, SAVI nebo Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CANDLE). Léčba těchto onemocnění je velmi komplikovaná, využívají se inhibitory Janusových kináz, blokátory interferonů typu I nebo jejich receptorů, v klinických studiích jsou využívány i inhibitory reverzní transkriptázy, možností volby u těžce nemocných pacientů je i transplantace kostní dřeně. (Crow, Y. J. and Stetson, D. B. 2022; Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a; Mendonca, L. O. and Fremond, M. L. 2024)

1.3.3.3 Relopatie/NF-kB patie

Termín relopatie/ NF-kB patie (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) zahrnuje širokou rodinu transkripčních faktorů (p50, p52, RelA, c-Rel, RelB), které různými způsoby přispívají k tvorbě zánětlivé odpovědi organismu (transkripce prozánětlivých genů,

aktivace adhezních molekul, produkce zánětlivých cytokinů, buněčná proliferace, angiogeneze atd.). Všechny tyto proteiny se za normálních okolností vyskytují v cytoplazmě inaktivované pomocí různých inhibitorů (I κ B – I κ B α , I κ B β , Bcl-3, I κ B ϵ , I κ B γ , prekursor proteinu p100 a p105), které jsou na ně navázány, a brání tak dalšímu přenosu signálu. Aktivita NF- κ B je rozsáhle regulována pomocí posttranslačních modifikací včetně fosforylace nebo ubiquitylace. Negativními regulátory je několik deubiquitylačních enzymů (A20, CYLD, cezanne, OTULIN). (Freigeh, G. E. and Michniacki, T. F. 2023; Liu, T. et al. 2017; Yu, H. et al. 2020)

K aktivaci NF- κ B může dojít klasickou nebo alternativní cestou. Kanonická aktivace může být zahájena cytokiny (IL-1 β , TNF) či PAMPs, nekanonická dráha bývá zahájena především ligandy ze superrodiny TNF. Komplex I κ B kinázy (IKK) se skládá ze dvou podjednotek IKK α a IKK β a jedné regulační podjednotky jménem NF- κ B essential modulator (NEMO/IKK γ). Díky této kináze dochází k fosforylaci I κ B α , která umožní její ubiquityl-dependentní degradaci v proteazomu. Následně je dosaženo rychlé a přechodné translokace do jádra (především dimerů p50/RelA a p50/cRel). NF- κ B indukuje rovněž expresi svých negativních regulátorů I κ B α , A20 a p105. Nekanonická cesta je odpovědná za aktivaci p100/RelB. (Liu, T. et al. 2017; Yu, H. et al. 2020)

Poruchy této dráhy se vyznačují celou řadou klinických příznaků, mezi které patří projevy imunodeficiency, autoinflamace, autoimunity a atopie. Mezi typické projevy patří vyrážka, kožně-slivniční ulcerace a artritida, dále pak uveitida nebo projevy nespecifického střevního zánětu. Zástupcem je Blauův syndrom, Haploinsuficiency A20 (HA20), DITRA. V léčbě se uplatňují například kortikosteroidy, methotrexát nebo blokátory tumor nekrotizujícího faktoru. (Beck, D. B. et al. 2022)

1.3.3.4 Cytoskeletopatie

Aktinový cytoskelet hraje roli v zánětlivých i imunitních odpovědích organismu, jeho význam v etiopatogenezi onemocnění stále roste. Buňky imunitního systému využívají tohoto systému pro stabilitu imunitních synapsí, svou migraci i uvolnění cytokinů. Onemocnění této kategorie mohou být v rámci metabolismu aktinu zapříčiněna poruchou jeho elongace, chybnou regulací koncentrace v buňce, poruchou aktivace, protruze, větvení nebo jeho transkripce. (Kim, M. L. et al. 2015; Papa, R. et al. 2020) Komplex actin-related protein 2/3 (ARP2/3) je zodpovědný za větvení aktinových filament pomocí přidávání jeho monomerů do komplexu, čímž je zahajována polymerace. K aktivaci komplexu jsou zapotřebí malé GTPázy (CDC42 nebo RAC1). Proteiny WDR-1 a ADF1 jsou naopak zodpovědné za depolymerizaci, a tedy regulaci dynamiky aktinového cytoskeletu v buňce. (Aksentijevich, I. and Schnappauf, O. 2021)

Manifestace této kategorie chorob mohou být velmi různorodé, od časného nástupu primárních imunodeficitů a trombocytopenií až po různý stupeň autoinflamatorních poruch včetně náchylnosti k vzniku hemofagocytyjících lymfohistiocytóz. Mezi klinickými projevy lze definovat například novorozenecký nástup onemocnění, přítomnost pancytopenie, vyrážky nebo hemofagocytózy. Zástupem této kategorie je Autoinflamatorní periodická horečka s imunodeficiencí a trombocytopenií (PFIT). (Papa, R. et al. 2020)

1.3.3.5 Ubiquitynopathie

Poruchy ubiquitylace by mohly být vyčleněny jako samostatná klasifikační kapitola, nicméně část etiopatogeneze sdílí i s interferonopatiemi či NF-kB patemi.

Ubiquitylace jsou posttranslační modifikace, které dokáží regulovat stabilitu substrátu a jeho signalizaci. Tento proces je důležitý například pro buněčný cyklus, reakci na poškození DNA či zánětlivou odpověď. Na základě ubiquitylace je spuštěna proteozomální degradace substrátů. Tento proces je dynamický a reverzibilní, může být zvrácen pomocí enzymů deubiquitynáz, které dokáží odstranit ligovaný ubiquitin nebo odstranit polymerní modifikace substrátu. Výsledkem poruch tohoto charakteru může být právě dysregulace exprese NF-kB. (Beck, D. B. et al. 2022; Di Donato, G. et al. 2021)

Mezi klinickými projevy těchto onemocnění nacházíme široké spektrum všech imunitních odchylek od náchylnosti k infekcím až po autoinflamatorní/autoimunitní znaky onemocnění či projevy lymfoproliferace se sklonem k malignitám. Mezi zástupce těchto onemocnění řadíme například VEXAS syndrom (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) či Haploinsuficienci 20 (HA20). (Beck, D. B. et al. 2022)

1.3.3.6 Deficity enzymů

K AID mohou vést také loss of function varianty v genech kódujících některé enzymy. Do této skupiny patří deficit adenosindeaminázy 2 (DADA2), může sem ale rovněž spadat i deficit mevalonát kinázy (MKD). (An, J. et al. 2024)

Jako další etiopatogenetické procesy zahrnující AID lze zařadit i poruchy v komplementu nebo aktivaci makrofágů.

1.4 Epidemiologie autoinflamatorních onemocnění

AID se svou četností výskytu řadí mezi vzácná onemocnění, která jsou dle Světové zdravotnické organizace (WHO) definovaná jako postižení 1 z 2000 osob a méně (Baldovino, S. et al. 2016). Nové jednotky této skupiny onemocnění stále přibývají, a proto není epidemiologická situace u mnohých z nich ještě zdaleka zdokumentována. Nejlépe avšak

nikoliv ideálně je popsána situace u syndromů periodických horeček, které jsou nejdéle známou skupinou AID.

Nejčastější monogenní periodickou horečkou, jejíž frekvence výskytu se liší dle geografické lokality a etnického původu, je FMF. Nejvyšší prevalence 1:500-1000 je popisována v endemických oblastech východního středomoří (Turecko, Arménie, Izrael). Zdaleka nejčtenější výskyt je popisován v regionu Anatolie v Turecku (1:395), zde tedy nesplňuje kritérium vzácného onemocnění (Tufan, A. and Lachmann, H. J. 2020). V ostatních lokalitách pak četnost úměrně klesá (např. 48:1 000 000 v Německu) (Chuamanochan, M. et al. 2019). Prevalence kryopyrinopatií (CAPS) se pohybuje mezi 1-5:1 000 000 (Rowczenio, D. M. et al. 2017; Welzel, T. and Kuemmerle-Deschner, J. B. 2021). Syndrom TRAPS se vyskytuje s prevalencí 1:1 000 000 (Lachmann, H. J. et al. 2014). Celosvětová prevalence MKD není známa, neboť tři reportované studie pocházejí pouze z Evropy. Prevalence se zde pohybuje od 1,3: 1 000 000 (zahrnuty děti 0-19 let ve východoevropských a středoevropských zemích), přes 5:1 000 000 (zahrnuta celá populace Nizozemska) po 6,2:1 000 000 (zahrnuty děti 0-16 let v Německu).

Za největší zdroj dat o výskytu, projevech, komplikacích a terapii těchto nemocí je dosud považován evropský registr EUROFEVER (Toplak, N. et al. 2012).

1.5 Zástupci autoinflamatorních onemocnění

V roce 2024 bylo v největší databázi AID Infevers (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web>) registrováno 60 syndromů této etiopatogenetické kategorie (Nazzar Romero, S. and Mccurdy, D. 2024). Vzhledem k rozsahu problematiky byli (pro demonstraci širší spektra AID) vybráni někteří zástupci jednotlivých etiopatogenetických kategorií. Seznam byl doplněn dalšími syndromy se vztahem k AA amyloidóze.

1.5.1 Monogenní onemocnění

1.5.1.1 Familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean fever, FMF)

FMF je jedním ze dvou nejdéle známých syndromů periodických horeček, současně se jedná o nejčastější monogenní horečku celosvětově. Na základě svých projevů byla původně známá pod pojmem benigní paroxysmální peritonitida (pojmenování z roku 1945) (Siegal, S. 1949). Její poměrně vzácné zastoupení u nás způsobuje vazba na etnický původ. V rámci současné migrační politiky je na ní však potřeba v diferenciální diagnostice horečnatých stavů pamatovat (Fingerhutova, S. et al. 2018). Nejčastěji se vyskytuje u jedinců z oblastí kolem Středoziemního moře, jedná se především o populace neaškenázských Židů, Turků, Arabů a Arměnců (Federici,

S. et al. 2012). Vysoká prevalence mutací v genu pro FMF je zřejmě dána přirozeným výběrem díky ochrannému efektu těchto mutací proti infekci moru způsoběnou bakterií *Yersinia pestis* (Park, Y. H. et al. 2020).

Onemocnění je způsobeno mutací MEFV (Mediterranean Fever) genu kódujícího protein pyrin (marennostin). Gen se nachází na krátkém raménku 16. chromozomu (16p13.3). Tato mutace byla v roce 1997 první objevenou mutací způsobující autoinflamatorní onemocnění (1997), syndromologicky je nicméně toto onemocnění známo již od roku 1908 (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011). Mutace v genu MEFV vede důsledkem insuficientní transkripce inhibičních faktorů v regulaci NLRP3 (NLR family, pyrin domain containin 3 protin, NLR = Nod like receptor) inflamazomu k nadprodukci interleukinu 1 (IL-1) (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011). FMF se dědí typicky autozomálně recesivně, může se však vzácně manifestovat i u nositelů jedné mutované alely (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011; Federici, S. et al. 2012). V současné době dochází k četným diskuzím nad problematikou symptomatických heterozygotů a interpretací korelací genotyp-fenotyp. V případě nálezu symptomatického heterozygota je nutné zvažovat další nepopsanou mutaci, přítomnost epigenetických mechanismů či polymorfismů (Procopio, V. et al. 2018). I tito pacienti mohou však vzhledem k jejich klinickým projevům vyžadovat léčbu. Je možné, že ale právě u nich může docházet s věkem ke zmírnění fenotypu či úplnému vymizení obtíží (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a). Jsou však také popisováni i geneticky negativní jedinci s příznaky FMF, některé studie uvádějí jejich výskyt až ve 40 % (Koo, K. Y. et al. 2012).

Onemocnění se u 80-90 % pacientů manifestuje do dvaceti let věku, byly popsány dva jeho fenotypy (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019b). Fenotyp I je typicky spojený s horečkou a dalšími níže uvedenými příznaky. Fenotyp II je charakterizovaný amyloidózou, která je prvním či jediným příznakem onemocnění (Medlej-Hashim, M. et al. 2004). Epizody obtíží mohou trvat hodiny až dny (nejčastěji 2-3 dny) a bývají vyvolány různými stresory, jako například menstruací, stresem nebo fyzickou aktivitou (El-Shanti, H. I. 2003; Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a). Teplotní špičky jsou doprovázeny přítomností serozitid. Nejčastěji je popisována peritonitida, ve snižující se frekvenci pak pleuritida, orchitida nebo perikarditida (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019b). Sterilní peritonitida s krutými bolestmi břicha se vyskytuje až u 90 % pacientů a nezdíka je nutí k vyhledání chirurgické ambulance. V anamnéze bývá velmi často stav po apendektomiích (El-Shanti, H. I. 2003). Jednostranné pleuritidy s bolestmi na hrudi se manifestují až u 40 % pacientů, výskyt perikarditidy nebývá častý. Artritida nebo artralgie postihující především velké klouby (kolena, kyčle, kotníky) se manifestují u více než 50 % pacientů (Federici, S. et al. 2012). Kožní manifestace zahrnují široké spektrum eflorescencí.

Nejčastěji je popisován nespecifický purpuriformní exantém nebo erysipelu podobný erytém na dorzech nohou a mediálních stranách kotníků (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011). Léze bývají jednostranné i oboustranné, proteplené a oteklé, v průměru dosahují 10-15 cm (El-Shanti, H. I. 2003). Občasně se může vyskytovat IgA vaskulitida, angioedém, difuzní palmoplantární erytém nebo Raynaudův fenomen (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011).

Nejvýznamnější komplikací je reaktivní amyloidóza, která byla na základě renálního selhání do objevu kolchicinu hlavní příčinou smrti FMF (Federici, S. et al. 2012). Byli popsáni pacienti s AA amyloidózou, kteří nevykazovali žádné klinické známky onemocnění (FMF fenotyp II) (Melikoglu, M. et al. 2000). U těchto pacientů byla amyloidóza zřejmě výsledkem přítomnosti trvalého subklinického zánětu. Vzhledem k riziku vývoje AA amyloidózy je u pacientů nezbytná pravidelná monitorace parametrů zánětu v bezpříznakovém afebrilním období (Altunoğlu, A. et al. 2013).

Léčebnou volbou číslo jedna je kolchicin (Ozen, S. et al. 2016). U kolchicin-rezistentních pacientů přichází do úvahy indikace biologické léčby, konkrétně blokáda IL-1 (Köhler, B. M. et al. 2018).

1.5.1.2 Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)

Syndrom TRAPS byl spolu s FMF mezi prvními objevenými zástupci skupiny AID (McDermott, M. F. et al. 1999). Svou četností mu po FMF patří druhé místo celosvětového žebříčku. Dědičnost TRAPS je autozomálně dominantní. V jeho etiopatogenezi hraje klíčovou roli tumor nekrotizující faktor α (TNF). TNF se podílí na vzniku horečky a kachexie, aktivuje leukocyty a cytokiny, působí na expresi adhezivních molekul a je podstatným aktérem v obraně organismu proti intracelulárním patogenům. Zánětlivá odpověď je indukována intracelulární kaskádou působků, které jsou aktivovány konformační změnou receptoru pro TNF po navázání jeho solubilního ligandu. Aby nedocházelo k trvalé aktivaci této cesty, je za fyziologického stavu extracelulární doména TNF rozštěpena. Tímto způsobem dojde k uvolnění receptoru, který je schopen konkurovat receptoru buněčného povrchu a navázáním na solubilní TNF oslabit zánětlivou odpověď organismu (Lachmann, H. J. 2011). V přítomnosti mutace TNF receptoru 1A nedochází ke štěpení extracelulární domény, ani k jeho vychytávání pomocí solubilních receptorů TNF. Zánětlivá odpověď přetrvává na základě stálé přítomnosti TNF v mutaci změněných receptorech a ve výsledku i hromaděním alterovaných receptorů v endoplazmatickém retikulu. (Caminero, A. et al. 2011; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017; Lachmann, H. J. 2011)

Onemocnění je charakterizováno protrahovanými epizodami febrilií, které jsou často vyšetřovány jako FUO (Fever of Unknown Origin, horečka neznámého původu). Tyto ataky trvají v řádu týdnů (1-6). Mezi subjektivními stesky pacientů dominují myalgie, artralgie nebo bolesti břicha. V anamnéze jsou popisovány oční projevy ve smyslu konjunktivitidy a periorbitálního edému či erytému. Kožní projevy může charakterizovat proximo-distálně migrující makulární raš (především na končetinách), který je citlivý na dotek. Bolestivost postižených míst je vysvětlována současně probíhající fasciitidou (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011). Histologicky jsou prokazovány perivaskulární a intersticiální infiltráty s převahou mononukleárů (Kanazawa, N. and Furukawa, F. 2007). Reaktivní amyloidóza postihuje 14-25 % pacientů (Braun-Falco, M. and Ruzicka, T. 2011).

Léčebně se uplatňuje epizodické podávání kortikoterapie, úspěšnost léčby však s délkou terapie klesá. Podobná zkušenost byla získána i na základě studií s etanerceptem (blokátor TNF α). Léčebnou strategií současné doby jsou blokátory IL-1 (Ter Haar, N. M. et al. 2015). U pacientů s těžkým průběhem onemocnění je v jistých případech indikována alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) (Fingerhutova, S. et al. 2018).

1.5.1.3 Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)

CAPS či kryopyrinopatie je pojem, který zahrnuje definované klinické jednotky v kontinuálním spektru syndromů různé závažnosti. Za projevy onemocnění zodpovídá mutace v genu NLRP3 – NLR family pyrin domain containing 3 (známého také pod zkratkou CIAS1 – cold induced autoinflammatory syndrome 1), který je lokalizován na chromozomu 1q44. Tento gen kóduje kryopyrin, další z proteinů komplexu inflamazomu (Neven, B. et al. 2008). Přestože se jedná o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, není možné až u 40 % pacientů s klinicky suspektním onemocněním při standardním sangerovském sekvenování popsat patogenní mutaci (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Tanaka, N. et al. 2011). U většiny z nich (až u 70 %) lze prokázat somatický mosaicismus (Zhou, Q. et al. 2015). Odhady v jeho zastoupení se značně liší (4,2-35,8 %) (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Tanaka, N. et al. 2011). Ke vzniku mosaicismu může dojít již v průběhu embryogeneze, zde dochází k postižení všech typů buněk. Typicky se jedná o dětské pacienty s časnými projevy onemocnění. V literatuře jsou popsány kazuistiky pozdního výskytu příznaků kryopyrinopatie mezi dospělými pacienty. V těchto případech je v průběhu času dokumentován nárůst mutované populace buněk. Formou jiné kazuistiky byla popsána i nutnost navyšování dávky blokátoru IL-1 vztažená k rostoucí populaci buněk s mutací v NLRP3 genu v průběhu času (Rowczenio, D. M. et al. 2017).

Výsledkem mutace v genu NLRP3 je nepřiměřená produkce prozánětlivých cytokinů IL-1 β a IL-18, které jsou z inaktivních prekurzorů na účinné formy přeměněny aktivovanou kaspázou 1 (Neven, B.et al. 2008). Klinické spektrum kryopyrinopatií představuje tři základní fenotypy a široké spektrum syndromů překryvných. Jedná se o Familiární chladovou kopřivku (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS), Muckle-Wellsův syndrom (MWS) a Chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome neboli Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; CINCA/NOMID) (Dávila-Seijo, P.et al. 2014). Dle nově navrženého názvosloví se skupina kryopyrinopatií označuje jako NLRP3-asociovaná autoinflamatorní onemocnění (NLRP3-AID) a jeho podskupiny podle spektra závažnosti pak jako mírný, středně těžký nebo těžký typ (Ben-Chetrit, E.et al. 2018).

Nejméně závažným fenotypem je Familiární chladová urtika (FCAS, mírný typ NLRP3-AID). Pacientovy obtíže se dostavují v souvislosti s expozicí chladu (ne však po fyzickém kontaktu s ledovými předměty), nejčastěji po 1-2 hodinách (Fingerhutova, S.et al. 2018). Za typický projev onemocnění je považována kopřivce podobná vyrážka spojená s horečkou. Kožní léze nejčastěji pálí nebo bodají, někdy mohou být svědivé. V kožní biopsii jsou prokazovány především perivaskulární neutrofilní infiltráty bez známek vaskulitidy a edému dermis (Dávila-Seijo, P.et al. 2014). Mezi další projevy patří zimnice, zánět spojivek nebo bolest kloubů. Epizody obtíží trvají 12-24 hodin. Projevy onemocnění jsou u nositelů mutace NLRP3 pozorovány velmi časně, a to často již v průběhu prvního roku života. Amyloidóza se u FCAS vyskytuje velmi vzácně (Dávila-Seijo, P.et al. 2014).

Muckle-Wellsův syndrom (MWS; středně těžký typ NLRP3-AID) je středně těžkým fenotypem onemocnění. Za spouštěče epizod obtíží je považován rovněž chlad, ale i stres. Pacienti mívají epizody spojené s recidivujícími febriliemi, kopřivce podobnou vyrážkou, zánětem spojivek, bolestmi hlavy, artralgiemi a artritidou. V porovnání s FCAS mají epizody delší trvání (12-36 hodin). Mezi vážnější komplikace onemocnění patří progresivní sensorineurální ztráta sluchu (může progredovat až do úplné hluchoty) a vysoké riziko rozvoje sekundární amyloidózy (až 25 %) (Dávila-Seijo, P.et al. 2014).

Nejtěžším fenotypem je syndrom CINCA/NOMID (těžký typ NLRP3-AID). Onemocnění doprovázené perzistujícími febriliemi, celkovými projevy zánětu a vyrážkou se obvykle manifestuje již v novorozeneckém období, většinou do půl roku věku (Fingerhutova, S.et al. 2018). Exantém bývá přítomen v 66 % případů již při narození, u neléčených jedinců přetrvává po celý život. V kožní biopsii jsou popisovány perivaskulární infiltráty lymfocytů, neutrofilů a eozinofilů, mastocyty zde nemají žádné zastoupení. (Dávila-Seijo, P.et al. 2014).

Klinické projevy doplňuje lymfadenopatie a hepatosplenomegalie (Dávila-Seijo, P.et al. 2014; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017). Pro kloubní postižení je typický postupný rozvoj těžké artropatie, která se vyskytuje až v 50 % případů. Je důležité myslet i na možnosti očního postižení v podobně přední uveitidy. Nejzávažnějším projevem je postižení centrálního nervového systému v podobě chronické aseptické meningitidy vedoucí k rozvoji chronické nitrolební hypertenze. Jejím důsledkem může být atrofie mozku nebo slepota při postižení zrakového nervu. Často je přítomno opoždění psychomotorického vývoje (Dávila-Seijo, P.et al. 2014; Fingerhutova, S.et al. 2018).

Léčebně se uplatňují blokátory IL-1. K dosažení stejného efektu v různých věkových kategoriích je obvykle u mladších pacientů zapotřebí vyšších dávek (Kuemmerle-Deschner, J. B. et al. 2013; Urien, S. et al. 2013; Wittkowski, H. et al. 2011).

1.5.1.4 Deficit mevalonát-kinázy (Mevalonate-kinase deficiency, MKD)

Periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou je řazen svou etiopatogenezí na rozhraní autoinflamatorních a metabolických chorob. Podstata onemocnění spočívá v mutaci genu pro enzym mevalonát-kinázu (MVK), onemocnění vykazuje autozomálně recesivní charakter dědičnosti. Gen pro MVK je umístěn na dvanáctém chromozomu (12q24). Fenotyp onemocnění je určen enzymatickou aktivitou, která je v případě mutace snížena. Pokles enzymatické aktivity vede k chybné tvorbě isoprenoidových produktů při biosyntéze cholesterolu, dochází k hromadění meziproduktů a stimulaci nepřiměřené sekrece IL-1 β (Federici, S.et al. 2012).

Onemocnění s minimální enzymatickou aktivitou MVK (0,1%) je řazeno mezi metabolická onemocnění a nese název mevalonátová acidurie (Federici, S.et al. 2012). Dle doporučení by měl být pro tuto jednotku volen termín Těžká deficience mevalonát-kinázy (Ben-Chetrit, E.et al. 2018). Mezi typické projevy onemocnění patří mentální retardace, ataxie, neprosívání, hypotonie, myopatie nebo katarakta (Federici, S.et al. 2012).

Periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou, dle novější nomenklatury Mírná deficience mevalonát-kinázy, je způsoben sníženou aktivitou enzymu v rozmezí 1-8 % normy (Federici, S.et al. 2012). Onemocnění se projevuje opakovanými febrilními stavy (4-7 dní, v intervalech 4-8 týdnů) již v průběhu prvního roku života (Fingerhutova, S.et al. 2018). S věkem se může fenotyp obtíží mírnit. Za spouštěče onemocnění je považován stres, očkování, infekce nebo trauma (Federici, S.et al. 2012). V průběhu epizod si pacienti stěžují na bolesti břicha s různým vegetativním doprovodem, bolesti v krku při faryngitidě a na artralgie. Objektivně bývá popisována krční lymfadenopatie nebo artritida. Kůže je postižena až v 80 %

případů, nejčastěji se jedná o makuly, které mohou mít tendenci ke shlukování (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Federici, S. et al. 2012).

Laboratorně dochází k nespecifické elevaci hladiny imunoglobulinu typu D, u 80 % pacientů je popisována zvýšená hladina imunoglobulinu typu A (Klasen, I. S. et al. 2001; Obici, L. et al. 2004). Stejně jako u ostatních autoinflamatorních chorob je ostatní laboratoř nespecificky zánětlivá. V moči se v průběhu ataky teplot objevuje mevalonaturie. (Federici, S. et al. 2012) Případy amyloidózy jsou popsány u periodického syndromu asociovaného s mevalonát-kinázou formou kazuistik (celkově pod 5%), nicméně se zdá, že i těchto kazuistik přibývá (Bilginer, Y. et al. 2011).

Terapeuticky je využíván efekt epizodické kortikoterapie, v případě těžších fenotypů pak především léčba blokátory IL-1, případně TNF α nebo IL-6 (Ter Haar, N. M. et al. 2015). U několika pacientů si stav vyžádal transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) (Dávila-Seijo, P. et al. 2014).

1.5.1.5 Deficit antagonisty pro receptor interleukinu 1 (Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist, DIRA)

Syndrom DIRA je způsoben ztrátovou mutací genu pro protein antagonisty receptoru IL-1 (IL1RN). Funkčním dopadem mutace je kontinuálně aktivovaná prozánětlivá odpověď organismu cestou nekontrolované sekrece IL-1. Onemocnění vykazuje autozomálně recesivní dědičnost. (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013)

Syndrom DIRA je charakterizován pustulární dermatitidou, multifokální aseptickou osteomyelitidou a periostitidou (Touitou, I. et al. 2013). Klinické projevy jsou doprovázeny elevací zánětlivých parametrů. K manifestaci onemocnění dochází již perinatálně (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Další systémové projevy mohou zahrnovat respirační insuficienci, plicní fibrózu, trombotické příhody nebo vaskulitidu (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Na rentgenech může být patrná osteopenie, epifyzeální přerůst dlouhých kostí, fúze cervikálních obratlů, rozšíření klavikul nebo předních konců žeber (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017). V rámci kožních projevů jsou popisovány generalizované erytematózní plaky kryté pustulózou, které se objevují typicky již po narození a ve výsledku mohou končit difuzní deskvamací. U pacientů může být přítomna anonychie či dolíčkování nehtů (Dávila-Seijo, P. et al. 2014).

Vysoce efektivní léčbou je blokáda IL-1 (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013).

1.5.1.6 Aicardiho-Goutieresův syndrom (Aicardi-Goutieres syndrome, AGS)

Aicardiho-Goutieresův syndrom se řadí k dalším vzácným multisystémovým onemocněním z řady interferonopatií typu I, které je charakterizováno především leukodystrofií/encefalopatií. V průběhu času bylo popsáno devět různých proteinů (Tabulka 1), jejichž mutace vedou k AGS. Mutace v genech kauzálních proteinů mohou zapříčinit akumulaci nukleových kyselin v cytoplazmě nebo chybné snímání signálů vlastních nukleových kyselin, výsledkem čehož dochází k nadprodukci IFN typu I. Dědičnost je většinou autozomálně recesivní, několik variant v ADAR nebo TREX1 a varianty v IFIH1 mají dědičnost autozomálně dominantní. Původní klasické (především neurologické) projevy byly díky objevům mutací dalších genů rozšířeny o další spektrum manifestací včetně chilblains, glaukomu nebo překryvu s klinickými projevy systémového lupusu (SLE). (Dell'isola, G. B. et al. 2023; Liu, A. and Ying, S. 2023)

Asi u 10 % jedinců dochází k neurologickým manifestacím onemocnění časně po porodu. Jedná se o přítomnost spasticity, dystonie, křečí, slepoty nebo progresivní mikroencefalopatie a horečky. Pozdější prezentace AGS (v řádu měsíců) jsou spojené s iritabilitou, poruchami spánku, pláčem, problémy s krmením, subfebriliemi, opožděním vývoje či ztrátou již nabytých dovedností. V laboratoři jsou klinické manifestace doprovázeny lymfocytózou a zvýšenými hladinami IFN α v seru i mozkomíšním moku. Přítomnost iritability, problémů s krmením, mikrocefalie nebo křečí může napodobovat transplacentární infekci, která by měla být v diferenciální diagnóze těchto stavů. (Liu, A. and Ying, S. 2023; Rice, G. et al. 2007)

Familiární chilblain lupus je pojmenován po chladem indukovaných modro-červených lézích na rukou, nohou a uších, které mohou ulcerovat, někdy vedou až ke ztrátě postižené tkáně. (Liu, A. and Ying, S. 2023)

Při zobrazení CNS jsou typickým nálezem intrakraniální kalcifikace, přítomnost leukodystrofie a mozkové atrofie. (Liu, A. and Ying, S. 2023)

Léčba je symptomatická. Kortikoidy mohou pomoci ke zlepšení kožních lézí, nemají však žádný vliv na manifestace neurologické. Experimentálně jsou podávány inhibitory JAK nebo reverzní transkriptázy. (Liu, A. and Ying, S. 2023)

Tabulka 1 Aicardiho-Goutieresův syndrom - přehled genů (modifikováno podle (Eleftheriou, D. et al. 2019))

Geny	Dědičnost	Projevy
TREX1	AR/AD	AGS, familiární chilblain lupus, SLE, retinální vaskulopatie s mozkovou leukodystrofií
RNASEH2B	AR	AGS, spastická paraparéza
RNASEH2C	AR	AGS
RNASEH2A	AR	AGS
SAMHD1	AR	AGS, familiární chilblain lupus, chronická lymfocytární leukemie
ADAR1	AR/AD	AGS, hereditární symetrická dyschromatóza, bilaterální nekróza striata, spastická paraparéza
IFIH1	AD	AGS, spastická paraparéza, Singleton Merten syndrom
LSM11	AR	AGS
RNU7-1	AR	AGS, jaterní postižení, arteriální hypertenze, perikardiální výpotky, postižení ledvin

Vysvětlivky: AGS - Aicardiho-Goutieresův syndrom, AR – autozomálně recesivní, AD – autozomálně dominantní, SLE – systémový lupus erythematosus

1.5.1.7 STING asociovaná vaskulopatie s časným začátkem (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI)

Syndrom SAVI je dle jeho etiopatogenetických mechanismů řazen mezi interferonopatie. Onemocnění je způsobeno mutací v genu TMEM173, kterým je kódován protein endoplazmatického retikula STING (stimulátor interferonových genů). Tento protein se účastní obranných reakcí organismu proti virovým nebo vlastním dsDNA (dvouvláknová DNA) částicím. Molekuly DNA jsou dále rozeznány cyklickou guanosinmonofosfát-adenosinmonofosfát syntázou (GMP-AMP syntáza), která syntetizuje cyklický guanosin monofosfát-adenosin monofosfát (cGAMP), který se dále váže na protein STING. Tato vazba umožní fosforylaci TANK-vazebné-kinázy 1 (TBK1) a regulačního faktoru interferonu 3 (IRF-3). Následně dochází k translokaci IRF-3 do jádra, čímž je způsobena (v případě mutace TMEM173) kontinuální transkripce interferonu β (Kim, H. et al. 2016). U onemocnění dochází k elevaci interferon-inducibilního proteinu 10 (IP-10/CXCL10) a trvalému zvýšení fosforylace STAT-1 (Signal transducer and activator of transcription 1) T i B lymfocytů (Kim, H. et al. 2016).

Příznaky onemocnění se začínají projevovat již v novorozeneckém období. Jedná se o systémové onemocnění, které se může manifestovat febriliemi, zvýšenou únavou, elevací zánětlivých parametrů, chronickou anemií nebo poruchami růstu (Kim, H. et al. 2016; Volpi, S. et al. 2016).

Vaskulopatické léze patří k nejtěžším projevům onemocnění. Jejich lokalizace je typicky akrální (chlada-senzitivní oblasti) (Liu, Y. et al. 2014). U pacientů jsou popisována

ložiska teleangiektazií, pustulární či puchýřnaté vyrážky tváří, nosu, prstů nebo chodidel (Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017; Liu, Y.et al. 2014). Místa postižená ulceracemi se hojí strupy nebo krustami. Špatné cévní zásobení může způsobovat resorpce distálních částí článků prstů, případně gangrény. Histologicky se jedná o leukocytoklastický zánět drobných cév.

Kapilaroskopie může odhalit tortuozity kapilár nehtových lůžek s jejich nižším počtem. K dalším projevům zhoršeného cévního zásobení patří jizvení chrupavek ucha, perforace nosního septa nebo dystrofické změny nehtů. Na průběh onemocnění má významný vliv i chladné počasí (Liu, Y.et al. 2014).

U většiny pacientů byla popsána intersticiální plicní nemoc, která vede k plicní fibróze (Volpi, S.et al. 2016). Všichni dosud diagnostikovaní pacienti měli hilovou nebo paratracheální lymfadenopatii. V klinickém obraze dominuje kašel a tachypnoe (Volpi, S.et al. 2016).

Muskuloskeletální postižení pacientů se SAVI syndromem je variabilní. Ve věku sedmi let byla u jednoho z pacientů dokumentována seropozitivní polyartritida. Několik pacientů mělo histologicky potvrzenou myositidu. (Liu, Y.et al. 2014)

Laboratorně byla u některých jedinců objektivizována nízká pozitivita autoprotilátek (antinukleární protilátky ANA, protilátky proti fosfolipidům APLA, proti b2 glykoproteinu I, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů s cytotoplazmatickou imunofluorescencí cANCA) (Volpi, S.et al. 2016).

Léčebně bylo u pacientů vyzkoušeno široké spektrum imunosupresivních preparátů, na kterých nebylo dosaženo trvalé odpovědi. Léčba inhibitory Janusových kináz (JAK) je ve fázi klinických studií. (Kanazawa, N. et al. 2023; Liu, Y.et al. 2014)

1.5.1.8 Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CANDLE)

CANDLE je dalším syndromem z řady interferonopatií. Onemocnění je charakterizováno porušenou funkcí proteazomu, který slouží buňce k degradaci chybně složených nebo poničených intracelulárních proteinů a jejich prezentaci buňkám imunitního systému. U pacientů se syndromem CANDLE nacházíme v genu pro β 8 podjednotku proteazomu (PSMB8) loss of function mutaci, která působí sníženou schopnost proteolýzy peptidů a prezentaci antigenů cytotoxickým T lymfocytům. Nerozštěpené proteiny se hromadí v cytoplazmě makrofágů, působí stres buněk a aktivují Janusovy kinázy, což vede ke zvýšené produkci interferonu. Elevací interferonu cyklicky dochází ke genové expresi PSMB8 (Dávila-Seijo, P.et al. 2014; Kim, H.et al. 2016)

Onemocnění se často manifestuje již perinatálně, obvykle pak v průběhu prvního roku života. Systémové příznaky onemocnění zahrnují febrilie a zvýšené reaktanty akutní fáze.

Na kůži jsou patrné anulární edématozní plaky na trupu, obličeji nebo končetinách (hlavně nad interfalangeálními klouby) s navolitými okraji. Léze se hojí spontánně, zanechávají po sobě však hyperpigmentace. Histopatologicky bývají dokumentovány perivaskulární a intersticiální infiltráty mononukleárních buněk se zvýšeným počtem mitóz. Panikulitida obličeje, horních končetin a trupu ústí v progresivní lipodystrofii (Kim, H. et al. 2016). Charakteristický je i projev nafialovělého otoku očních víček a periorálně (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017).

Muskuloskeletálně jsou popisovány myositidy a artritidy doprovázené artralgiemi. Často jsou přítomny kloubní kontraktury, které se vyvíjejí již v časném dětství (Kim, H. et al. 2016). U pacientů bývá přítomna hepatosplenomegalie. Mezi další známky onemocnění je řazeno prominující břicho, kalcifikace bazální ganglií, hypochromní anemie, elevace IgG a negativita/nízká pozitivita autoprotilátek (Volpi, S. et al. 2016). Zánět se může projevovat lokálně jako nosní a ušní chondritida, konjunktivitida, nodulární episkleritida, epididymitida, nefritida, otitida, parotitida nebo aseptická meningitida (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017; Kim, H. et al. 2016). Jedinci s CANDLE syndromem neprospívají (Kim, H. et al. 2016).

CANDLE syndrom bývá také spojen s trupovou obezitou, dyslipidemií, insulinovou rezistencí nebo acantosis nigricans, vše v souladu s metabolickým syndromem, který je často způsoben steroidní terapií. U dvou pacientů byla popsána plicní hypertenze. (Kim, H. et al. 2016)

V symptomatické léčbě se užívají nesteroidní antirevmatika nebo kortikosteroidy, částečný efekt byl popsán při terapii blokátory IL-6. Slibnou terapeutickou variantou se jeví být JAK inhibitory. (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Kanazawa, N. et al. 2023; Kim, H. et al. 2016)

1.5.1.9 Haploinsuficience A20 (Haploinsufficiency A20, HA20)

Haploinsuficience A20 byla poprvé popsána v roce 2016 na 6 nepříbuzných rodinách s podobnými fenotypy (Zhou, Q. et al. 2016). Jedná se o syndrom vykazující autoinflamatorní a autoimunitní symptomy s autozomálně dominantní dědičností (Lina, S. et al. 2023).

Onemocnění je způsobeno mutacemi v genu TNFAIP3 (Tumor necrosis factor α - induced protein 3), který je umístěn na 6. chromozomu. Gen TNFAIP3 kóduje protein A20, který prostřednictvím deubiquitinace inhibuje signální cestu NF- κ B. Protein se skládá ze dvou domén, OTU (amino-terminal ovarian tumor) a ZnF (carboxy-terminal zinc finger) domény.

Doména ZnF je zodpovědná za ubiquitinaci, doména OTU pak za deubiquitinaci proteinu. Mutací proteinu je odstraněna negativní zpětná vazba v signalizační dráze NF-κB. Buňky pacientů vykazují zvýšenou degradaci IκBα, jadernou translokaci NFκB a zvýšenou expresi prozánětlivých cytokinů zprostředkovaných NFκB. A20 hraje současně roli v kontrole buněčné diferenciaci, regulaci zánětlivých cytokinů, ochraně před vznikem autoimunitních stavů a regulaci formace NLRP3 inflamazomu. (Kacar, M. et al. 2019; Zhang, M. et al. 2016; Zhou, Q. et al. 2016)

Manifestace obtíží byly popsány od dětství po dospělost. Svými nejčastějšími projevy připomíná HA20 Behcetovu chorobu (afy, vředy genitálu, artritida). Další manifestace zahrnují multisystémové postižení. Mimo horečky mohou být pacienti sužováni očními manifestacemi (uveitida), kožním postižením (pustulární dermatitida, vyrážka podobná folikulitidě, abscesy, akne, vitiligo), vaskulitidou (centrálního nervového systému, sítnice), vředy gastrointestinálního traktu, atrofickou gastritidou, muskuloskeletálními poruchami (artralgie, artritida), autoimunitním onemocněním štítné žlázy, ledvinným (nefritida) a jaterním postižením, opakovanými infekcemi dýchacích cest, intersticiálním plicním onemocněním či anomáliemi chrupu. V laboratoři jsou zvýšené zánětlivé parametry a kolísající titry autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm/RNP, anti-cardiolipin a lupus anticoagulans). (Aeschlimann, F. A. and Laxer, R. M. 2019)

Léčebně se někdy uplatňuje colchicin, ve většině případů je jej však nutné kombinovat s dalšími imunosupresivy (methotrexát, ciklosporin, thalidomid, tofacitinib, anti-TNF, anti-IL6, anti-IL1). Několik pacientů muselo již z důvodu závažného průběhu onemocnění podstoupit transplantaci kostní dřeně. (Aeschlimann, F. A. and Laxer, R. M. 2019; Bagyinszky, E. and An, S. S. A. 2024)

1.5.1.10 Blauův syndrom (časná juvenilní sarkoidóza, NOD2 asociovaná pediatrická granulomatózní artritida)

Blauův syndrom (BS) je způsoben mutací v genu NOD2/CARD15 (gen Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2 gen/ Caspase Recruitment Domain-containing protein 15), který je umístěn na šestnáctém chromozomu (16q12). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, byl však již popsán i případ somatického mozaicismu (De Inocencio, J. et al. 2015). Gen je exprimován predominantně v cytosolu antigen prezentujících buněk a uplatňuje se v intracelulární obraně organismu cestou detekce mikrobiálních produktů pomocí PAMPs receptorů. NOD2 je členem rodiny NLR, kde vazba bakteriálních muramyl-dipeptidů stimuluje oligomerizaci, interakci se serin/threonin-protein kinázou 2 (RIPK2) a aktivaci NF-κB (Di Donato, G. et al. 2021). GOF mutace genu působí cestou poruchy autoinhibice

nepriměřenou syntézu NF-kB bez odpovídající stimulace mikrobiálními produkty a následnou produkci prozánětlivých signálů (Caso, F. et al. 2015; Moll, M. and Kuemmerle-Deschner, J. B. 2013). K manifestaci onemocnění dochází do pěti let věku (Dávila-Seijo, P. et al. 2014).

Pro BS je typická přítomnost kloubního, kožního a očního postižení. Typický histologický nález vykazuje přítomnost nekaseifikujících epiteloidních granulomů (Federici, S. et al. 2013). Prvním příznakem onemocnění (již v průběhu prvního roku života) bývá dermatitida. Vyrážku tvoří makulo-mikropapulární erytémy a ekzému podobné léze, které mohou napodobovat atopický ekzém nebo ichtyózu (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a). Ložiska se objevují hlavně na trupu a končetinách, výsev se vyskytuje ve vlnách a mizí bez následků (Caso, F. et al. 2015). U více než 90 % pacientů je přítomna symetrická granulomatózní polyartritida, především proximálních interfalangeálních kloubů rukou a nohou, zápěstí, kotníků a kolen. Kloubní postižení může způsobovat kamptodaktylii. Oční manifestace ve smyslu chronické granulomatózní uveitidy se nachází až u 80 % pacientů. (Georgin-Lavialle, S. et al. 2019a). Oftalmologické vyšetření může objektivizovat také iridocyklitidu, keratopatii nebo vitritidu s precipitáty (Caso, F. et al. 2015). Mezi další projevy BS patří granulomatózní lymfadenopatie, asymptomatické jaterní granulomy, hepatosplenomegalie, granulomatózní infiltrace slinných žláz, pneumonie, granulomatózní glomerulonefritida, intersticiální nefritida nebo kraniální neuropatie (Dávila-Seijo, P. et al. 2014)

Terapeuticky lze uplatnit široké spektrum imunosupresivní terapie (například nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy, methotrexát nebo blokátory TNF) (Dávila-Seijo, P. et al. 2014).

1.5.1.11 Syndrom deficitu antagonisty pro receptor interleukinu-36 (Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist, DITRA)

Syndrom DITRA je způsoben mutací genu pro antagonistu receptoru IL-36 (IL36RN), která ústí v nadměrnou sekreci tohoto prozánětlivého cytokinu cestou snížené inhibice signálu NF-kB (Di Donato, G. et al. 2021). Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. Klinický obraz onemocnění odpovídá zvýšené expresi IL-36 kůží. (Touitou, I. et al. 2013)

Typické kožní manifestace zahrnují náhlé recidivující ataky generalizované pustulární psoriázy s febriliemi, hubnutím a laboratorním obrazem zánětlivého onemocnění s neutrofilii (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Jiné orgány postiženy nejsou (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Epizodu může vyvolat infekce, menstruace, těhotenství nebo některé léky (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017)

Léčebně se uplatňují blokátory IL-1, TNF α , IL-17, proteinové podjednotky p40 IL-12 a IL-23 (Lachmann, H. J. 2017).

1.5.1.12 Periodická horečka, imunodeficiencie a intermitentní trombocytopenie (Periodic fever, immunodeficiency and intermittent thrombocytopenia, WDR-1 deficiency, PFIT)

WDR-1 deficiency je autozomálně recesivní onemocnění, které je způsobeno LOF mutací v genu WDR-1 (WD repeat protein 1), který se podílí na depolymerizaci aktinu, čímž reguluje jeho množství v buňce. Protein se dále účastní na funkci a morfologii neutrofilů, ovlivňuje vývoj a aktivaci lymfocytů (především B buněk). Syndrom se projevuje kombinací projevů imunodeficiencie a autoinflamatorního onemocnění. (Aksentijevich, I. and Schnappauf, O. 2021; Kuhns, D. B. et al. 2016; Standing, A. S. et al. 2017)

Klinicky dochází k časným projevům recidivujících horeček doprovázených těžkými rekurentními (především respiračními) infekcemi, špatným hojením ran, závažným průběhem opakovaných stomatitid nebo přítomností perianálních ulcerací. Opakované stomatidy mohou vést k jizvení a získané mikrostomii. (Kuhns, D. B. et al. 2016; Standing, A. S. et al. 2017)

Laboratorní odezvou etiopatogenetického procesu je přítomnost neutropenie, B buněčné lymfopenie a poruchy dozrávání a selhávání vyplavování destiček s makrotrombocytopenií. Jsou přítomny vysoké hladiny IL-18, při nezvýšených hodnotách IL-1. (Standing, A. S. et al. 2017)

Vzhledem k závažnosti onemocnění a malému efektu jiných terapeutických možností je volbou léčby transplantace kostní dřeně. (Standing, A. S. et al. 2017)

1.5.1.13 VEXAS syndrom (Vakuoly, E1 enzym, X-vázané, Autoinflamatorní, Somatický; vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)

Syndrom VEXAS patří mezi autoinflamatorní onemocnění s dominantními hematologickými a zánětlivými projevy, k jejichž manifestaci dochází v dospělém věku. Onemocnění bylo popsáno Beckem a kolektivem teprve v roce 2020. (Beck, D. B. et al. 2020)

VEXAS syndrom je způsoben somatickými mutacemi UBA1 genu v myeloidních a erytroidních liniích buněk. Gen pro UBA1 je lokalizován na Xp11.23 chromozomu a kóduje ubiquitin aktivující enzym E1, primární regulátor ubiquitin-proteazomového systému, který je klíčovým hráčem v aktivaci, konjugaci a vazbě ubiquitinu na proteinový substrát určený k degradaci v proteazomu. Ztráta ubiquitinace vede k zvýšení buněčného stresu a aktivaci systémů vrozené imunity. (Beck, D. B. et al. 2020; Loeza-Urbe, M. P. et al. 2024)

Klinické manifestace postihují celou řadu systémů, často vedou k nesprávným diagnózám jiných onemocnění (např. ANCA asociovaná vaskulitida, Sweetův syndrom, Behcetova choroba, systémový lupus erythematosus atd.) a dispenzarizaci pacientů na různých odborných pracovištích (např. revmatologie, dermatologie, hematologie). Recidivující horečka

je jedním z nejčastějších (65-100 %) projevů tohoto syndromu. Často bývá doprovázena nevolností, únavou, hubnutím. U významného procenta případů se vyskytuje nosní a/nebo ušní chondritida (46–100 %). Na kůži končetin nebo trupu se mohou objevovat bolestivé papuly a noduly, někdy mohou připomínat erythema nodosum. Vaskulitida může postihovat jakýkoliv kalibr cévy, nejčastěji se jedná o typ leukocytoklastické vaskulitidy (26-38 % pacientů). Mezi očními manifestacemi jsou popisovány episkleritida, skleritida, uveitida, konjunktivitida, retinální vaskulitida. U více než poloviny případů je přítomna artritida. Plicní manifestace zahrnují kašel, dyspnoe, na CT bývají popsány konsolidace, okrsky ground glass opacit, retikulace, noduly, mediastinální lymfadenopatie a pleurální výpotky. (Loeza-Urbe, M. P.et al. 2024)

Laboratorně je dokumentována anemie (100 %), trombocytopenie (50 %), lymfopenie (80 %), monocytopenie (50 %), méně často neutropenie (13 %). V kostní dřeni jsou přítomny typické vakuoly v cytoplazmě granulocytů a erytrocytů. Může být přítomen myelodysplastický syndrom, neoplazie plazmatických buněk a lymfoproliferativní onemocnění. Komplikací VEXAS syndromu může být i syndrom aktivace makrofágů. (Loeza-Urbe, M. P.et al. 2024)

Zánětlivé projevy onemocnění příznivě reagují na léčbu kortikosteroidy v kombinaci s cyklosporinem nebo takrolimem. Zlepšení kožních projevů, normalizace CRP, menší potřeba transfuzí nebo snížení dávky kortikosteroidů bylo umožněno i terapií JAK inhibitory. Inhibitory methyltransferáz se zdají být slibnou terapeutickou možností u pacientů s komplikací v podobě myelodysplastického syndromu. Léčebnou variantu skýtá i alogenní transplantace kostní dřeně, kterou je však pro svá rizika potřeba pečlivě zvážit. (Loeza-Urbe, M. P.et al. 2024)

1.5.1.14 Vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy, Deficit adenozyndeaminázy 2, vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy (Deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2)

Kauzalita klinických a laboratorních známek onemocnění byla objevena až v roce 2014 dvěma na sobě nezávislými laboratořemi (NIH Bethesda a Medical Center Jeruzálem) (Navon Elkan, P. et al. 2014; Zhou, Q. et al. 2014). Výsledkem LOF mutace v genu CECR1 (Cat Cye syndrome Chromosome Region 1, 22q11.1) je snížená aktivita enzymu adenozyndeaminázy 2 (ADA2), kterou tento gen kóduje. Onemocnění je přenášeno s autozomálně recesivní dědičností (Zhou, Q.et al. 2014). Abnormální funkce enzymu nezpůsobuje predominantně imunodeficitní obtíže, jako je tomu u deficitu adenozyndeaminázy 1 (ADA1), ale projevuje se především vaskulopatií. Funkční aktivita ADA2 hraje roli v deaminaci adenosinu na inosin a deoxyadenosinu na deoxyinosin (Lee, P. Y. 2018; Zhou, Q.et al. 2014).

DADA2 je pravděpodobně důsledkem poruchy dvou zásadních rolí ADA2. Zatímco u akutních stavů působí adenosin protizánětlivě (např. ischemie, hypoxie), v případě jeho setrvalého zvýšení dochází k protrahovanému zánětu, který může být spouštěcím mechanismem pro poškození vlastních tkání a vznik fibrotických změn (Zhou, Q. et al. 2014). Současně enzym působí jako růstový faktor pro endotelové buňky a leukocyty. K vzestupu zánětlivé aktivity dochází na základě jeho účinku v regulaci proliferace monocytů, které se diferencují v dendritické buňky a makrofágy. Mutace způsobuje prevalenci prozánětlivých buněk (Caorsi, R. et al. 2016; Navon Elkan, P. et al. 2014). Vzhledem k funkci adenoindeaminázy 2 v endoteliální bariéře dochází při mutacích k porušení její integrity a diferenciaci M2 makrofágů (Zhou, Q. et al. 2014). Klinicky se onemocnění projevuje širokým spektrem vaskulopatií malých a středních cév, od limitovaných kožních projevů po fatální systémovou vaskulitidu či mnohočetná postižení mozku (Fingerhutova, S. et al. 2018; Zhou, Q. et al. 2014).

Nejčastějším projevem je kožní postižení (dokumentováno téměř u 90 % pacientů) (Lee, P. Y. 2018). Nejvíce je popisována přítomnost livedo racemosa a livedo reticularis. Dalšími projevy pak mohou být ischemie nebo nekrózy prstů, podkožní uzlíky, petechie nebo purpura (Lee, P. Y. 2018). Při histopatologickém vyšetření bioptického vzorku je prokazována nekrotizující vaskulitida, eventuálně leukocytoklastická vaskulitida či panikulitida (Fingerhutova, S. et al. 2018; Lee, P. Y. 2018).

Projevy onemocnění souvisejí s ischemií tkání při uzávěrech nebo zúžení malých a středních tepen (Lee, P. Y. 2018). Rozeznat DADA2 a vaskulitidu charakteru polyarteritis nodosa je klinicky a laboratorně nemožné (Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017). Onemocnění postihuje periferní i centrální nervový systém. U jedinců s DADA2 je možné již v úvodu onemocnění prokázat tranzitorní ischemickou epizodu (TIA), ischemickou či hemoragickou mozkovou příhodu (typicky lakunární lokalizace), tranzientní mononeuritidu nebo polyneuropatii (Caorsi, R. et al. 2016; Fingerhutova, S. et al. 2018). Jsou popsány obrny hlavových nervů (III, IV, VI a VII), u několika pacientů došlo k neurosenzorické ztrátě sluchu (Lee, P. Y. 2018). Z hlediska očních komplikací je zdokumentována atrofie optického nervu, uveitida, diplopie, nystagmus nebo strabismus (Lee, P. Y. 2018).

Většina pacientů s tímto onemocněním referuje opakované teploty, myalgie nebo artralgie. Artritida nebo myositida je zastoupena méně často (Lee, P. Y. 2018). Mezi další projevy patří gastrointestinální obtíže (bolesti břicha, hepatosplenomegalie, portální hypertenze) nebo postižení ledvin (aneurysmata, infarkty) (Fingerhutova, S. et al. 2018).

Postižení B lymfocytů se může laboratorně projevovat sníženými hladinami IgM a/nebo IgG. Klinický obraz imunodeficitu odráží opakované respirační infekty, které byly ve studii Lee et al. prvním projevem onemocnění u více než poloviny pacientů (Lee, P. Y. 2018). Mezi hematologické projevy patří různé cytopenie (erytrocyty více než 50 % případů, leukocyty 60 %, krevní destičky 32 %). Těžká anemie či pancytopenie si může vynutit léčbu HSCT (Lee, P. Y. 2018).

Vyšetřovacím standardem je zobrazení magnetickou rezonancí a angiografií, která může odhalit hemoragie, tepenná aneurysmata či stenózy, ischemické infarkty kůry ledvin (Navon Elkan, P. et al. 2014). Laboratorně dochází k vzestupu zánětlivých parametrů, enzymatická aktivity ADA2 je výrazně snižena. Účinnou terapií jsou blokátory TNF α (Caorsi, R. et al. 2016).

1.5.1.15 Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome; PAPA)

PAPA syndrom je způsoben mutací v genu pro protein prolin-serin-threonin fosfatázu (CD2 antigen vazebný protein) (PSTPIP1- Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1/CD2BP - CD2-Binding Protein 1) lokalizovaném na osmnáctém chromozomu (Smith, E. J. et al. 2010). Jedná se o protein cytoskeletu schopný reakce s CD2 na T lymfocytech a jejich aktivace. Mutací genu dochází k nadměrné fosforylaci proteinu, která zvyšuje jeho afinitu k pyrinu, čímž dochází k zvýšené syntéze IL-1 obdobnou cestou jako v případě FMF (Smith, E. J. et al. 2010). Onemocnění se dědí autozomálně dominantně (Smith, E. J. et al. 2010).

Klinické projevy charakterizuje sterilní pyogenní artritida, pyoderma gangrenosum a přítomnost akné. Artritida, která vede ke kloubní destrukci, může navazovat na drobné kloubní poškození. Ve výpotku není prokázána přítomnost infekce, cytologicky dominují neutrofily. Dochází k postižení především loktů, kolen a kotníků (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Těžké projevy cystického akné může doplňovat recidivující výsev aftózních lézí. Součástí syndromu je přítomnost pyoderma gangrenosum. Frekvence epizod artritidy s věkem klesá, kožní léze se naopak v dospělosti zhoršují. U pacientů se mohou vyskytovat opakované otitidy, faryngitidy, lymfadenopatie či splenomegalie. V laboratoři jsou popisovány zvýšené známky zánětu spolu s trombocytopenií, hypergamaglobulinemií, hemolytickou anemií a lymfocytózou (T buněčná) (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017). Jsou dokumentovány vysoké koncentrace IL-1 β a TNF α (Smith, E. J. et al. 2010).

Léčba onemocnění je velmi obtížná. V terapii se zkoušejí blokátory IL-1 β a TNF. Na artritidu lze využít efektu kortikosteroidů. (Dávila-Seijo, P. et al. 2014; Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013)

1.5.2 Polygenní onemocnění

1.5.2.1 Syndrom periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií (Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, PFAPA)

Akronym PFAPA charakterizuje typické manifestace dalšího zástupce syndromů periodických horeček. Febrilní ataky onemocnění v kontextu dalších variabilních příznaků jsou střídány afebrilními intervaly, růst a vývoj dítěte je zcela v normě. Jedná se o nejčastější syndrom periodických horeček v dětství vůbec (Vanoni, F. et al. 2016). Tato syndromologická jednotka je známa od roku 1987, někdy je také nazývána podle jména svého objevitele jako Marshallův syndrom (Gattorno, M. et al. 2009).

Navzdory časté pozitivitě rodinné anamnézy (10-78 %) nebyla dosud kauzální mutace onemocnění objasněna (Cochard, M. M. et al. 2010; Fingerhutova, S. et al. 2017; Manthiram, K. et al. 2017). V kohortách pacientů s PFAPA syndromem byly nalezeny vyšší frekvence mutací v různých genech (MEFV, NLRP3, MVK, TNFRSF1A, NOD2/CARD15), nicméně jednotlivé studie u různých populací nemají v tomto ohledu konzistentní výsledky. Nález by tedy mohl spíše naznačovat obecnou roli vlivu genů souvisejících s inflamazomem na etiopatogenezi onemocnění, nicméně přesný patogenetický podklad je dále nejasný (Kraszewska-Glomba, B. et al. 2015; Manthiram, K. et al. 2017). Vzhledem k pozitivnímu efektu tonsilektomie (TE) na ukončení febrilních epizod se předpokládá jistý význam krčních mandlí v etiopatogenetickém mechanismu onemocnění, nelze vyloučit ani roli mikrobiomu tonsil v aktivaci imunitního systému (Cattalini, M. et al. 2015). Histopatologické vyšetření odebraných tonsil pacientů prokázalo nespecifický chronický zánět bez potvrzení bakteriologického agens. Experimentálně byla v tonsilách PFAPA pacientů potvrzena nižší exprese IL-4, nižší procentuální zastoupení B lymfocytů a CD4+ T lymfocytů a naopak vyšší zastoupení CD8+ T lymfocytů a naivních CD4+ CD8+ T lymfocytů. Nahromaděné naivní T lymfocyty by dle této teorie mohly hrát roli v patogenezi syndromu PFAPA a není vyloučeno, že mohou ovlivňovat i vývoj B lymfocytů. (Manthiram, K. et al. 2017; Wurster, V. M. et al. 2011). Je zvažována i asociace PFAPA syndromu se sníženou hladinou 1,25-dihydroxyvitaminu D (Hara, M. et al. 2021). Zdá se tedy, že za mechanismem onemocnění stojí genetická příčina v asociaci s epigenetickými a environmentálními faktory (Fingerhutova, S. et al. 2017; Perko, D. et al. 2015).

Mezi klinické projevy onemocnění (dle akronymu PFAPA) patří recidivující horečky (Periodic Fever), aftózní stomatitida (Aphthous stomatitis), tonzilofaryngitida (Pharyngitis) a krční adenitida (cervical Adenitis) (Long, S. S. 1999). Ataky onemocnění obvykle přicházejí

v intervalech 3-8 týdnů a způsobují 3-6 denní epizody teplot, které jsou odděleny zcela bezpříznakovým afebrilním obdobím (Vanoni, F. et al. 2016). Dle věku dítěte mohou epizodu doplňovat i další nespecifické subjektivní stesky jako únava, bolesti břicha s dalšími projevy postižení gastrointestinálního traktu (například průjem), bolesti kloubů a svalů. Rodiče si mohou všimnout podrážděnosti nebo nechutenství (Krol, Petra and Dolezalova, Pavla 2013). První obtíže se u dětí typicky objevují do pěti let věku (Vanoni, F. et al. 2016), s věkem dochází k postupnému prodlužování intervalů mezi epizodami, literatura uvádí vymizení obtíží do puberty (Fingerhutova, S. et al. 2017; Perko, D. et al. 2015). Diagnózu PFAPA syndromu je možné stanovit až po vyloučení ostatních možných příčin recidivujících teplot, tedy pouze per exclusionem. Jistou pomocí v její diagnostice mohou být modifikovaná klasifikační kritéria (Vanoni, F. et al. 2018).

Laboratorně dochází v průběhu teplotních špiček k elevaci zánětlivých parametrů (C-reaktivní protein, sedimentace, sérový amyloid A, neutrofilní leukocytóza), které nedokáží odlišit bakteriální infekci od epizody syndromu PFAPA (Padeh, S. et al. 1999). Diagnosticky významnější je normalizace zánětlivých parametrů v afebrilních intervalech (Fingerhutova, S. et al. 2017).

Léčebně je využíváno jednorázového epizodického podávání prednisonu v dávce 1-2 mg/kg (Vanoni, F. et al. 2016). Lze volit i postup „watch and wait“, kdy se epizoda nechá volně proběhnout a odeznít, symptomaticky jsou podávána antipyretika. Rodiče dětských pacientů jsou důrazně edukováni o zbytečné preskripci antibiotické terapie ve všech případech epizod PFAPA syndromu. Ukončení atak teplot bývá ve více než 90 % (97 %) dosaženo provedením tonzilektomie (Lantto, U. et al. 2016; Licameli, G. et al. 2012).

1.5.2.2 Syndrom synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy (Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome, SAPHO)

SAPHO syndrom je vzácné onemocnění s chronickým průběhem, s typickými osteoartikulárními a kožními manifestacemi. Jeho příčinu se dosud nepodařilo zcela vyjasnit. Zdá se, že zde hraje roli kombinace genetických faktorů, protilátkové imunity a infekce *Propionibacterium acne* (Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017; Rukavina, I. 2015). Nadprodukce IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-18 a TNF α prokázaná různými studiemi naznačuje jejich roli v etiopatogenezi tohoto onemocnění. Další studie však naznačují i jiné signální cesty. U pacientů s aktivním SAPHO syndromem byla prokázána významně zvýšená exprese osteoprotegerinu, jiná studie doložila snížené procentuální zastoupení NK buněk a vyšší poměr Th17 a Treg buněk (T regulační lymfocyt) u pacientů s tímto onemocněním v porovnání se zdravými kontrolami. Dobrý efekt podávaných inhibitorů JAK by mohl dále svědčit i pro tuto

etiopatogenetickou cestu. (Berthelot, J. M. et al. 2018; Firinu, D. et al. 2014; Firinu, D. et al. 2016; Xu, D. et al. 2019; Zhang, S. et al. 2019)

Klinický obraz onemocnění je charakterizován osteoartikulárním (osteitida, hyperostóza, synovitida, artropatie, entezopatie) a kožním postižením (palmoplantární pustulóza, těžké akné) (Dávila-Seijo, P. et al. 2014). U pacientů je popisována neerozivní oligoartitida velkých kloubů (Dávila-Seijo, P. et al. 2014). Ve většině případů dochází k postižení přední strany hrudníku (65-90 %), ve 30 % páteře (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Nejčastějším projevem je postižení sternokostálních a sternoklavikulárních kloubů (Rukavina, I. 2015). Akné conglobata a fulminans se vyskytuje ve 25 % případů, častěji u mužů. Nejčastěji je dokumentována palmoplantární pustulóza (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013), méně často se může vyskytovat hidradenitis suppurativa nebo pyoderma gangrenosum (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Až u 10 % pacientů se v průběhu času rozvíjí nespecifické zánětlivé onemocnění střev (Naik, H. B. and Cowen, E. W. 2013). Časové období mezi začátkem kožních projevů a osteoartikulárním postižením bývá kratší než dva roky (Fingerhutova, S. and Dolezalova, P. 2017; Rukavina, I. 2015).

Léčba se liší dle závažnosti onemocnění, které lze ovlivnit nesteroidními antirevmatiky, kortikosteroidy, bisfosfonáty, blokátory IL-1 nebo TNF α (Rukavina, I. 2015).

1.5.2.3 Behcetova nemoc (Behcet's disease, BD)

Behcetova nemoc (BD) patří mezi multisystémová autoinflamatorní onemocnění neznámé etiologie, pro které jsou typické recidivující mukokutánní ulcerace a systémová vaskulitida. Onemocnění bylo poprvé popsáno Hulusi Behcetem v roce 1937. Prevalence se liší dle geografie. Nejvyšší zastoupení je popisováno v okolí historicky dokumentované Hedvábné stezky (Turecko, Írán, Japonsko, Korea, Saudská Arábie). K manifestaci onemocnění dochází nejčastěji v druhé nebo třetí dekádě života. (Behcet, H. 1937; Efthimiou, P. et al. 2022; Lavalley, S. et al. 2024)

Patogeneze této choroby není dosud zcela jasná, předpokládá se kombinace genetických faktorů a faktorů životního prostředí (včetně kouření, stresu, stravování). Bylo prokázáno významné zvýšení hladin IL-1 a IL-6. Abnormality Toll-like receptorů nebo hyperreaktivní stav neutrofilů dokresluje etiopatogenetické pozadí tohoto onemocnění. Geneticky je popsána asociace s nosičstvím alely HLAB51. Choroba je však spojena s odchylkami v dalších genech (IL-10, IL-23, ERAP1). (Efthimiou, P. et al. 2022; Lavalley, S. et al. 2024)

Dominantním klinickým příznakem onemocnění jsou bolestivé aftózní ulcerace dutiny ústní, které jsou popisovány u více než 95 % pacientů a bývají prvním příznakem onemocnění.

Vředy genitálu se vyskytují s menší četností, je pro ně typické hojení s jizvami. Oba tyto projevy jsou spojeny s nadprodukcí prozánětlivých cytokinů. Významná morbidita je spojena s očním postižením (přední/zadní uveitida), které může končit i slepotou. Patogeneticky dochází k ukládání imunokomplexů, které spouštějí zánětlivou reakci, v uvee. Dalším rizikovým projevem je postižení cév v podobě trombóz (žilních i tepenných), aneurysmat a varixů. Ke zmíněným manifestacím dochází na základě endoteliální dysfunkce, zvýšenou endoteliální expresí adhezivních molekul a nerovnováhou v prokoagulačních a antikoagulačních faktorech, které vedou k hyperkoagulačnímu stavu. Vaskulitida centrálního nervového systému může způsobovat bolesti hlavy, mozkové příhody, meningitidu nebo encefalitidu. Krvácení z gastrointestinálního traktu je dalším důsledkem vaskulitidy tohoto systému, která vede k nekróze tkáně a ulceracím. Dalšími střevními projevy mohou být bolesti břicha nebo průjem. Muskuloskeletální postižení (artralgie, artritida) na podkladě ukládání imunokomplexů dominuje u kolenních kloubů, kotníků nebo zápěstí. Kožní projevy zahrnují léze podobné erythema nodosum. (Lavalle, S. et al. 2024)

Léčebné strategie zahrnují užívání kortikosteroidů či jiných imunomodulačních léků (azathioprin, cyklosporin, methotrexát) nebo biologickou léčbu – blokátory TNF α , IL-1, nebo interferon α . (Lavalle, S. et al. 2024)

1.5.2.4 Hidradenitis suppurativa (HS)

Hidradenitis suppurativa (HS) je chronické rekurentní zánětlivé kožní onemocnění vlasového folikulu specificky v oblastech s výskytem apokrinních žláz, které velmi významně ovlivňuje kvalitu života pacienta (Maronese, C. A. et al. 2024). Onemocnění patří do kategorie autoinflamatorních onemocnění s poruchou keratinizace, která byla poprvé popsána v roce 2017 Akiyamou (Akiyama, M. et al. 2017), HS byla zařazena do této kategorie v roce 2020 (Akiyama, M. 2020). Aktivace vrozené imunity na základě odchylek genetického pozadí ústí v zánětlivý proces v epidemis a povrchové dermis, který ve výsledku způsobuje hyperkeratózu (Akiyama, M. 2024).

Přesná prevalence onemocnění není známá, obecně se zvyšuje po pubertě a u obézních pacientů. Častěji se HS vyskytuje u žen (2-3:1). Onemocnění je často asociováno s psychiatrickými, metabolickými a jinými zánětlivými komorbiditami. (Jenkins, T. et al. 2023; Nomura, T. 2020)

Etiopatogeneze není dosud plně objasněna, od zvažované multifaktoriální etiologie (genetické pozadí, hormonální dysregulace, mikrobiom, kouření, vliv stravování) se posouvá k hledání kauzální genetické příčiny, kterou podporuje přítomnost pozitivní rodinné anamnézy

HS s autozomálně dominantními rysy dokumentované u 34-42 % jedinců. Objev loss of function mutací v genech pro nicastrin (NCSTN), presenilin enhancer gamma secretase subunit (PSENEN) a presenilin 1 (PSEN1) z roku 2010 zatím umožnil vysvětlit pouze 5 % případů s HS. Tyto geny kódují komponenty gama-sekretázy (proteáza), která je schopna štěpit různé substráty včetně Notch receptorů (transmembránové proteiny s opakující se sekvencí podobnou epidermálnímu růstovému faktoru). Signalizace cestou Notch receptorů hraje roli v buněčné proliferaci a diferenciaci a buněčné smrti v mnoha orgánech, včetně kůže. Dysfunkce této cesty je pro HS zásadní. Do současné doby byly u HS popsány varianty i v řadě dalších genů, například pro IL1RN, LNR, LPIN2, MEFV, MVK, NLRP3, NLRP12, NOD2, PSMB8, PSTPIP1, OTULIN. Autoinflamatorní etiologie HS je podporována prokázanou účastí IL-1 β , IL-36 a kaspázy 1 na etiopatogenezi onemocnění. Dysregulace osy Th17-Treg lymfocytů svědčí naopak o současné autoimunitní složce tohoto onemocnění. (Jenkins, T.et al. 2023; Nomura, T. 2020; Pena-Rosado, A. et al. 2021)

Klinickými projevy HS je vznik bolestivých nodulů, abscesů, cyst, pseudokomedonů, papul nebo pustul, které se vyskytují především v oblasti třísel, hýždí, vulvy a axil, někdy pod prsy. Rupturami nodulů s purulentním nebo sanguinolentním materiálem vznikají ulcerace a jizvy, které se často velmi pomalu hojí. Podkožní sinusy se mohou propojovat v hluboké epitelizované tunely, které přispívají k dalšímu prozánětlivému stavu. Obraz onemocnění dokáže velmi dobře napodobovat infekční proces. Ke zhojení je často nutná chirurgická intervence. V závažných případech jsou přítomny i celkové příznaky (hubnutí, teplota, myalgie, artralgie, únava). Výsledkem dlouhodobě trvajícího procesu mohou být hyperpigmentace, lymfedém, atrofické/hypertrofické/keloidní jizvy, kontraktury, případně vznik spinocelulárního karcinomu. (Jenkins, T.et al. 2023; Maronese, C. A.et al. 2024)

Současný výskyt HS s dalšími specifickými autoinflamatorními chorobami vedl ke vzniku skupiny HS-odvozených autoinflamatorních syndromů. Tyto stavy spojuje přítomnost neutrofilních dermatóz a neúčinnost standardních terapeutických opatření. Jedná se například o současnou manifestaci pyoderma gangrenosum (PG), akné a HS u syndromu PASH; současný výskyt PG, akné, pyogenní artritidy a HS u syndromu PAPASH; přítomnost psoriatické artritidy (PsA), PG, akné a HS u PsAPASH syndromu; manifestaci pustulární psoriázy, artritidy, PG, synovitidy, akné a HS u syndromu PsAPSASH; přítomnost PG, akné, HS a ankylózující spondylitidy u syndromu PASS; manifestaci PsA, PG, HS a Crohnovy choroby u PsAPSC nebo vaskulitidy s PASH u syndromu VPASH. (Jenkins, T.et al. 2023)

Léčba onemocnění kombinuje celkovou imunomodulaci s lokální léčbou, která zahrnuje použití desinfekčních či antibiotických preparátů ve formě desinfekčních mýdel, gelů či

roztoků. V literatuře byl dokumentován efekt kortikosteroidů, cyklosporinu, thalidomidu, kolchicinu. Z biologických preparátů se užívají blokátory TNF α , IL-1, IL-23 a IL-17. (Jenkins, T. et al. 2023) Chirurgická léčba spočívá v incizích abscesů, tzv. deroofingu nebo široké excizi postižených oblastí, která se hojí per secundam (Kopriva, J. 2024).

1.5.2.5 Nediferencovaná autoinflamatorní onemocnění (Undifferentiated autoinflammatory diseases, uAID) a Syndrom nediferencované periodické horečky (Syndrome of undifferentiated recurrent fever, SURF)

Navzdory zdokonalujícím se možnostem diagnostiky autoinflamatorních onemocnění není stále možné ve 40-60 % případů jedinců s fenotypem typickým pro AID stanovit konkrétní diagnózu. Tyto stavy nazýváme jako undefined nebo undifferentiated AID (Krainer, J. et al. 2020).

V roce 2020 popsala Broderick subkohortu pacientů s těmito nedefinovanými stavy. Jednalo se o pacienty se self-limitujícími epizodami horeček a systémového zánětu bez potvrzené molekulární diagnózy. Vzhledem k různé míře vyloučení monogenních onemocnění, dané možnostmi jednotlivých pracovišť, šlo o pacienty po vyloučení syndromů periodických horeček (FMF, TRAPS, CAPS, MKD a PFAPA). Kritéria této kohorty nebyla naplněna ani pacienty s nejasnými mutacemi v genech pro periodické horečky. Syndrom byl nazván syndromem nediferencované periodické horečky (Syndrome of undifferentiated recurrent fever, SURF). (Broderick, L. and Hoffman, H. M. 2020; Papa, R. et al. 2021)

Manifestace tohoto syndromu je udávána kolem 13 let, příznaky bývají multisystémové. Za nejčastější klinické manifestace jsou považovány (mimo horečku) únava a malátnost, která byla přítomna ve více než 70 %. Artralgie, bolesti břicha, myalgie a různé oční manifestace byly přítomny ve více než 40 %. (Papa, R. et al. 2021)

U většiny těchto pacientů byla dokumentována alespoň částečná odpověď na kolchicin. Nejčastěji využívanou a nejlépe hodnocenou terapií (74 %) byla léčba biologickými preparáty. Provedení adenoidektomie či tonsilektomie mělo na průběh onemocnění velmi malý vliv (9 %). (Papa, R. et al. 2021)

2 Amyloidóza

2.1 Definice

Termín amyloidóza zahrnuje skupinu onemocnění, pro která je typická akumulace extracelulárních nerozpustných proteinových depozit fibrilární struktury (Bilginer, Y. et al. 2011). Tyto hmoty se klasicky prokazují barvením konžskou červení, v polarizovaném světle pak vykazují zelený dichroismus (Bilginer, Y. et al. 2011; Ryšavá, R. 2013).

2.2 Klasifikace

Skupinu amyloidóz lze klasifikovat podle různých kritérií. Jedním z. nich jsou charakteristiky různých druhů amyloidogenních proteinových prekurzorů. Pokud je jejich nadměrná produkce způsobena mutací genu odpovědného za tvorbu amyloidogenních proteinů, onemocnění je řazeno mezi hereditární amyloidózy. Všechny ostatní typy jsou hodnoceny jako amyloidózy získané (Ryšavá, R. 2013). Dle lokalizace ukládání amorfních hmot amyloidu lze rozlišovat onemocnění systémové a lokalizované. Pokud je místo produkce prekurzorového proteinu vzdálené od místa jeho ukládání, hovoříme o systémové amyloidóze. Totožné místo charakterizuje lokalizovanou amyloidózu. (Buxbaum, J. N. et al. 2022)

Amyloidogenní proteiny fungují jako fibrilární prekurzory pro vznik amyloidózy. Do současné doby bylo u člověka popsáno 42 těchto prekurzorů, 19 z nich způsobuje systémovou amyloidózu, 4 prekurzory mohou zapříčinit oba typy amyloidózy (Buxbaum, J. N. et al. 2024). Recentně byly popsány i iatrogenní formy amyloidu, které se u pacientů manifestovaly po subkutánních aplikacích např. glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) nebo blokátoru receptoru interleukinu 1 (anakinra) (Alehashemi, S. et al. 2022; Martins, C. O. et al. 2018). Tabulka 2 shrnuje známé amyloidogenní fibrilární proteiny a jejich prekurzory (upraveno dle (Buxbaum, J. N. et al. 2022)).

Tabulka 2 Amyloidogenní fibrilární proteiny a jejich prekurzory (upraveno dle (Buxbaum, J. N. et al. 2024))

Fibrilární protein	Prekurzorový protein
AL	lehký řetězec imunoglobulinu
AH	těžký řetězec imunoglobulinu
AA	sérový amyloid A
ATTR	transthyretin
A β 2M	β 2-mikroglobulin
AApoAI, II, IV	apolipoprotein AI, II, IV
AApoCII, III	apolipoprotein CII, III
AGel	gelsolin
ALys	lysozym
ALECT2	leukocytární chemotaktický faktor 2
AFib	fibrinogen
ACys	cystatin C
ABri	ABri proteinový prekurzor
ADan	ADan proteinový prekurzor
A β	proteinový prekurzor A β
A α Syn	A-synuclein
ATau	tau
APrP	prionový protein
ATMEM106B	transmembránový protein 106B
ACal	(pro)kalcitonin
AIAPP	amyloidový polypeptid Islet
AANP	atriální natriuretický peptid
Apro	prolaktin
ASom	(pro)somatostatin
AGluc	glukagon
APTH	parathormon
AIns	insulin
AEnf	enfuvirtid
AGLP1	analog glukagon-like peptidu 1
AIL1RAP	antagonista receptoru interleukinu 1
ASPC	protein plicního surfaktantu
ACor	corneodesmosin
Amed	lactadherin
Aker	kerato-epithelin
ALac	laktoferin
AOAAP	odontogenní s ameloblasty asociovaný protein
ASem1	semenogelin 1
ACatK	cathepsin K
AEFEMP1	EGF-obsahující fibulinu podobný extracelulární matrix protein 1

Vysvětlivky: EGF – epidermal growth factor (epidermální růstový faktor)

2.3 AA amyloidóza

2.3.1 Epidemiologie

Systémová AA amyloidóza (sekundární/reaktivní) se řadí mezi vzácná onemocnění. Po AL (A – amyloidosis/amyloidóza, L – light chain/lehký řetězec imunoglobulinu) amyloidóze se však jedná o druhý nejčastější typ amyloidózy vůbec (Ayar, Y. et al. 2017). Přesný výskyt této nemoci není znám, z odhadů vyplývá až 45% zastoupení reaktivní amyloidózy v rámci všech systémových amyloidóz (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002; Ryšavá, R. 2013). Její prevalence se liší dle geografické lokality. V západoevropských státech je udávána prevalence 0,5-0,9 % (Simms, R. W. et al. 1994), v zemích s prevalentní FMF je zastoupena dle jednotlivých studií až ke 13 % (Tunca, M. et al. 2005). Incidence je uváděna 1-2:1 000 000 paciento-roků (Aguirre, M. A. et al. 2016; Hemminki, K. et al. 2012; Lane, T. et al. 2017a; Panizo, N. et al. 2013; Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018; Pinney, J. H. et al. 2013). Častější je postižení u mužů (Ayar, Y. et al. 2017; Bektas, M. et al. 2024; Bunker, D. and Gorevic, P. 2012; Lachmann, H. J. et al. 2007).

Na rozdíl od AL amyloidózy došlo u sekundární amyloidózy v průběhu času k poklesu jejího výskytu. Proměnilo se také spektrum základních onemocnění, která tuto chronickou komplikaci způsobují. Snížení procentuálního zastoupení reaktivní amyloidózy je přičítáno úspěšnosti léčby zánětlivých onemocnění (efektivnější antibiotická terapie, kontrola tuberkulózy). Většina (až 90 %) reaktivních amyloidóz je nyní způsobena autoimunitními (např. revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, nespecifické střevní záněty) nebo autoinflamatorními onemocněními (jedná se hlavně o pacienty s FMF, dále TRAPS, CAPS, MKD). V rozvojových zemích zůstávají i nadále hlavní příčinou reaktivní amyloidózy infekce (Real De Asua, D. et al. 2014). Na rozdíl od AL amyloidózy došlo také v průběhu času k posunu diagnózy AA amyloidózy do vyššího věku. Tento trend je vysvětlován časnějším zachytem primárních onemocnění, která mohou být amyloidózou komplikována a jejich cílenější a úspěšnější léčbou (Bektas, M. et al. 2024; Celtik, A. et al. 2020; Lachmann, H. J. et al. 2007; Okuda, Y. et al. 2018). U AL amyloidóz počet případů v průběhu let naopak vzrostl, věk při její diagnostice se snížil. Tato skutečnost je pravděpodobně zapříčiněna citlivějšími diagnostickými metodami, a tedy i časnějším stanovením onemocnění (Real De Asua, D. et al. 2014). Nejčastějším typem amyloidózy dětské populace je sekundární amyloidóza (Bilginer, Y. et al. 2011; Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018), AL amyloidóza je ve vyspělých zemích nejčastějším typem onemocnění dospělého věku (Bilginer, Y. et al. 2011).

Prevalence AA amyloidózy se významně odlišuje nejen mezi základními diagnózami pacientů, rozdílů v prevalencích si všímáme i v rámci stejných primárních příčin této komplikace. Tento fakt lze vysvětlit různými metodikami sběru dat, různým zastoupením populací pacientů (prevalentní onemocnění v rámci určité geografické oblasti), ale i časovým horizontem uskutečněných studií (především dostupnost biologické léčby). (Real De Asua, D. et al. 2014) Prevalence výskytu amyloidózy u revmatických onemocnění v době před zavedením biologické léčby do managementu chorob čítala 4-20 % (Dhillon, V. et al. 1989; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Ve vyšším riziku byli pacienti s těžce kontrolovatelným onemocněním. Vyšší dostupností, včasným zahájením a cílenou léčbou terapií došlo ke snížení incidence AA amyloidózy. Efekt blokátorů TNF α a chorobu modifikujících léků (DMARDs - Disease modifying antirheumatic drugs) byl dokumentován nižším výskytem amyloidózy po jejich zavedení do praxe (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Stále se však jedná o závažné onemocnění s nezanedbatelnou morbiditou a mortalitou, především pak u chronicky neléčených stavů (Ahbap, E. et al. 2014).

2.3.2 Hlavní příčiny AA amyloidózy

Na vzniku sekundární amyloidózy se podílí chronický prozánětlivý stav různé etiologie. Jejich seznam byl publikován a rozdělen dle pravděpodobnosti kauzality v procesu vzniku AA amyloidózy (Brunger, A. F. et al. 2020). Tabulka 3 ukazuje přehled onemocnění asociovaných s AA amyloidózou s nejsilnější příčinnou vazbou. V minulosti mezi hlavní důvody reaktivní amyloidózy patřily infekční choroby jako tuberkulóza, malárie nebo lepra (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Tato onemocnění hrají i nadále zásadní roli ve vývoji amyloidózy v rozvojových zemích (Kaaroud, H. et al. 2022). Po roce 2000 obecně pokleslo zastoupení infekčních příčin z více než 50 % na současných 5-30 % (zahrnuje i rozvinuté země) (Deshayes, S. et al. 2021). Mezi tyto stavy můžeme zařadit i osteomyelitidu, recidivující močové infekce, ale i jiné stavy predisponující k infekčním komplikacím jako jsou bércové vředy, dekubity, bronchiektázie, imunodeficity, HIV infekce (Brunger, A. F. et al. 2020; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). V zemích západního typu AA amyloidóza nejčastěji komplikuje průběh různých revmatických onemocnění (např. revmatoidní artritida, ankylózní spondylartritida, systémová forma juvenilní idiopatické artritidy, vaskulitidy) (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Její výskyt byl popsán také u trvale aktivních nespecifických střevních zánětů (častěji u Crohnovy choroby) nebo sarkoidózy (Baker, K. R. and Rice, L. 2012; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Ryšavá, R. 2013). Onemocnění komplikuje i malignity (např. renální karcinom, karcinom plic, karcinom močového měchýře, Hodgkinův i

non-Hodgkinův lymfom) (Bharati, J. et al. 2023; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002). V oblastech kolem Středozevního moře a na Balkáně je tato komplikace nejčastěji zvažována u pacientů s tuberkulózou nebo FMF. Sekundární amyloidóza komplikuje i jiná autoinflamatorní onemocnění (kapitola 2.3.2.1) (Obici, L. and Merlini, G. 2012b). Vzácněji se tento typ komplikace objevuje u uživatelů intravenózních drog, těchto případů však v čase přibývá (Deshayes, S. et al. 2021; Lane, T. et al. 2017a). V pracích poslední doby byla popsána jako faktor rozvoje amyloidózy i obezita (Blank, N. et al. 2018; Karam, S. et al. 2023). Na základě mutace v promotoru genu SAA1.1 byla identifikována hereditární AA amyloidóza s elevací sérového amyloidu A (SAA) bez odpovídajícího zvýšení ostatních parametrů zánětu (Sikora, J. et al. 2022).

Typ základního onemocnění není přes veškeré vyšetřovací snahy vždy určen. Literární prameny uvádějí široké spektrum procentuálního zastoupení těchto případů od několika až po vyšší desítky procent (6-40 %) (Ayar, Y. et al. 2017; Lachmann, H. J. et al. 2007). Na rozdíl od poklesu infekčních příčin a navzdory zdokonalujícím se technikám určujícím původ sekundární amyloidózy se v některých publikacích procento zastoupení nejasné primární příčiny amyloidózy v průběhu času zvyšuje (Deshayes, S. et al. 2021; Lane, T. et al. 2017a). Tabulka 4 dává přehled o procentuálním zastoupení neobjasněných příčin AA amyloidóz u konkrétních publikací.

Tabulka 3 Kauzální příčiny AA amyloidózy (strong-associations) (převzato z (Brunger, A. F. et al. 2020)

- | | |
|---|---|
| <p>1) Chronické infekce</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Bakteriální <ul style="list-style-type: none"> i) Tuberkulóza ii) Lepra iii) Whippleova choroba iv) Osteomyelitida v) Chronické bércové vředy/dekubity vi) Bronchiektázie vii) Abscesy viii) Recidivující močové infekce b) Jiné <ul style="list-style-type: none"> i) Aspergillus ii) Hepatitida B/C c) Onemocnění predisponující k infekcím <ul style="list-style-type: none"> i) Cystická fibróza ii) Paraplegie <p>2) Chronické záněty</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Revmatická onemocnění <ul style="list-style-type: none"> i) Revmatoidní artritida ii) Psoriatická artritida iii) Spondyloartritida iv) Juvenilní idiopatická artritida v) Dna vi) Systémový lupus vii) Jiná onemocnění pojivové tkáně b) Vaskulitidy <ul style="list-style-type: none"> i) Revmatická polymyalgie ii) Velkobuněčná arteritida iii) Takayasova arteritida iv) Behcetova choroba c) Onemocnění kůže a podkoží <ul style="list-style-type: none"> i) Epidermolysis bulosa ii) Hidradenitis suppurativa d) Onemocnění střeva <ul style="list-style-type: none"> i) Crohnova choroba ii) Ulcerózní kolitida iii) Celiakie | <p>e) Jiné</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Sarkoidóza ii) Obezita <p>3) Hereditární</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Zánětlivé syndromy <ul style="list-style-type: none"> i) FMF ii) CAPS iii) TRAPS iv) MKD b) Imunodeficiency <ul style="list-style-type: none"> i) CVID (Common variable immunodeficiency/Běžná variabilní imunodeficiency) ii) Kongenitální/cyklická neutropenie c) Metabolická onemocnění <ul style="list-style-type: none"> i) Glykogenózy <p>4) Hematologická onemocnění</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Waldenströмова makroglobulinemie b) Hodgkinův lymfom c) Non-Hodgkinův lymfom <p>5) Nádorová onemocnění</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Maligní <ul style="list-style-type: none"> i) Karcinom plic ii) Mesotheliom iii) Karcinom ledvin b) Benigní <ul style="list-style-type: none"> i) Castlemanova choroba ii) Hepatocelulární adenom <p>6) Idiopatické</p> |
|---|---|

Vysvětlivky: FMF – Familiární středomořská horečka, CAPS – Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, TRAPS – Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, MKD - Deficit mevalonát-kinázy

Tabulka 4 Přehled zastoupení neobjasněných příčin AA amyloidóz v literatuře

Publikace	Zastoupení nejasných primárních příčin v kohortě (%)
González-Garica et al. 1986	9
Lachmann et al. 2007	6
Potysová et al. 2009	13
Girniuset al. 2011	30
Bunker et al. 2012	21
Real de Asua et al. 2013	13
Ahbap et al. 2014	19,8
Lane et al. 2017	27
Lane et al. 2017	27
Okuda et al. 2018	11,1
Celtik et al. 2020	25,6
Kaaroud et al. 2022	17,4
Bektas et al. 2024	7,5

2.3.2.1 AA amyloidóza a autoinflatorní onemocnění

2.3.2.1.1 Monogenní autoinflatorní onemocnění

2.3.2.1.1.1 Familiární středomořská horečka

Prevalence AA amyloidózy komplikující FMF je velmi variabilní. Míra zastoupení záleží na frekvenci homozygotů mutace M694V, homozygotním genotypu SAA1 1.1, pozitivní rodinné anamnéze, mužském pohlaví, opožděné diagnostice onemocnění, ale i non-compliance pacienta nebo jeho rezistenci na léčbu kolchicinem (Akpolat, T. et al. 2012a; Bekis Bozkurt, H. et al. 2023; Bektas, M. et al. 2024; Bilginer, Y. et al. 2011; Gershoni-Baruch, R. et al. 2003; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Schwabe, A. D. and Peters, R. S. 1974; Touitou, I. et al. 2007). Touitou et al uvádí ve své multicentrické studii celkovou prevalenci 11 % (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Touitou, I. et al. 2007), zastoupení však kolísá od nuly (v případě Arménců žijících v Americe) do 37 % u populace Sephardských Židů (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Touitou, I. et al. 2007). Tunca et al popisuje ve své turecké kohortě 2838 pacientů s FMF její výskyt u 12,9 % pacientů (Tunca, M. et al. 2005). Kasifoglu v jiné turecké multicentrické studii udává prevalenci 8,6 % (Kasifoglu, T. et al. 2014). V případě neléčené FMF je popisován výskyt amyloidózy okolo 50 % případů (Obici, L. and Merlini, G. 2012b).

Nejčastěji uváděnými mutacemi genu MEFV jsou M680I, M694V, M694I a V726A. První tři jmenované jsou asociovány s časnými projevy onemocnění, jeho těžkým průběhem a zvýšeným rizikem vzniku amyloidózy (Masters, S. L. et al. 2009; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Typicky se amyloidóza vyvíjí u jedinců s dvěma vrozenými mutacemi.

U homozygotů pro M694V jsou popsány nejvyšší hladiny SAA (rizikové pro vznik amyloidózy) navzdory dosažení remise onemocnění (Akpolat, T. et al. 2012b; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Velmi vzácně dochází ke vzniku amyloidózy u jedinců s mutací pouze v jedné alele genu MEFV. V literatuře byl popsán případ španělské rodiny s mutací H478Y a jednoznačně autozomálně dominantním způsobem dědičnosti, při níž mnoho z členů této rodiny vyvinulo v průběhu let reaktivní amyloidózou (Aldea, A. et al. 2004; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Mutace MEFV E148Q je v populaci poměrně častá (přes 10 %), u některých jedinců však bývá popisována FMF s mírnějšími a/nebo atypickými projevy onemocnění (FMF-like). U několika z nich (homozygoté pro E148Q) byla komplikace vzniku amyloidózy rovněž popsána (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Topaloglu, R. et al. 2005).

Jedinci s mutací pouze v jedné alele genu MEFV mohou být zcela asymptomatictí, nicméně vzhledem k možnému riziku vzniku amyloidózy bychom měli i tyto jedince pravidelně monitorovat, za účelem vyloučení subklinicky probíhajícího zánětu (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Ozen, S. et al. 2003). K vzestupu zánětlivých parametrů dochází typicky v průběhu horečnatých epizod, u některých jedinců jsou popsány setrvale zvýšené zánětlivé parametry, které se v afebrilním mezidobí nikdy nenormalizují (Masters, S. L. et al. 2009; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015).

Rodinná anamnéza výskytu amyloidózy zvyšuje spolu s konsanguinitou riziko jejího vzniku až šestkrát (Obici, L. and Merlini, G. 2012b). U mužů je riziko amyloidózy 1,2-4krát vyšší než u žen (Cazeneuve, C. et al. 2000; Gershoni-Baruch, R. et al. 2003; Saatci, U. et al. 1993). Bylo prokázáno, že homozygotní genotyp SAA1 1.1 je spojen s 3-7násobně vyšším rizikem rozvoje amyloidózy (Altioğlu, O. et al. 2003; Cazeneuve, C. et al. 2000; Gershoni-Baruch, R. et al. 2003; Medlej-Hashim, M. et al. 2004).

Zdá se, že riziko vzniku amyloidózy nemusí být vždy přímo úměrné počtu a tíži epizod FMF (Bilginer, Y. et al. 2011; Cefle, A. et al. 2005; Kutlay, S. et al. 2001; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Sohar, E. et al. 1967). Jsou známy případy pacientů, kteří ani v podmínkách častých a těžkých epizod tohoto onemocnění amyloidózu v průběhu let nevyvinuli. Na druhou stranu existují i kazuistiky pacientů, u kterých byla amyloidóza potvrzena již v dětském věku (Kutlay, S. et al. 2001; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Sohar, E. et al. 1967). Fenotyp II FMF je spojen s výskytem AA amyloidózy ještě před první epizodou FMF. Jedná se však o velmi vzácný jev (Kutlay, S. et al. 2001; Medlej-Hashim, M. et al. 2004; Melikoglu, M. et al. 2000; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015).

Bylo zjištěno, že jedinci s FMF trvale žijící v Arménii, Turecku nebo arabských zemích mají třikrát vyšší riziko vývoje amyloidózy, než je tomu jinde (Touitou, I. et al. 2007). Toto riziko u pacientů narozených v zemích s vyšší prevalencí amyloidózy po jejich přestěhování do jiných lokalit klesá. Ve skupině sta Arménců žijících v Kalifornii se komplikace AA amyloidózy neobjevila u nikoho, zatímco u pacientů s FMF žijících v Arménii se vyvinula ve 24 % případů (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Schwabe, A. D. and Peters, R. S. 1974). Spekuluje se o vlivu environmentálních faktorů jako je chudoba, stupeň zdravotní péče nebo infekce (Schwabe, A. D. and Peters, R. S. 1974).

Zlomovým bodem pro léčbu FMF a riziko vývoje amyloidózy v průběhu let bylo zavedení denního užívání kolchicinu do terapie onemocnění (Goldfinger, S. E. 1972; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Do této doby se amyloidóza vyskytovala u 60-75 % pacientů starších 40 let a až 60 % pacientů na ni zemřelo (Gafni, J. et al. 1968). U třetiny pacientů se dokonce vyskytovala do dvaceti let věku (Sohar, E. et al. 1967). Klinický i laboratorní efekt kolchicinu byl popsán několika studiemi. Klinicky se jednalo o vymizení symptomů až 90 % případů pacientů s FMF, laboratorně byl dokumentován pokles SAA (Duzova, A. et al. 2003; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Zemer et al. prokázal snížení rizika vzniku proteinurie z 48,9 % (u neléčených, nespolupracujících) na 1,7 % (u pacientů spolupracujících v užívání kolchicinu) (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Zemer, D. et al. 1986). V současné době je výskyt amyloidózy u pacientů s FMF kolem 10 %, nicméně do pěti let od manifestace amyloidózy dochází velmi často k selhání ledvin. Pětileté přežití je udáváno pouze v 50 % (Scarpioni, R. and Obici, L. 2018). V případě transplantace ledviny jako terapeutického řešení amyloidózy u pacientů s FMF došlo k opětovné infiltraci štěpu amyloidovými depozity u méně než 5 % případů (Abedi, A. S. et al. 2013; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Efekt léčby amyloidózy blokátory interleukinu-1 je podpořen publikovanými daty (Köhler, B. M. et al. 2018; Kuemmerle-Deschner, J. B. et al. 2020; Ozcakar, Z. B. et al. 2016; Sozeri, B. et al. 2016; Topaloglu, R. et al. 2016; Ugurlu, S. et al. 2020).

2.3.2.1.1.2 Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor

Výskyt AA amyloidózy komplikující TRAPS se dle literatury pohybuje v rozmezí 10–25 %. Jedná se především o pacienty s trvale zvýšenými zánětlivými parametry navzdory léčbě (Aksentijevich, I. et al. 2001; Bilginer, Y. et al. 2011; Cavalli, G. et al. 2021; Lachmann, H. J. et al. 2006). Údaje z registru EUROFEVER hovoří o 10% zastoupení AA amyloidózy u pacientů s TRAPS evidovaných v tomto registru. Diagnóza amyloidózy zde byla potvrzena u pacientů ve věku s mediánem 43 let (Lachmann, H. J. et al. 2014).

Riziko vzniku amyloidózy u pacientů s TRAPS je závislé na typu mutací v genu TNFRSF1A. Nejzávažnější fenotyp onemocnění vyvolávají mutace s vlivem na cysteinové zbytky, které jsou důležité pro tvorbu disulfidových vazeb. Tyto vazby jsou podstatné pro správnou konformaci receptoru. U jedinců s mutací v cysteinových zbytcích je riziko vzniku amyloidózy významně zvýšeno (24% vs 2%) (Aksentijevich, I. et al. 2001; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Pozitivní rodinná anamnéza amyloidózy může být pro pacienta spojena s vyšším rizikem samotného genotypu TNFRSF1A (Lane, T. et al. 2013).

V souboru 41 pacientů s TRAPS a AA amyloidózou byl medián věku začátku projevů této periodické horečky 5 let (1-49), diagnóza amyloidózy byla potvrzena v jejich 40 letech (13-75). Doba mezi prvním příznakem základního onemocnění a potvrzením amyloidózy byla 30 let (3-71). Diagnóza amyloidózy předcházela diagnóze TRAPS v 96 % případů (Delaleu, J. et al. 2021).

Cílená a včasná léčba pacientů s amyloidózou bez závažného renálního postižení může vést k regresi amyloidových depozit. Léčba etanerceptem (blokátor TNF α) zaznamenala úspěch i v ovlivnění renálního postižení (Drewe, E. et al. 2003; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Alternativou je použití blokátoru IL-1, který má vliv na tíži záchvatů, v jistých případech byl prokázán současný vliv na pokles proteinurie (Obici, L. et al. 2011; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015).

2.3.2.1.1.3 Periodické syndromy asociované s kryopyrinem

Výskyt amyloidózy u FCAS je velmi vzácný, obvykle se objevuje až v průběhu pozdních let (Hoffman, H. M. et al. 2001b; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Nález je tradičně popisován u 2-4 % případů (Bilginer, Y. et al. 2011; Hoffman, H. M. et al. 2001b; Levy, R. et al. 2015). Ve francouzské kohortě je prevalence ale uváděna až v 10 % případů (Rodrigues, F. et al. 2022). Rozvoj amyloidózy u MWS je poměrně častý, dle literatury se vyskytuje u jedné čtvrtiny (Bilginer, Y. et al. 2011; Hoffman, H. M. et al. 2001a; Scarpioni, R. et al. 2016) až třetiny pacientů (Muckle, T. J. 1979; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Pacienti s nejtěžším fenotypem CAPS (NOMID) se dožívají dospělosti v 80 % (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Prieur, A. M. et al. 1987). Případy vývoje amyloidózy nebývají tak časté, zřejmě v kontextu kratší délky života (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Prieur, A. M. et al. 1987). Jsou uváděny pouze jejich jednotlivé kazuistiky (Rodrigues, F. et al. 2022). Blokátory IL-1 účinkují na klinické i laboratorní (včetně proteinurie) projevy onemocnění (Lane, T. et al. 2013; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015).

Mutace R260W v genu NLRP3 je nejčastěji uváděnou genetickou změnou v tomto genu, která je brána jako rizikový faktor pro rozvoj amyloidózy (Rodrigues, F. et al. 2022).

2.3.2.1.1.4 Deficit mevalonát-kinázy

Případy amyloidózy jsou u onemocnění syndromem MKD vzácné, v literatuře jsou popisovány jednotlivé kazuistiky (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Dle dostupných zdrojů se ukazuje, že diagnóza MKD byla ve většině případů stanovena až po nález amyloidózy (Lane, T. et al. 2013; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Její výskyt byl dříve uváděn kolem 3 %, novější data ukazují na prevalenci 6 % (Bilginer, Y. et al. 2011; Rodrigues, F. et al. 2020). Prevalence 4,3 % byla publikována na základě dat z registru EUROFEVER (Ter Haar, N. M. et al. 2016). U všech pacientů byl zaznamenán časný začátek základního onemocnění (do 4 let věku) (Rodrigues, F. et al. 2020). Medián věku při diagnóze amyloidózy byl 26,5 let (Rodrigues, F. et al. 2020), nejmladší dívky byly 4 roky (Kolsky, A. et al. 2013).

2.3.2.1.1.5 Ostatní monogenní autoinflamatorní onemocnění

Z ostatních dříve zmíněných monogenních AID (kapitola 1.5.1) byla přítomnost amyloidózy kazuisticky popsána u DADA2 a VEXAS syndromu (Batu, E. D. et al. 2015; Euvrard, R. et al. 2021; Kisla Ekinci, R. M. et al. 2018). Vzhledem k vzácnosti všech onemocnění a jejich recentnímu objevu však možnost vývoje amyloidózy u dalších z těchto syndromů nelze do budoucna vyloučit. Rizikové faktory pro jednotlivá autoinflamatorní onemocnění shrnuje Tabulka 5.

Tabulka 5 Rizikové faktory vzniku amyloidózy pro některé AID (převzato z (La Bella, S. et al. 2023))

Autoinflamatorní onemocnění	Rizikový faktor
FMF	mužské pohlaví, časný onset, artritida, perzistující chronický zánět, konsanguinita, vysoká frekvence epizod febrilií, opožděná diagnostika, non-compliance, rezistence na kolchicin, environmentální faktory, mutace M694V, genotyp SAA1 α/α
MKD	mutace V377I, I268T
CAPS	mutace R260W
TRAPS	mutace T50M
Všechna AID	zvýšená hladina SAA

Vysvětlivky: FMF - Familiární středomořská horečka, MKD - Deficit mevalonát-kinázy, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, AID – autoinflamatorní onemocnění, SAA – sérový amyloid A

2.3.2.1.2 Polygenní autoinflatorní onemocnění

2.3.2.1.2.1 Behcetova choroba

AA amyloidóza je u BD popisována dle různých studií s frekvencí 0,01-4,8 % (Akpolat, T. et al. 2002a). První případ této komplikace byl zaznamenán při nekropsii v roce 1958 (Scherf, L. et al. 1964). Amyloidóza bývá častěji popisována u mužů. Její manifestace byla dokumentována po onsetu BD dříve u mužského pohlaví než u žen (9 vs 13 let). Průměrná doba manifestace amyloidózy od prvních projevů onemocnění je uváděna v průměru kolem 10 let (1,3-27 let). Amyloidóza je jedním ze zásadních parametrů přežívání pacientů, pětileté přežití je uváděno ve 46 %. (Akpolat, T. et al. 2002a) V literatuře je často popisována souvislost s různými mutacemi v genu MEFV. Akpolat ve své práci uvádí možnou hypotézu o rozvoji amyloidózy u pacientů s BC při současném nálezů dvou mutací v genu pro FMF (Akpolat, T. et al. 2002b).

2.3.2.1.2.2 Hidradenitis suppurativa

První případ amyloidózy u HS byl popsán Moschellou a kolektivem v roce 1966. V jeho době se však jednalo pouze o podezření na příčinu této komplikace (Moschella, S. L. 1966). Asociace HS a sekundární amyloidózy byla potvrzena teprve nedávnou studií. Mezi 4417 pacienty s HS bylo nalezeno 9 jedinců, kteří měli sekundární amyloidózu (Kridin, K. et al. 2020). Jedná se tedy o vzácnou komplikaci tohoto onemocnění popisovanou spíše kazuisticky. Nedávný souhrn publikovaných kazuistik pacientů s HS a AA amyloidózou byl uveden Mahonem v roce 2023 (Mac Mahon, J. et al. 2023). Mimo kazuistiku vlastního pacienta byl popsán soubor 17 dříve publikovaných případů. Doba od onsetu HS do potvrzení amyloidózy činila 3-51 let. Přes 40 % pacientů s amyloidózou při HS dospělo do stadia renálního selhání. (Mac Mahon, J. et al. 2023) Pacienti se současným výskytem patogenní varianty v genu MEFV mají 4,17krát vyšší riziko vzniku amyloidózy (Vural, S. et al. 2019). K léčbě je tedy nutné přistupovat progresivně již od začátku a za účelem kontroly její účinnosti pravidelně monitorovat SAA. (Iannone, M. et al. 2019)

2.3.2.1.2.3 Sarkoidóza

Amyloidóza u sarkoidózy byla popsána na několika kazuistikách (Bui, A. et al. 2022; Komatsuda, A. et al. 2003; Rainfray, M. et al. 1988; Tchenio, X. et al. 1996), jedná se o velmi vzácnou komplikaci tohoto onemocnění. Granulomy zvyšují expresi IL-1 β , což ústí v elevaci SAA, která je rizikovým faktorem vzniku amyloidózy. Prognóza těchto pacientů je velmi špatná. (Komatsuda, A. et al. 2003)

2.3.3 Struktura amyloidu

Depozita amyloidu jsou tvořena fibrilární strukturou jednotlivých amyloidových fibril, které se skládají z variabilního počtu protofilament. Tyto podjednotky fibril jsou kolem sebe spirálovitě obtočeny, jejich průběh je navzájem antiparalelní (Baker, K. R. and Rice, L. 2012; Ryšavá, R. 2013). Počet protofilament se liší dle typu amyloidogenního prekursoru. Délka fibril dosahuje až 1 μm , tloušťka bývá popisována 8-12 nm (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Picken, M. M. 2020; Ryšavá, R. 2013). Fibrily jsou prostorově lokalizovány do β -struktury skládaného listu. Stabilita a nerozpustnost ložisek je dána interakcí mezi rozvinutými polypeptidovými řetězci při prostorové konformaci β skládaného listu. Vznik depozit je uskutečněn na základě agregace zprvu rozpustné formy proteinu do fibrilární struktury. (Khan, M. F. and Falk, R. H. 2001; Ryšavá, R. 2013)

Vedle fibrilární komponenty obsahují všechna ložiska amyloidu ještě další molekuly. Jedná se o univerzální P komponentu (amyloidová P komponenta - AP), jejímž prekurzorem je sérový amyloidový protein (SAP), protein akutní fáze. Fyziologicky se v organismu tento protein uplatňuje jako ochrana chromatinu před protilátkami, viry, bakteriemi. SAP je syntetizován játry, dále je vázán cestou vápenatých kationtů na buněčnou membránu bakterií a kvasinek. Vazbou Ca^{2+} na SAP ztrácí SAP možnost proteolytické degradace (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013). P komponenta funguje jako pojící částice, která pojí fibrily do jedné hmoty (5-15 % depozita amyloidu) a působí jako inhibitor degradace amyloidových fibril. Kompletní význam však dosud nebyl odhalen. (Khan, M. F. and Falk, R. H. 2001; Picken, M. M. 2020; Ryšavá, R. 2013).

Zbytek ložisek je tvořen glykosaminoglykany (GAG) (především heparansulfátem) a apolipoproteiny (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013). Jejich hlavní funkce tkví v podpoře přeměny rozpustných prekursorů na nerozpustné fibrily a konformaci β skládaného listu (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Ryšavá, R. 2013). Vazba na amyloidové fibrily je umožněna za přítomnosti GAG, které jsou důležité pro stabilitu fibril. Význam heparansulfátu je dle studií i v mechanismu vzniku jednotlivých fibril (Benson, M. D. et al. 2020; Buxbaum, J. N. et al. 2022). Apolipoprotein A1, apolipoprotein A4 a apolipoprotein E jsou řazeny mezi „patologické“ chaperonové proteiny, které hrají ústřední roli ve fibrilogenezi a protekci vzniklých amyloidových fibril (Karam, S. et al. 2023; Wisniewski, T. and Frangione, B. 1992). Přítomnost těchto proteinů při hmotnostní spektrometrii vzorků potvrzovala přítomnost amyloidu v tkáni, jsou považovány za tzv. „amyloid signature proteiny“ (Buxbaum, J. N. et al. 2022; Vrana, J. A. et al. 2014).

2.3.4 Etiopatogeneze amyloidózy

Ke vzniku amyloidu dochází na základě ztráty nebo neschopnosti tvorby fyziologické a funkční konformace proteinu (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013). Chybně poskládaný protein/peptid má tendenci k tvorbě fibril, které se hromadí v intersticiálním prostoru (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013). Protein se na základě těchto změn stává hydrofobním/nerozpustným, ztrácí svou původní funkci a je odolný vůči degradaci (Picken, M. M. 2020). Lepší pochopení etiopatogenetického procesu otevírá nové možnosti léčby těchto pacientů (Karam, S. et al. 2023).

Depozita amyloidu jsou výsledkem vícestupňového procesu, který je ovlivněn kombinací různých faktorů. Může se jednat o protrahované zvýšení koncentrací proteinů se získanou nebo zděděnou mutací, přítomnost wild-type proteinů se sklonem k chybnému skládání do finální struktury nebo o proteolytickou přestavbu wild-type proteinů na amyloidogenní části (Chiti, F. and Dobson, C. M. 2017; Misra, P. et al. 2019; Nuvolone, M. and Merlini, G. 2017).

Za normálních okolností jsou tyto chybně poskládané proteiny organismem zjištěny a odstraněny pomocí různých kontrolních mechanismů. Jedná se například o proteinové stabilizační chaperony. Jeden z jejich podtypů se podílí na prevenci agregace fibril amyloidu, účinek dalšího ovlivňuje zpětnou disagregaci fibril, pomocí třetího lze dosáhnout neutralizace působení toxických účinků fibril na organismus. Disagregace fibril je však v procesu amyloidogeneze zvažována současně i jako riziková pro svou možnost tvorby monomerů a oligomerů, které jsou schopny dále agregovat, a tím zpětně zvyšovat riziko amyloidogeneze (Wentink, A. et al. 2019). Další kontrolní mechanismy zahrnují různé cesty degradace chybně složených proteinů pomocí proteazomu, autofagie a lysozomů (Balch, W. E. et al. 2008; Buxbaum, J. N. et al. 2022). Nejbohatším systémem kontrolních mechanismů je vybaveno endoplazmatické retikulum, ve kterém se syntetizuje velké množství proteinů. Kontrolní mechanismy jsou zde velmi účinné a jen zřídka v tomto místě dochází ke kumulaci amyloidu (Buxbaum, J. N. et al. 2022).

Selhání kontrolních mechanismů je jedním z faktorů vzniku amyloidózy (Picken, M. M. 2020). Správná funkce může být ovlivněna jejich přehlcením z důvodu trvalé nadprodukce prekurzorového proteinu (např. SAA), snížené clearance proteinů (např. $\beta 2$ mikroglobulin) nebo změny jejich stability (např. TTR - transthyretin). Stabilita prekurzorových proteinů amyloidu může být změněna jejich vnitřní strukturou, vazbou různých ligandů, transportem nebo vazbou s chaperony (Buxbaum, J. N. et al. 2022). Kapacita kontrolních mechanismů může být také redukována věkem pacienta (Bilginer, Y. et al. 2011; Gillmore, J. D. and Hawkins, P.

N. 2013; Picken, M. M. 2020). Správné fungování všech systémů závisí totiž především na energii generované mitochondriemi. Případné mitochondriální dysfunkce (například při stárnutí organismu) jsou dalším rizikovým faktorem vzniku amyloidu. Ukazuje se, že onemocnění amyloidózou se rozvine pouze u menšiny pacientů s kontinuálním zánětem, což podporuje hypotézu o nutnosti koincidence dalších environmentálních a genetických faktorů (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Real De Asua, D. et al. 2014).

Dalším faktorem usnadňujícím vznik amyloidózy je amyloid enhancing factor (AEF) (Kuroda, T. et al. 2013; Ryšavá, R. 2013). AEF je termín používaný pro biologickou aktivitu nebo tkáňové extrakty, jejichž výskyt v těle přechází ukládání samotného amyloidu (Kisilevsky, R. 2005). Jedná se o „zárodek“ amyloidózy, který výrazně zkracuje čas amyloidogeneze (Lin, X. et al. 2021). V literatuře je přirovnáván k šabloně, podle které jsou tvořeny amyloidové fibrily podobně jako růst sněhové vločky na základě drobné nečistoty (Elliott-Bryant, R. and Cathcart, E. S. 1998; Magy, N. et al. 2003). Nejspíše se jedná o lyzozomální proteázu neutrofilních leukocytů nebo makrofágů, která se objeví v tkáni 24-48 hodin před vlastní depozicí amyloidu. (Ryšavá, R. 2013)

Vznik amyloidózy usnadňují i další faktory. Nedostatečná degradace SAA může být způsobena nízkou hladinou MBL (manózu vázající lektin), jehož molekula je odpovědná za funkci makrofágů (Ryšavá, R. 2013). MBL je plazmatický pentamer syntetizovaný a metabolizovaný játry, který je schopný aktivovat klasickou komplementovou kaskádu. Vazbou MBL na AA fibrily a GAG dochází k usnadnění fibrilogeneze, dokonce je popisován ochranný účinek na fibrily před proteolýzou (Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002).

V případě hereditárních amyloidóz jsou popsány mutace genů, které kódují tvorbu konkrétních amyloidogenních prekurzorů. Výsledkem mutací může být jiná sekvence aminokyselin proteinu, která následně vede ke změně prostorového uspořádání proteinu a jeho obtížnější degradaci. Tvorba prekurzorů amyloidózy z normálních proteinů může být způsobena například i produkty pokročilé glykace proteinů (advanced glycation end-products; AGE). Tyto modifikace mohou mít vliv na zvýšenou reaktivitu prekurzorů, a tím i tvorbu amyloidových depozit. Současně mohou tyto pozměněné molekuly stimulovat například i bílé krvinky k produkci různých (i prozánětlivých) cytokinů. (Ryšavá, R. 2013)

Studie *in vitro* ukazují, že k tvorbě amyloidových depozit dochází procesem růstu pomyslného jádra, který připomíná krystalizaci. Fáze tvorby jádra z rozpustných monomerních proteinů je časově nejnáročnější, po jeho vzniku je již formace amyloidových fibril daleko rychlejší (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Westermarck, G. T. et al. 2015). Tvorba fibril je významně rychlejší než jejich odstraňování. Zdá se, že i při optimální reakci na terapii

v tkáni zůstávají zbytky amyloidu, které se mohou při relapsu onemocnění stát jádry potřebnými pro urychlenou novotvorbu amyloidových depozit (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013).

2.3.4.1 AA amyloidóza

Amyloidogenním prekurzorem sekundární amyloidózy je sérový amyloid A (SAA). Jedná se o lipoprotein s vysokou denzitou, který je řazen mezi proteiny akutní fáze (Bilginer, Y. et al. 2011; Karam, S. et al. 2023). Geny pro SAA (SAA1, SAA2, SAA4) jsou umístěny na 11. chromozomu (11p15.1) (Grateau, G. et al. 2005; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002). Různé alely lokusů SAA1 (SAA1.1, SAA1.2, SAA1.4, SAA1.5) a SAA2 (SAA2.1 a SAA2.2) kódují jeho různé isoformy (Grateau, G. et al. 2005). Prekurzorový protein AA amyloidu je z více než 90 % odvozen od SAA1 (Karam, S. et al. 2023; Liepnicks, J. J. et al. 1995). Gen pro SAA3 (sérový amyloid A3) je popisován jako tzv. pseudogen bez proteinového výsledku (Kuroda, T. et al. 2013; Ryšavá, R. 2013). Transkripce genu SAA4 (sérový amyloid A4) generuje tzv. konstitutivní SAA. Jedná se o proteinový produkt neakutní fáze. S ostatními typy SAA je identický pouze z 55 %, skládá se ze 112 aminokyselin (Grateau, G. et al. 2005). Tento protein nemá vliv na tvorbu amyloidových depozit a je prozánětlivými cytokiny neovlivnitelný (Kuroda, T. et al. 2013; Ryšavá, R. 2013).

Struktura SAA je tvořena 104 aminokyselinami, které jsou prostorově uspořádané do α helix konformace (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Při vzniku amyloidu dochází v lysozomech k odštěpení C-terminálního konce sloučeniny. Je možné, že právě toto odštěpení je zodpovědné za tvorbu β struktury skládaného listu, jelikož N-konec je, po odštěpení C-terminálního konce sloučeniny zodpovědného za stabilitu, k této přeměně náchylný (Lu, J. et al. 2014). Zbytek proteinu je v přítomnosti proteáz leukocytů (kathepsin B), matrixových metaloproteináz a glykosaminoglykanů složen do struktury β skládaného listu a přeměněn v amyloid A, který se skládá ze 76 aminokyselin a je nerozpustný (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015; Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002). Zjednodušený proces amyloidogeneze při sekundární amyloidóze zahrnuje kroky odštěpení C-konce SAA, jeho chybné prostorové složení, agregaci fibril, interakci s GAG a SAP.

SAA je syntetizován především hepatocyty (v menší míře i makrofágy, endoteliálními buňkami a buňkami hladkých svalů (Karam, S. et al. 2023)) a jeho produkce se při stimulaci prozánětlivými cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α) 100 až 1000krát zvyšuje (Obici, L. and Merlini, G. 2012a; Sack, G. H., Jr. 2020). SAA zde funguje jako opsonin, indukuje expresi metaloproteináz a angiogenezi, podporuje metastazování tumorů a destrukci kloubní chrupavky

u artritidy. Současně hraje roli v udržování normální tělesné hmotnosti a chrání hepatocyty před steatózou. (Karam, S. et al. 2023)

Sérový amyloid A je chemoatraktivní molekulou pro neutrofile, T lymfocyty a monocyty. Z 80 % dochází k jeho vazbě na lipoproteiny, v 90 % na lipoprotein s vysokou denzitou (HDL) (Abouelasrar Salama, S. et al. 2023; Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002). V místě zánětu dochází k uvolňování cholesterolu z poškozených buněk, který je pomocí HDL navrácen do jater (Ryšavá, R. 2013). Afinita SAA k makrofágům je v ložiscích zánětu vyšší, SAA je za normálních okolností makrofágy zcela degradován (Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Jeho internalizace makrofágy probíhá cestou receptorů pokročilé glykace (RAGE – receptor pro produkty pokročilé glykace) skrz protoonkogen p21 ras a mitogen-aktivované kinázy, ERK1 a ERK2 (extracellular signal-regulated kinases 1, 2) (Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002).

Mezi rizikové faktory pro vývoj AA amyloidózy je zahrnován především homozygotní genotyp SAA1 1.1 (Booth, D. R. et al. 1998; Yilmaz, E. et al. 2003), u japonské populace se jedná o homozygotní genotyp SAA1 1.3 (Baba, S. et al. 1995), který je pro kavkazskou populaci protektivní a naopak (Kuroda, T. et al. 2013; Ombrello, A. K. and Aksentijevich, I. 2015). Mezi dalšími faktory japonské studie byl zmíněn vyšší věk pacientů při prvních projevech základního onemocnění nebo chronicky zvýšená hodnota CRP (Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002; Ryšavá, R. 2013). Dalším rizikovým faktorem je kapacita metaloproteináz (MMP-1), která je závislá na isotypu SAA. SAA1.5 je proti degradaci MMP-1 odolnější než SAA1.1 (Van Der Hilst, J. C. 2011). Protektivní vliv před vznikem amyloidózy má naopak Cathepsin D (lyzozomální enzym) umožňující štěpení SAA na jeho N-konci, který má amyloidogenní potenciál (Rocken, C. and Shakespeare, A. 2002; Van Der Hilst, J. C. 2011).

Délka latence mezi počátkem zánětlivého onemocnění a vznikem AA amyloidózy je různá, velká britská studie prokázala hodnotu mediánu 17 let (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Lachmann, H. J. et al. 2007; Obici, L. and Merlini, G. 2012a). Vývoj amyloidózy u dětí s FMF je oproti tomu daleko rychlejší (Obici, L. and Merlini, G. 2012a).

2.3.5 Klinický obraz AA amyloidózy

AA amyloidóza se typicky projevuje postižením ledvin. Amyloid se ukládá hlavně subendoteliálně v cévách a v mezangiu a způsobuje neselektivní proteinurii. (Ryšavá, R. 2013) Onemocnění často začíná asymptomatickou proteinurií, která může dospět do nefrotického syndromu nebo renálního selhání (Bilginer, Y. et al. 2011). Nefrotický syndrom je v době

diagnózy amyloidózy přítomen u více než poloviny pacientů, v 10 % případů se jedná přímo o renální selhání (Lachmann, H. J. et al. 2007; Lane, T. et al. 2017a; Palladini, G. et al. 2017).

Progrese ukládání amyloidových hmot vede ke snížení glomerulární filtrace, kterému však napomáhá i intersticiální fibróza a tubulární atrofie. Močový nález někdy doplňuje mikroskopická hematurie, která je funkčním dopadem poškození cévní stěny glomerulů a zvýšené propustnosti bazální membrány (Bilginer, Y. et al. 2011). Pokud jsou depozita amyloidu lokalizována v tubulointersticiu, je proteinurie mnohem méně vyjádřena. Tubulární postižení se může projevit známkami nefrogenního diabetu insipidu, renální tubulární acidózy nebo získaného Fanconiho syndromu (Nagata, M. et al. 2001; Ryšavá, R. 2013). Glomerulonefritida s tvorbou srpků byla vzácně popsána jako komplikace ruptury bazální membrány (Nagata, M. et al. 2001). U většiny případů manifestace amyloidózy zaznamenáváme neagresivní průběh onemocnění. U části pacientů s FMF však může dojít k rapidnímu zhoršení stavu proteinurie ústícímu v ledvinné selhání v rámci několika týdnů. Tuto situaci označujeme jako „amyloidní bouři“ a dle publikovaných hypotéz se vyskytuje v souvislosti s prodělanou infekcí nebo jiným spouštěcím faktorem. (Kukuy, O. L. et al. 2021)

Gastrointestinální amyloidóza je dokumentována přibližně u 20-30 % pacientů (Bunker, D. and Gorevic, P. 2012; Van Der Hilst, J. C. 2011). Dominujícím příznakem je terapeuticky rezistentní průjem (Bunker, D. and Gorevic, P. 2012). I ostatní příznaky tohoto postižení jsou vysoce nespecifické. Jedná se například o hmotnostní úbytek, bolest břicha, dyspepsii, nauzeu, malabsorpční syndrom, obstipaci, dilataci a atonii jícnu, polypy žaludku, zúžení nebo ulcerace kolon (Bilginer, Y. et al. 2011; Ebert, E. C. and Nagar, M. 2008). Makroglosie je klinickým obrazem infiltrace jazyka amyloidem, vzácně může být doprovázena obstrukčním typem dušnosti (Ryšavá, R. 2013). Depozita amyloidu v plexus myentericus mohou zapříčinit pseudo-obstrukci střev (Den Braber-Ymker, M. et al. 2018).

Infiltrace jater nebo sleziny vede k hepatomegalii nebo splenomegalii. Infiltrace jater je v 5 % doprovázena elevací alkalické fosfatázy. Nelze však vyloučit, že se spíše jedná o odraz aktivity základního onemocnění než příznak jaterního postižení amyloidem (Ebert, E. C. and Nagar, M. 2008; Lachmann, H. J. et al. 2007). Funkční dopad amyloidových depozit ve slezině působí hyposplenismus s tendencí k častým infekčním onemocněním (Bilginer, Y. et al. 2011).

V porovnání s ostatními typy amyloidóz bývá postižení srdce u AA amyloidózy vzácné, ale je významným negativním prognostickým faktorem. U postižených jedinců dochází k pozvolnému srdečnímu selhání. Někdy jsou popisovány poruchy vedení či fibrilace síní. Echokardiograficky lze objektivizovat ztlustění stěn myokardu (hlavně komor). Citlivou

neinvasivní metodou pro zobrazení srdce je magnetická rezonance srdečního svalu s kontrastem. (Ryšavá, R. 2013)

Postižení autonomních nervů se projevuje ortostatickými hypotenzemi, sníženou schopností pocení, poruchami vyprazdňování. Infiltrace nadledvin může vyústit v adrenální insuficienci nebo Addisonovu chorobu. Při postižení hlasivek dochází k dysfonii. Depozita amyloidu ve tkáni štítné žlázy jsou spojena s poklesem její funkce. Ukládání amyloidu do synovií kloubů může vést k neerozivním artropatiím. (Ryšavá, R. 2013)

2.3.6 Diagnostika AA amyloidózy

Diagnóza amyloidózy je stanovena na základě histologického vyšetření biopsie postižené tkáně (Bilginer, Y. et al. 2011). Mimo klinicky postižených orgánů může k diagnóze vést i vyšetření rektální/gastroduodenální biopsie, aspirátu podkožního abdominálního tuku či biopsie labiálních slinných žláz (Grateau, G. et al. 2005). Negativní výsledek, vzhledem k limitovanému okrsku vyšetřené tkáně, nevylučuje postižení amyloidem v jiné části těla/orgánu (Ryšavá, R. 2013). Minimálně invazivním vyšetřením je pro pacienty biopsie podkožního tuku, jehož senzitivita je uváděna v širokém rozmezí od 57 do 93 % (Duston, M. A. et al. 1989; Masouye, I. 1997), specificita je 100% (Van, Gameren, Li et al. 2006). Nejvyšší senzitivitu má histopatologické vyšetření z biopsie ledviny (90%) díky výraznému prokrvení tohoto orgánu, které usnadňuje průkaz změn v cévách (Ryšavá, R. 2013).

Amyloid může být uložen v různých částech ledvinného glomerulu (mezangium, bazální membrána glomerulu, arterie, arterioly, tubuly, intersticiium) (Said, S. M. et al. 2013). Zprvu dochází k postižení mezangia, dále glomerulární bazální membrány (GBM) a teprve poté k postižení cévní stěny (Ryšavá, R. 2013). V subepiteliálních prostorech je vzhled těchto hmot ve formě „spiků“. V cévní stěně nahrazují depozita amyloidu medii a ev. adventicii (Ryšavá, R. 2013). Postižení tubulů a intersticia může vést k tubulární atrofii a intersticiální fibróze (Feitosa, V. A. et al. 2022).

Konžská červeň obarví amorfni hyalinní okrsky amyloidu oranžovo-červeně (Bilginer, Y. et al. 2011; Mirioglu, S. et al. 2024). Na základě předchozího obarvení vzorku manganistanem draselným lze rozlišit AA a AL typ amyloidózy. AA amyloid (v porovnání s AL) ztrácí po následném obarvení kongo červení schopnost dichroismu (zelený dvojlom). Typický obraz amyloidu pod polarizovaným světlem, tzv. apple-green dvojlom, je však vidět pouze za ideálních podmínek. V ostatních případech je patrné různé zbarvení (kombinace zeleno-žlutá, modro-žlutá, červeno-zelená) (Howie, A. J. 2019; Howie, A. J. and Owen-Casey, M. P. 2010; Howie, A. J. and Owen-Casey, M. P. 2012). Podtyp amyloidu je určován pomocí

imunofluorescenčních (nativně zmražené vzorky) a imunohistochemických (využití fixovaných preparátů) metod. U AA amyloidózy se jedná o určení podtypu amyloidu za pomoci dostupných protilátek proti SAA (Karam, S. et al. 2023). V obraze elektronového mikroskopu jsou popisovány nevětvené fibrily 9-15 nm široké a 1 µm dlouhé (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018). Jedná se o vyšetření s vysokou senzitivitou i specificitou. Toto vyšetření dokáže určit více než 99 % případů typu amyloidu, nicméně je limitováno jeho dostupností a zkušeností v celosvětovém měřítku (Mirioglu, S. et al. 2024). U nediagnostických či neinterpretovatelných vzorků lze zvážit možnosti hmotnostní spektrometrie (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018). Na základě proteomické analýzy dochází ke stanovení sekvence aminokyselin vzorku, která se porovnává s databází známých vzorků, čímž lze identifikovat amyloidogenní prekurzor (Obici, L. and Merlini, G. 2012a; Ryšavá, R. 2013).

Kvantitativní celotělové postižení je hodnoceno pomocí SAP scintigrafie (SAP tvoří kolem 15 % amyloidových depozit) (Gillmore, J. D. et al. 2001). Senzitivita a specificita tohoto vyšetření je 90 a 93 % (Hazenbergh, B. P. et al. 2006). Intenzita signálu odpovídá množství uloženého amyloidu (Real De Asua, D. et al. 2014). Limitací zůstává krátký poločas rozpadu izotopu jodu ^{123}I , který neumožňuje zhodnocení srdečního postižení ani intracerebrálního postižení či postižení periferních nervů (Lachmann, H. J. et al. 2007). Vyšetření limituje i omezený počet pracovišť, kde je toto vyšetření k dispozici (Karam, S. et al. 2023).

Analýzu DNA lze využít v případě podezření na hereditární typ amyloidózy (Bilginer, Y. et al. 2011).

Mezi doplňková vyšetření patří průkaz zánětlivé aktivity (CRP, FW, SAA) (Ryšavá, R. 2013). Elevace SAA nad 10 mg/l vede ke zvýšenému riziku vzniku amyloidózy. U rizikových pacientů je vhodné pravidelného stanovování mikroalbuminurie, hladiny cystatinu C nebo clearance kreatininu. (Obici, L. and Merlini, G. 2012a)

2.3.7 Terapie AA amyloidózy

V případě AA amyloidózy je nejdůležitější prevence jejího vzniku. Klíčovým principem je adekvátní a časně zahájená terapie základního onemocnění, jehož aktivita vede k zvýšené tvorbě SAA, a tedy vyššímu riziku vzniku amyloidózy (Bilginer, Y. et al. 2011; Obici, L. and Merlini, G. 2012a; Real De Asua, D. et al. 2014). Cílem léčebného procesu je snížení nadprodukce amyloidogenního prekurzoru a zmenšení depozit amyloidu (Bilginer, Y. et al. 2011). Redukce hladin SAA zlepšuje dobu přežívání pacientů, potlačuje vliv amyloidových depozit na funkce orgánů a působí redukci jejich objemu. Pokles hladin SAA pod 7 mg/l je

spojen s příznivou prognózou. (Gillmore, J. D. et al. 2001; Karam, S. et al. 2023; Lachmann, H. J. et al. 2007).

2.3.7.1 Protizánětlivá léčba

Kolchicin se používá především v léčbě FMF (Dinarello, C. A. et al. 1974; Zemer, D. et al. 1986; Zemer, D. et al. 1974). Snižuje výskyt nefrotického syndromu a působí v rámci prevence jeho manifestace (Zemer, D. et al. 1986).

Data o využití blokátorů IL-1 pro léčbu renální amyloidózy jsou založena na omezeném počtu kazuistik nebo menších souborech pacientů. Obici popsal kompletní vymizení všech symptomů, normalizaci laboratorních parametrů a remisi či stabilizaci proteinurie u pacientů s TRAPS komplikovaným amyloidózou na léčbě anakinrou (Obici, L. et al. 2011). Zlepšení renálních funkcí i proteinurie bylo popsáno i u pacientů s amyloidózou při FMF na léčbě canakinumabem i anakinrou (Brik, R. et al. 2014; Cetin, P. et al. 2015; Sozeri, B. et al. 2016). Pozitivní efekt anakinry byl popsán také u pacientů s kryopyrinopatií komplikované amyloidózou (Leslie, K. S. et al. 2006). Rovněž pacienti s nejasným primárním typem onemocnění vykazovali na této léčbě zlepšení či vymizení příznaků základního onemocnění a normalizaci SAA (Lane, T. et al. 2017b).

Léčba tocilizumabem ve snaze terapeuticky ovlivnit základní onemocnění komplikované renální amyloidózou byla popsána mnohými kazuistikami. Její pozitivní efekt byl vykazován u pacientů s FMF (Ugurlu, S. et al. 2017), BD (Redondo-Pachon, M. D. et al. 2013), revmatoidní artritidou (Miyagawa, I. et al. 2014), ankylózující spondylitidou (Eriksson, P. et al. 2021) nebo Castlemanovou chorobou (Yamada, Y. et al. 2018). Efekt byl popsán dokonce i u geneticky podmíněné formy AA amyloidózy (Sikora, J. et al. 2022). Účinnost léčby byla ve zmíněných studiích korelována s poklesem zánětlivých parametrů včetně SAA, redukcí proteinurie, vlivem na renální funkce, redukcí ložisek amyloidu či jejich stabilizací.

Úspěšná léčba TNF α blokátory byla publikována u pacientů s nespecifickými střevními záněty (Denis, M. A. et al. 2013; Serra, I. et al. 2010), revmatoidní artritidou (Kuroda, T. et al. 2009; Nakamura, T. et al. 2010) nebo ankylózující spondyloartritidou (Gottenberg, J. E. et al. 2003),

2.3.7.2 Transplantace ledvin

Léčba renálního selhání je možná za pomoci dialýzy či transplantace ledvin. Významným prediktorem přežití je při využití dialýzy především současné postižení srdce (Bollee, G. et al. 2008). Prognózu pacientů po renální transplantaci zlepšuje důsledné potlačení zánětlivého stavu při primárním onemocnění, které brání vzniku amyloidózy transplantovaného štěpu ledviny.

Ve studii Kofmana bylo procentuální zastoupení návratu amyloidózy do štěpu transplantovaných ledvin 14 %, podávání kolchicinu po transplantaci se ukázalo být nedostatečně protektivní proti jejímu vzniku (Kofman, T. et al. 2011). Pacienti s FMF a renální amyloidózou, kteří užívali anakinru či canakinumab po transplantaci ledviny, amyloidózu transplantovaného štěpu na této léčbě nerozvinuli (Van Der Hilst, Jch et al. 2016). K náročnému procesu transplantace je však zapotřebí selektovat vhodné pacienty, a to především pro zvýšenou incidenci srdečního selhání a infekčních komplikací (Kofman, T. et al. 2011).

2.3.7.3 Experimentální terapie

Vlastnímu vzniku amyloidových depozit by mohl zabránit eprodisát – 1,3 - propanedisulfonát (Bilginer, Y. et al. 2011; Obici, L. and Merlini, G. 2012a; Ryšavá, R. 2013). Tato negativně nabitá sloučenina je vysoce podobná heparansulfátu a svou schopností vazby na SAA dokáže bránit interakci SAA s GAG, čímž brání vzniku amyloidových depozit (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018). Ve studii s eprodisátem však nebyl prokázán účinek na ovlivnění progresu amyloidózy do renálního selhání, nicméně se významně snížila rychlost, s jakou se funkce ledvin zhoršovala (Dember, L. M. et al. 2007). Toto však nebylo v kontrolní randomizované studii potvrzeno – Bellus Health: Phase 3 Results of Kiacta for AA amyloidosis (2016).

Dalším cílem experimentální léčby je chaperonový protein SAP, který usnadňuje skládání amyloidových proteinů (Tennent, G. A. et al. 1995). Molekula CPHPC - miridesap [(R)-1-[6-(R)-2-karboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidin-2-karboxylová kyselina] se na tento protein dokáže navázat tak, že zvýší jeho degradovatelnost a reabsorpci. Tímto způsobem se současně signifikantně snižuje možnost vazby SAP na fibrilární prekurzor (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Obici, L. and Merlini, G. 2012b; Obici, L. and Merlini, G. 2012a; Ryšavá, R. 2013). Miridesap ve studii snížil množství cirkulujícího SAP i SAP v postižených orgánech (Gillmore, J. D. et al. 2010). Ke zvýšenému vylučování AA amyloidu z tkáně cestou její navýšené clearance byla po podání miridesapu použita plně humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 anti-SAP (Richards, D. B. et al. 2018). Tyto terapeutické snahy však byly ukončeny pro nežádoucí účinky léčiv (Richards, D. et al. 2020).

V několika studiích je zmínka o zmenšování amyloidových depozit za použití dimethylsulfoxidu (DMSO). Experimentálně je na zvířatech popisováno terapeutické podávání antisense oligonukleotidů (ASO) (Gillmore, J. D. and Hawkins, P. N. 2013; Real De Asua, D. et al. 2014; Ryšavá, R. 2013) mechanismem inhibice translace genu pro SAA. Ve studii Kluve-Beckermana et al bylo dosaženo více než 50% redukce sérových hladin SAA a zmenšení

hmoty amyloidu. U lidí však zatím nebyla tato hypotéza testována (Kluve-Beckerman, B. et al. 2011). V současné době byla recentně spuštěna první studie s experimentálním podáváním ASO pacientům s AA amyloidózou – Clinical trial NCT06397001 (2025).

2.3.8 Prognóza AA amyloidózy

Hlavním prognostickým markerem rozvoje renálního selhání a současně i parametrem přežití je koncentrace SAA (Gillmore, J. D. et al. 2001; Lachmann, H. J. et al. 2007; Obici, L. and Merlini, G. 2012a). Více než jednorázová elevace SAA zvyšuje riziko vzniku amyloidózy jeho chronicky zvýšená koncentrace (Obici, L. and Merlini, G. 2012b). Již dvojnásobná hodnota horního limitu SAA zvyšuje riziko vzniku amyloidózy pětkrát (Obici, L. and Merlini, G. 2012a). Pokud přesahuje roční medián koncentrace SAA 45 mg/l, je riziko vývoje amyloidózy zvýšeno desetkrát (Obici, L. and Merlini, G. 2012a). Ukázalo se, že redukce SAA pod 10 mg/l umožňuje resorpci depozit amyloidu a prevenci jejich další akumulace (Lachmann, H. J. et al. 2007). Renální selhání s nutností dialýzy patří mezi velmi špatné prognostické faktory (Obici, L. and Merlini, G. 2012a).

3 Hypotéza a cíle práce

3.1 Hypotéza

Hypotéza 1: Analýza renálních biopsií a klinických dat bioptovaných pacientů z indikace nefrotického syndromu odhalí pacienty s AA amyloidózou, u kterých by se mohlo jednat o chronickou komplikaci AID. Všechna indikovaná vyšetření včetně genetické analýzy ke stanovení diagnózy AID povedou k zahájení adekvátní cílené terapie, která výrazně zlepší prognózu pacientů. Bude umožněna identifikace dalších rodinných příslušníků s tímto onemocněním.

Hypotéza 2: Stanovení zánětlivých mediátorů v periferní krvi pacientů s AID před a po zahájení cílené imunoterapie přispěje k pochopení patofyziologických mechanismů autoinflamatorního procesu.

3.2 Cíle práce

1. Zhodnotit zastoupení jednotlivých příčin AA amyloidózy na podkladě údajů z Registru renálních biopsií České republiky a identifikovat mezi nimi pacienty a jejich rodiny s familiárními autoinflamatorními syndromy.
2. Zhodnotit zastoupení renálního postižení AA amyloidózou v mezinárodní kohortě pacientů zadaných v registru EUROFEVER.
3. Zavést vyšetření panelu autoinflamatorních onemocnění metodou sekvenování nové generace (NGS) do rutinní praxe centra.
4. Rozšířit paletu vyšetření pacientů s AID o imunologický screening zánětlivých mediátorů a zhodnotit jejich dynamiku v průběhu onemocnění a cílené imunoterapie.
5. Rozšířit povědomí o vzácných diagnózách skupiny autoinflamatorních onemocnění v odborné komunitě, snížit tím časovou prodlevu diagnostiky onemocnění a zlepšit prognózu postižených pacientů.
6. Vybudovat společnou ambulanci s pracovištěm pro dospělé pacienty s AID ve spolupráci s nefrologicko-revmatologickým týmem ve VFN.

4 Metodika

4.1 Zhodnocení zastoupení příčin AA amyloidózy a identifikace pacientů s autoinflatorním onemocněním na podkladě údajů z Registru renálních biopsií ČR

Pacienti s AA amyloidózou byli identifikováni pomocí Českého registru renálních biopsií. Ke zpracování dat pacientů v tomto registru byl získán souhlas cestou České nefrologické společnosti (Czech Society of Nephrology). Zařazení pacienti byli z důvodu nefrotického syndromu, progredující či nejasné renální insuficience či neznámé etiologie močového nálezu biptování na specializovaných nefrologických klinikách po celé České republice. U všech pacientů s průkazem AA amyloidu bylo cíleně pátráno po kauzálním onemocnění s touto chronickou komplikací. Základní informace o zdravotním stavu pacientů byly získány prostřednictvím dat z evidenční karty registru (výška, váha, proteinurie, erytrocyturie, přítomnost hypertenze a stav její léčby, výskyt diabetu, hodnoty kreatininu a albuminu). Z důvodu vyšší pravděpodobnosti zachycení dosud žijících pacientů a zavedení elektronického informačního systému s lepší možností vyhledávání zdrojových informací o pacientech biptovaných na Klinice nefrologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN, domovské pracoviště) byla vyhodnocována data od roku 2004. Sběr dat byl ukončen v roce 2020.

Detailnější informace o anamnéze pacientů biptovaných mimo VFN byla získána oslovením jejich ošetřujících nefrologů emailem nebo telefonicky, dle preference oslovených. V některých případech šlo o specialisty z biptujících center, někdy bylo nutné kontaktovat lokálního ošetřujícího nefrologa, který pacienta k biopsii odeslal do center provádějících biopsie. Byly doplněny primární diagnózy biptovaných pacientů s AA amyloidózou. V případě nejasností ohledně vyvolávající příčiny amyloidózy byla dotázaným specialistům přiblížena problematika AID s uvedením charakteristických znaků těchto pacientů a jejich typických laboratorních parametrů. Společnou rozvahou nad diferenciální diagnostikou vyvolávající příčiny pacientovy amyloidózy byla vyhodnocena možnost podílu AID na jejich stavu.

Veškerá zdravotnická dokumentace pacientů biptovaných ve VFN byla po obdržení souhlasu přednosty Kliniky nefrologie VFN k dispozici v rámci nemocničního informačního systému (NIS) Medea v režimu čtení. U každého pacienta došlo k prostudování jeho elektronické dokumentace od první návštěvy po současnost. Na základě dostupných informací byla provedena bližší analýza celkového stavu všech pacientů. Jednalo se o evidenci lokalizací amyloidu, informace o přítomnosti hypertenze, diabetu a záznam dynamiky laboratorních parametrů (kreatinin, proteinurie, erytrocyturie, albumin, glomerulární filtrace, clearance,

hodnota C-reaktivního proteinu, celkové bílkoviny, sérového amyloidu A) v průběhu sledování pacientů centrem VFN. Na základě získaných informací byly opětovně vyhodnoceny pravděpodobné kauzální příčiny AA amyloidózy. U pacientů s nejasnými příčinami byla zvažována možnost autoinflamatorních stavů. Vytipování pacienti byli diskutováni s ošetřujícím nefrologem, na základě tohoto rozhovoru bylo rozhodnuto o způsobu jejich dalšího vyšetřování.

Pacientům suspektním z přítomnosti AID bylo nabídnuto genetické vyšetření. Dle anamnézy se jednalo o vyšetření jednoho genu metodou Sangerovské analýzy nebo celého panelu autoinflamatorních onemocnění metodou sekvenování nové generace (next generation sequencing; NGS). Z etického hlediska bylo rozhodnuto, že nebudou kontaktováni příbuzní zemřelých pacientů.

U zbylých pacientů VFN s neobjasněnou primární příčinou je spolupracující laboratoří v rámci Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu pokračováno v pátrání po vyvolávající příčině v navazujícím mezinárodním projektu zahrnujícím možné hereditární příčiny AA amyloidózy.

4.1.1 Ověření přítomnosti AA amyloidu v bioptických vzorcích pacientů

V České republice je barvení kongo červení na přítomnost amyloidu při zpracovávání histologických preparátů standardním postupem. Téměř všechna bioptující pracoviště v České republice ho dle tohoto doporučeného postupu v rámci zpracování vzorku rutinně využívají. (Honsova, E. et al. 2022)

Zkušenost s nálezem sekundární amyloidózy u čtyřleté dívky s následně prokázaným deficitem mevalonát-kinázy ve spolupracující zahraniční laboratoři National Amyloidosis Centre UCL v Londýně (Kolsky, A. et al. 2013) vedla k měsíčnímu studijnímu pobytu v tomto centru (3/2015). Stáží předcházelo krátké seznámení s problematikou barvení preparátů s amyloidózami na půdě pracoviště Klinické a transplantační patologie v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) pod vedením doc. MUDr. Evy Honsové, PhD (9/2014). National Amyloidosis Centre UCL v Londýně se s velkou tradicí věnuje problematice diagnostiky a léčby nejen autoinflamatorních onemocnění v kombinaci s jejich chronickou komplikací – AA amyloidózou, ale i dalším typům amyloidu. V rámci studijního pobytu byla součástí stáže účast na chodu klinických ambulancí u předních specialistů na AID. Většina pobytu na tomto pracovišti však byla strávena v histo-patologické laboratoři (Jack O'Neill Laboratory) s aktivní účastí na průkazu amyloidu v bioptických vzorcích pacientů pod vedením Janet Gilbertson. Komplexní pohled na problematiku byl doplněn studiem a vlastní účastí na

analýze genů periodických horeček (MEFV, MVK, NLRP3 a TNFRSF1A) Sangerovou metodou (kapitola 4.3.2).

Zpracování histologických vzorků při průkazu amyloidu v National Amyloidosis Centre UCL, Londýn

Fixované vzorky v parafinových bločcích

Biopsicky odebraný materiál (především biopsie ledvin, gastrointestinálního traktu nebo aspirace podkožního tuku) byl předem fixován formolem, odvodněn a zalit do parafinu. Tyto postupy probíhaly v jiné laboratoři nemocnice, jejich provádění nebylo součástí rutinní náplně práce studentky. Do histopatologické laboratoře přicházel bioptovaný materiál zalit v parafinovém bločku, zde došlo k jeho nařezání pomocí mikrotomu na řezy o tloušťce 6-8 um.

K deparafinaci byly použity lázně s xylenem, do kterých byl vzorek dle protokolu ponořen. S pomocí sestupné koncentrace alkoholů následovalo jeho zavodnění. Tento krok umožnil důsledné vymytí xylenu a jeho nahrazení vodou. Po vymytí vodou a usušení bylo možné přistoupit k samotnému barvení.

Zmražené vzorky

Vzorky zmražené tkáně či tukového aspirátu byly vyjmuty z mrazicího boxu a ponechány na vzduchu v pokojové teplotě po dobu nejméně 2 hodin. Následně bylo přistoupeno k jejich zavodnění čistou vodou nebo roztokem PBS (sterilní roztok Phosphate Buffered Saline, pufr o fyziologickém pH). Po oschnutí vzorku bylo zahájeno vlastní barvení.

4.1.1.1 Detekce amyloidu barvením kongo červení (Puchtlerova metoda)

Bioptované vzorky byly obecně na přítomnost amyloidu testovány barvením kongo červení. Puchtlerova metoda využívá barvení pomocí saturovaného roztoku NaCl, čímž je dosaženo vyšší specifity výsledku pomocí potlačení elektrostatických interakcí a minimalizace falešně pozitivních výsledků barvení kolagenních a elastinových vláken. K falešné negativitě mohou vést příliš tenké řezy nebo prolongované barvení hematoxylinem. Při barvení byly vždy použity amyloid pozitivní kontroly. (Elghetany, M. T. et al. 1989)

Připravené vzorky byly ponořeny do Mayerova hematoxylinu. Následně byly ponechány ve vodě, kde byla opticky ověřena přítomnost modře obarvených struktur (především jádra, případně debris), které ve výsledku kontrastovaly s hlavním barvením. V dalším postupu byly preparáty se vzorky ponořeny do alkalického alkoholového roztoku NaCl, který umožňuje zvýšit intenzitu barvení struktur. Následovalo jejich opláchnutí vodou a inkubace v alkalickém roztoku kongo červeně. Roztok kongo červeně obohacený o NaOH opět zesílil barvení amyloidu. Závěrem byly vzorky omyty v lázních se 100% alkoholem a dále také

s xylenem. Následovalo jejich překrytí krycím sklem a kontrola ve světelném mikroskopu a pod polarizovaným světlem. Vzorky pozitivní na amyloid vykazovaly pod polarizovaným světlem nejčastěji žluto-zelenou nebo modro-zelenou barvu. (Puchtler, H. et al. 1962)

Protokol barvení kongo červení dle UCL je součástí Přílohy 1.

4.1.1.2 Imunohistochemická detekce AA amyloidu v biptovaných vzorcích

Imunohistochemické vyhodnocení biptovaných vzorků v Jack O'Neill Laboratory je možné automaticky za pomoci přístrojového vybavení nebo manuálně. Automatizované barvení vzorků tkví především v obsluze stroje, bez nutnosti znalosti další problematiky. Z tohoto důvodu je popsán manuální přístup k imunohistochemické metodice barvení AA amyloidu. Při studijním pobytu se studentka podílela na barvení nejen AA amyloidu, ale i jeho ostatních typů.

Pro správné vyhodnocení výsledků barvení jsou samozřejmostí pozitivní i negativní kontroly. Fixované a do parafínu zalité preparáty bylo nutné připravit podobným způsobem jako v případě barvení kongo červení (vzorky inkubované v lázních s xylenem a sestupné koncentrační řadě alkoholů). Metoda byla usnadněna využitím systému Shandon Sequenza. Vzhledem k enzymatickému značení protilátky byla dále zablokována aktivita endogenní peroxidázy k eliminaci falešně pozitivního výsledku (inkubace vzorků v roztoku destilované vody s peroxidem vodíku). K potlačení nespecifické vazby mezi bílkovinami imunoreagentů a vzorkem bylo nutné použití koňského sera (normal horse serum). Tímto způsobem bylo dosaženo vysycení bílkovin a nedošlo k falešně pozitivní reakci mezi protilátkou a pozadím. (Beranová, M. and Tonar, Z. 2002) V případě AA amyloidu byly použity monospecifické myší protilátky (AA REU 86.2), které byly detekovány příslušnou druhově specifickou sadou pro detekci polymerů IMPRESS (Vector Laboratories) a značeny pomocí chromagenu 3,3'-diaminobenzidinu (Thermo Scientific).

Protokol imunohistochemického barvení pro detekci AA amyloidu dle UCL je součástí Přílohy 2.

4.2 Zastoupení renálního postižení AA amyloidózou v mezinárodní kohortě pacientů registru EUROFEVER

Do registru EUROFEVER přispívají evropská centra, která pečují o pacienty s diagnostikovaným AID. Jeho primárním cílem je shromažďovat informace o klinických manifestacích, léčbě a úspěšnosti této léčby. Řada dalších cílů zahrnuje například možnosti stanovit klasifikační kritéria pro AID, která nemají jasný genetický původ, vypracovat postupy pro genetické analýzy u jednotlivých onemocnění nebo vytvořit síť center, která se těmito nemocemi zabývají a mohou se do budoucna účastnit různých studií. Jiný registr nebo virtuální

prostor, kde by bylo možné získat ucelený přehled o tak velkém počtu pacientů s AID, neexistuje.

Na každoročním setkání pracovní skupiny AID při příležitosti mezinárodního kongresu Evropské společnosti dětské revmatologie (European Paediatric Rheumatology Congress) byl v roce 2015 vznesen a odsouhlasen návrh na projekt s cílem zhodnocení zastoupení renálního postižení AA amyloidózou u pacientů evidovaných v registru EUROFEVER (Renal involvement and amyloidosis in autoinflammatory diseases: a RIAID project Příloha 3).

Pomocí přístupu do registru EUROFEVER, který je pravidelně využíván pro vkládání dat vlastních pacientů s AID, byl v tomto webovém rozhraní vytvořen požadavek na získání relevantních dat. Ze 123 klinických proměnných byla jako limitující údaj zvolena informace o přítomnosti amyloidózy (v dotazníku zvolena možnost „ano“). Z 28 laboratorních proměnných byli dále selektováni pacienti se zvolenou odpovědí „abnormální“ u informace zahrnující proteinurii a/nebo mikroalbuminurii ve 24hodinovém sběru moči, poměr protein/kreatinin, sérový kreatinin a hodnota glomerulární filtrace (GFR) podle Schwartzova vzorce. Možné odpovědi u těchto parametrů byly abnormální/normální/neprovedeno. Další extrahovaná data zahrnovala informace o základní diagnóze pacientů, přítomné mutaci (pokud bylo onemocnění řazeno mezi monogenní), pohlaví, etnicitě pacienta, věku pacienta při manifestaci základního onemocnění, věku pacienta při stanovení základní diagnózy, projevech základního onemocnění a jeho terapii. Vygenerovaná data byla obdržena ve formě excelovských souborů (.csv).

Vzhledem k neúplným informacím z registru o potvrzené amyloidóze při AID byl vytvořen dotazník za účelem získání dodatečných dat (Příloha 4). EU survey byl rozeslán do 17 evropských center pečujících celkem o 56 pacientů s potvrzenou AA amyloidózou. Cílem průzkumu bylo především získání informací o věku pacientů při biopsii potvrzující amyloidózu nebo datu provedené biopsie, díky kterým by bylo možné odvodit údaje o rozvoji amyloidózy při různých typech AID. Tento zásadní údaj nebyl povinnou položkou registru a byl ošetřujícími lékaři do registru zadáván pouze z vlastní iniciativy, tedy nikoliv u všech pacientů. Spolupráce na dotazníku byla potvrzena od 21 center pečujících o 42 pacientů.

Parametr abnormální proteinurie/mikroalbuminurie ve 24hodinovém sběru moči byl, po odečtení pacientů s potvrzenou amyloidózou, vybrán pro vytipování dalších pacientů ve zvýšeném riziku vzniku této chronické komplikace. Abnormální hodnota proteinurie/mikroalbuminurie byla vybrána mezi ostatními renálními parametry dostupnými v registru z důvodu nejčastější patologie. Při jejím výskytu mohou (ale nemusí) být abnormální i hodnoty ostatní (poměr protein/kreatinin, sérový kreatinin, hodnota glomerulární filtrace), proto byla k selekci pacientů vybrána tato proměnná. Registr EUROFEVER

nevyžaduje pravidelné vkládání následných kontrol zadaných pacientů, data proto mohou být neaktuální. Sestavený dotazník (Příloha 5) měl reflektovat hypotézu, kdy zapsaná informace o abnormálním výsledku proteinurie/mikroalbuminurie mohla vyústit v manifestaci AA amyloidózy ještě před zadáním této skutečnosti do registru. Pokud měl pacient v registru zadána data z více kontrol a výsledek proteinurie/mikroalbuminurie v nich nebyl konzistentní, byli k vyplnění dotazníku selektováni pacienti pouze v situacích, kdy v posledním záznamu přetrvávala či se nově objevila abnormální hodnota proteinurie/mikroalbuminurie nebo od poslední abnormální hodnoty již nebyly údaje o proteinurii/mikroalbuminurii při dalších kontrolách k dispozici. Doplňující dotazníky byly připraveny a vyhodnoceny pomocí platformy EU Survey.

Pro vyhodnocení statistické významnosti rozdílů ve věku při manifestaci AID, věku stanovení diagnózy AID a délce diagnostického opoždění mezi pacienty s amyloidózou a proteinurií byl použit dvouvýběrový t-test. Předpoklad o homogenitě rozptylů byl ověřen pomocí Leveneho testu.

4.3 Genetická diagnostika autoinflamatorních onemocnění ve VFN Praha

4.3.1 Vyšetření autoinflamatorních onemocnění pomocí panelu genů analyzovaných metodou sekvenování nové generace

V průběhu sedmi let bylo zavedeno vyšetření prvních čtyř genů (gen TNFRSF1A od roku 2008, gen NLRP3 pouze exon 3 od roku 2012, gen MVK od roku 2012, gen MEFV od roku 2015) pomocí Sangerova sekvenování vlastními laboratořemi VFN (Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Laboratoř DNA diagnostiky). Do této doby bylo možné potvrdit onemocnění pouze analýzou v zahraničí. Expanzivní nárůst pacientů s podezřením na AID vyžadoval rozšíření možností diagnostického aparátu těchto chorob. Na základě mezinárodních zkušeností bylo přistoupeno k zavedení vyšetření AID pomocí panelu genů analyzovaných metodou NGS. Studentkou byla provedena široká rešerše stávajících AID. Monogenní onemocnění byla kategorizována a z kauzálních genů těchto onemocnění byl sestaven pilotní panel k vyšetření ve VFN. Tento panel genů byl následně porovnán s vyšetřovanými panely AID na spolupracujících zahraničních pracovištích (IRCCS Istituto Giannina Gaslini – Genoa, Italy a Great Ormond Street Hospital for Children – London, United Kingdom) a dále upravován v kontextu vyšetřovaných panelů na dalších zahraničních pracovištích, které byly prezentovány v průběhu pediatrického kongresu Mezinárodní společnosti pro systémová autoinflamatorní onemocnění (ISSAID) na Kypru v roce 2017 (4-7.5.2017) a evropského pediatrického revmatologického kongresu (PReS) v Aténách v roce 2017 (14.-17.9.2017).

Zvolený panel genů (Příloha 6) k vyšetření (n=89) byl následně předán genetické laboratoři k finalizaci příprav před vlastním zahájením rutinního vyšetřování touto cestou.

4.3.2 Genetická analýza u pacientů s podezřením na autoinflamatorní onemocnění

Pro dosažení úspěšného zavedení panelu genů AID metodou NGS bylo nutné bližší zorientování studentky v problematice genetického vyšetřování.

4.3.2.1 Sangerova metoda sekvenování u pacientů s podezřením na autoinflamatorní onemocnění

Studium genetické analýzy bylo zahájeno při pobytu v National Amyloidosis Centre, UCL v Londýně. V průběhu měsíční stáže (3/2015), která byla primárně zaměřena na histologické vyhodnocení přítomnosti amyloidu v biotických vzorcích (kapitola 4.1.1), bylo využito sdílení stejných laboratorních prostor s genetickou laboratoří. V průběhu inkubačních časů byly volné chvíle uplatněny pro studium a provádění extrakce DNA z různých materiálů, nejčastěji z krve. Analýza DNA na přítomnost mutací v genech pro syndromy periodických horeček (MEFV, NLRP3, MVK, TNFRSF1A) byla prováděna pomocí Sangerovy metody. K analyzované extrahované a purifikované DNA byly přidána DNA-polymeráza, sekvenační primery, deoxyribonukleotridifosfáty (ATP, GTP, CTP a TTP) a odpovídající značené dideoxyribonukleotidfosfáty. Po zahájení analýzy docházelo k replikaci DNA, vzniku komplementárního vlákna k templátové DNA. Jednotlivé probíhající reakce byly ukončeny navázáním označených dideoxyribonukleotidfosfátů. Dostatečným počtem uskutečněných cyklů došlo ke vzniku velkého počtu různě dlouhých fragmentů, které byly pomocí kapilární elektroforézy seřazeny podle počtu uskutečněných reakcí (dle délky). Sestavená řada umožnila odečet DNA sekvence pacienta. Pomocí počítačového programu byly vyhodnoceny ne/přítomné mutace ve sledovaných genech.

Přestože bylo praktické provedení analýz nepravdělnou součástí praxe v UCL a studentka se účastnila všech jejích částí, nebylo toto primárním cílem stáže, a detailní postupy tedy nejsou součástí dizertační práce. Problematika extrakce DNA a detailní genetické analýzy metodou NGS, kterou studentka dále prováděla, je součástí kapitoly 4.3.2.3.

4.3.2.2 Metodika vyhodnocení výsledků obdržených metodou sekvenování nové generace

Součástí dvouměsíčního pobytu (2-3/2017) na pracovišti National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA bylo pochopení dílčích kroků při vyhodnocování a interpretaci dat získaných metodou NGS. Výsledná data byla od

bioinformatiků obdržena ve formátu excelového souboru. Závěr vyšetření panelu genů analyzovaných pomocí NGS mohl být konstatován po kompletním vyhodnocení zdrojových dat pomocí různých nástrojů.

V první řadě bylo nutné zohlednit lokalitu nalezené změny DNA (chromozom, gen, pozice v genu – exon, intron, splicing, 3' UTR, 5' UTR a přesně popsaná pozice začátku a konce změny DNA). Typ změny (synonymní, nesynonymní, stopgain, stoploss či neznámý) byl vyhodnocen na základě popsání změny dusíkaté baze (v souboru vyznačeny dva sloupce – originální baze a nově zastoupená baze). Pomocí několika databází byla zhodnocena frekvence zastoupení této změny (ExAC databáze, projekt ESP u 6515 lidí, 1000 Genomes project 2014). K vyhodnocení dopadu mutace na strukturu nebo funkci proteinu bylo využito různých prediktivních statistických nástrojů (SIFT, Polyphen2, LRT, Mutation Taster, Mutation Assessor, FATHMM, LR, VEST, CADD, GERP++, PhyloP, SiPhy, PROVEAN, DANN, Phast Cons 20, GWAVA). Prediktivní modely zahrnovaly informace o evolučně konzervativních sekvencích nebo strukturálních a funkčních informacích charakterizujících proběhlou substituci aminokyselin. Pomocí dalších dat byly zjištěny podrobné informace o zjištěné mutaci uložené v různých databázích (ClinVar, COSMIS). Důvěryhodnost nalezené změny DNA bylo nutné ověřit kontrolou počtu čtení dané sekvence (read depth, alespoň 50x). Vyšší hloubka sekvenování poskytovala větší důvěru v přesnost čtení bází na dané pozici, a zvyšovala tak jistotu, že se v určitém místě daná varianta opravdu nachází. Odlišením počtu čtení referenční alely (reference allele observations, FRO) a počtu čtení alternativní alely (alternate allele observations, FAO) bylo možné získat informaci o homozygotním či heterozygotním stavu varianty (frekvence alternativní alely $AF = FAO / \text{počet čtení}$; homozygot = 1). Po uvážení všech výše zmíněných parametrů bylo závěrem konstatováno, zda a případně kde se nachází patogenní mutace kauzální pro pacientův fenotyp.

4.3.2.3 Vyšetření panelu genů autoinflamatorních onemocnění metodou sekvenování nové generace

Celého procesu analýzy pacientovy DNA od samotného odběru krve byla studentka účastna v Laboratoři pro studium mitochondriálních poruch VFN v dubnu a červnu 2021.

Celý proces vyšetření panelu genů metodou NGS byl zahájen izolací DNA. Následovala příprava sekvenační knihovny pomocí hybridizace, samotná sekvenace a odečet získaných výsledků.

4.3.2.3.1 Izolace DNA

K izolaci genomové DNA byl využíván Wizard genomic DNA purification kit. Izolace byla prováděna z nesrážlivé krve.

Po temperaci krve v pokojové teplotě byl přidán roztok lyzující červené krvinky. K zajištění maximální výtěžnosti reakce byl vzorek inkubován a dále centrifugován. Po odlití supernatantu byla na dně zkumavky ozřejmena bělavá peleta leukocytů, tato byla za účelem vzniku suspenze zvortexována. Stejný postup byl dvakrát opakován s roztokem lyzujícím stěnu leukocytů. Přidáním dalšího roztoku (Nuclei Lysis Solution) bylo dosaženo rozbití jaderné membrány. Díky precipitačnímu roztoku bylo umožněno vysrážení proteinů, které bylo umocněno následnou centrifugací (vznik hnědavé pelety a supernatantu obsahujícího vysrážené proteiny). V přítomnosti isopropanolu a glykogenu byla ze supernatantu vysrážena DNA. Následnou centrifugací a slitím supernatantu se extrahovaná DNA objevila ve formě pelety na dně zkumavky. Po jejím vysušení byl k peletě přidán rehydratační roztok, kterým byla DNA rozpuštěna. Po inkubaci byla změřena kontrolní koncentrace DNA na spektrofotometru.

Protokol Izolace genomové DNA kitem Wizard genomic DNA purification kit je součástí Přílohy 7.

4.3.2.3.2 Příprava knihovny pomocí duálních indexů pro sekvenaci

Laboratorní fáze této metody byla obsáhlá a časově náročná. Jejím cílem byla příprava tzv. sekvenační knihovny. Jedná se o roztok, který obsahuje vzorky všech vyšetřovaných pacientů, obsažený v jedné zkumavce. Tento roztok je následně analyzován samotným přístrojem MiSeq (Illumina, San Diego, CA, United States).

4.3.2.3.2.1 Ředění vzorků DNA

Koncentrace izolované DNA naměřené pomocí spektrofotometru se díky nepřesnosti metody mohou různit. Z tohoto důvodu bylo potřeba koncentraci přeměřit na přístroji Qubit™ 4 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, United States), upravit na požadovanou koncentraci 10 ± 2 ng/μl v objemu 60 μl a znovu zkontrolovat. Pomocí reagensií obsažených v Qubit™ dsDNA BR Assay kitu (Thermo Fisher Scientific Waltham, MA, United States) došlo k interkalaci fluorescenčního barviva do dsDNA a na fluorometru byla změřena koncentrace samotné dsDNA bez dalších proteinů a nečistot. Jednalo se tedy o přesnější metodu. Dle směšovací rovnice bylo vypočteno potřebné množství DNA z vyizolovaného vzorku a pufru k doředění do požadované koncentrace. Opakovaným měřením na fluorometru a doředováním vzorku bylo dosaženo cílové koncentrace.

4.3.2.3.2.2 Fragmentace, přečištění, oprava konců, ligace adaptérů, přečištění

Fragmentace DNA je důležitá pro správný průběh sekvenace. DNA musela být fragmentována do úseků o délce 300 bp pomocí ultrazvukového sonikátoru (Covaris, Woburn, MA, United States).

Následovalo přečištění vzorků pomocí Agencourt AMPure XP systém (Beckman Coulter Brea, CA, United States). Jednalo se o paramagnetické kuličky, které byly promíchány se vzorkem a navázaly se na DNA. Díky kovovému stojanu, na který byly stripy se vzorky následně umístěny došlo k přilnutí paramagnetických kuliček s navázanou DNA na stěnu stripu, což umožnilo odstranění supernatantu. Následovalo promytí 80% ethanolem. Po odstranění supernatantu byly paramagnetické kuličky a DNA vysušeny. DNA byla v dalším kroku eluována za využití pufu.

Pro navázání adaptérů, které jsou důležité pro další kroky přípravy sekvenční knihovny, byla nutná úprava konců DNA (odstranění přesahů), které bylo dosaženo pomocí směsi reagentů obsahující speciální enzymy. Podobným způsobem byly ligovány univerzální adaptéry na DNA (cílené přesahy DNA). Obě reakce probíhaly v termocykleru (Biometra, Göttingen, Germany).

K dalšímu přečištění vzorku docházelo z důvodu velikostní selekce. Pomocí Agencourt AMPure XP systém (Beckman Coulter, Brea, CA, United States) byla zajištěna délka DNA fragmentů (300 bp).

Pro identifikaci byl ke každému vzorku enzymaticky připojen barkód – krátká sekvence oligonukleotidů specifická pro daný vzorek.

Prostřednictvím Agencourt AMPure XP systému (Beckman Coulter, Brea, CA, United States) došlo opět k přečištění vzorků. Na fluorometru změřena koncentrace DNA. Pomocí kapilární elektroforézy na čipu na přístroji Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States) byla ověřena délka fragmentů.

4.3.2.3.2.3 Tvorba knihoven, hybridizace

Pro každou knihovnu bylo vybráno 8 vzorků (celkem 24 vzorků v jednom běhu analýzy, vytvořeny 3 knihovny). Množství DNA na jednu knihovnu bylo 1 µg. Potřebné množství DNA na jeden vzorek bylo tedy 125 ng. Dle naměřené koncentrace DNA z předchozího kroku bylo vypočteno množství vzorku, které bylo potřeba k následné hybridizaci.

Ke knihovnám byly přidány hybridizační komponenty včetně hybridizačních sond (= biotinylované oligonukleotidy komplementární k požadovaným oblastem genů) a knihovny

byly umístěny do termocykleru (Biometra, Göttingen, Germany). Hybridizační reakce trvala celkem 72 hodin.

4.3.2.3.2.4 Promytí po hybridizaci, amplifikace, měření koncentrace, analýza délky fragmentů

Fragmenty DNA s navázanými biotinylovanými sondami byly dále separovány pomocí paramagnetických kuliček se streptavidinem obsažených v SeqCap Pure Capture Bead Kit (Roche NimbleGen, Madison, WI, United States).

Následovalo promytí knihoven prostřednictvím Hybridization and Wash kit (Roche NimbleGen, Madison, WI, United States). Cílové sekvence zachycené hybridizací byly následně amplifikovány PCR za využití SeqCap EZ Accessory Kit v2 (Roche NimbleGen, Madison, WI, United States) v termocykleru (Biometra, Göttingen, Germany).

Systémem Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, Brea, CA, United States) byly knihovny přečištěny, na fluorometru byla změřena jejich koncentrace a zkontrolována byla také délka fragmentů za využití přístroje Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States).

4.3.2.3.2.5 Příprava finální směsi knihoven

Na základě koncentrace a délky fragmentů byly jednotlivé knihovny smíchány do finální knihovny o koncentraci 4 nM a objemu 5 μ l. K finální knihovně i komerčně dodané kontrolní knihovně byl za účelem denaturace DNA přidán hydroxid sodný, dále pak pufr. Poté byla vytvořena výsledná směs pufru, finální a kontrolní knihovny o koncentraci 14 pM a objemu 640 μ l. Takto připravená směs knihoven byla analyzována přístrojem MiSeq (Illumina, San Diego, CA, United States).

4.3.2.3.2.6 Vyhodnocení v počítačovém prostředí

V počítačovém prostředí bylo nutné přiřazení indexů – barkódů k jednotlivým pacientům. Tato identifikace pak umožnila rozeznat signály odpovídajících pacientů. Vzácné varianty jednotlivých pacientů byly detekovány programem ArrayStar 17 (DNASTAR, Madison, WI, USA) a detailní analýza byla provedena genetikem, podobně jak bylo popsáno v kapitole 4.3.2.2.

Protokol Přípravy knihovny pomocí duálních indexů pro sekvenaci NGS je součástí Přílohy 8.

4.4 Imunologický screening zánětlivých mediátorů u pacientů s autoinflatorním onemocněním

Jednu z největších výzev současné doby činí interpretace klinické významnosti nejasných či nově nalezených genetických variant. Tyto stavy vyžadují pečlivé vyhodnocení v kontextu funkčních studií. Možným rozšířením diagnostiky těchto pacientů bylo zhodnocení profilu zánětlivých mediátorů (cytokinů) v kontextu různé fáze nemoci (febrilní stav, afebrilní asymptomatické mezidobí) nebo léčby. Zkušební zavedení tohoto vyšetření umožnilo získání AZV grantu Komplexní klinická, imunologická a genetická analýza autoinflatorních onemocnění (NU21-05-00522). Vlastní laboratorní práce byly prováděny na spolupracujícím pracovišti v laboratořích Revmatologického ústavu Na Slupi, Praha 2. Studentka selektovala pacienty vhodné pro tento imunologický screening, podílela se na odběrech a ukládání vzorků a byla přítomna vyšetření některých cytokinů pomocí metody ELISA.

4.4.1 Analýza vzorků

Pro pilotní vyšetřování bylo zvoleno vyšetření panelu cytokinů metodou multiplexové analýzy (Luminex) na přístroji Bio-Plex 200 systém (Bio-Rad, California, USA). Na základě rešerše publikovaných dat o pacientech s AID a jejich cytokinových profilech v různých situacích byl studentkou vybrán komerční panel analyzující 48 cytokinů (Bio-Plex Pro Human cytokine Screening Panel, 48-Plex) včetně několika základních chemokinů, který jediný obsahoval všechny požadované analyty současně. Tato metoda umožnila současnou analýzu vybraných parametrů z jediného alikvotu vzorku (Příloha 9). Nevýhodou zvoleného komerčního panelu bylo současné obsazení některých (pro AID) nerelevantních cytokinů.

Interpretace výsledků byla limitována neexistujícími referenčními mezemi jednotlivých analytů. Data vyšetřovaných pacientů s AID bylo nutné statisticky vyhodnotit společně s výsledky zdravých a febrilních kontrol pacientů s potvrzenými infekcemi. Současně byly porovnávány výsledky pacientů s AID stanovené při febrilní epizodě (horečka +/- 24 hodin při odběru) a v afebrilním mezidobí (odběr z plného zdraví, minimálně 14 dní po teplotě z jakéhokoliv důvodu). Odběr u pacientů s potvrzenou infekcí byl proveden rovněž v době horečky. Kontrolní skupina byla tvořena zdravými jedinci bez chronického zánětlivého onemocnění a známek infekce.

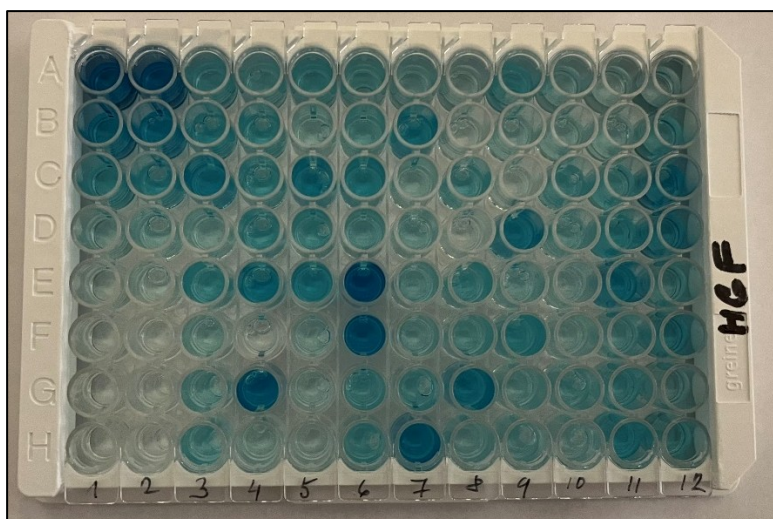
Především z důvodu extrémních rozptýlů koncentrací jednotlivých analytů bylo po vyhodnocení statistické významnosti každého z cytokinů u pacientů s AID v porovnání s kontrolami přistoupeno k výběru 15 signifikantních cytokinů (Příloha 10), které byly dále analyzovány metodou ELISA.

4.4.1.1 Luminex multiplex assay

Jednoznačným pozitivem této metody je potřeba malého množství vzorku, ze kterého je možné vyhodnotit všechny analyty najednou. Metoda je založena na reakci probíhající na barevně označených mikrokuličkách, které byly předem potaženy protilátkami specifickými pro analyzované substance. Dále byly přidány biotinylované detekční protilátky specifické pro sledované analyty. Princip navázání analytu k protilátce na mikrokuličce a současně k přidané detekční biotinylované protilátce odpovídal tzv. sendvičové metodě protilátka-antigen. Fykoerytrin konjugovaný se streptavidinem byl v dalším kroku navázán na biotinylovanou detekční protilátku, což umožnilo odečtení signálu pomocí laseru. Kvalita odečteného signálu odpovídala konkrétnímu analytu, kvantita signálu byla přímo úměrná jeho množství.

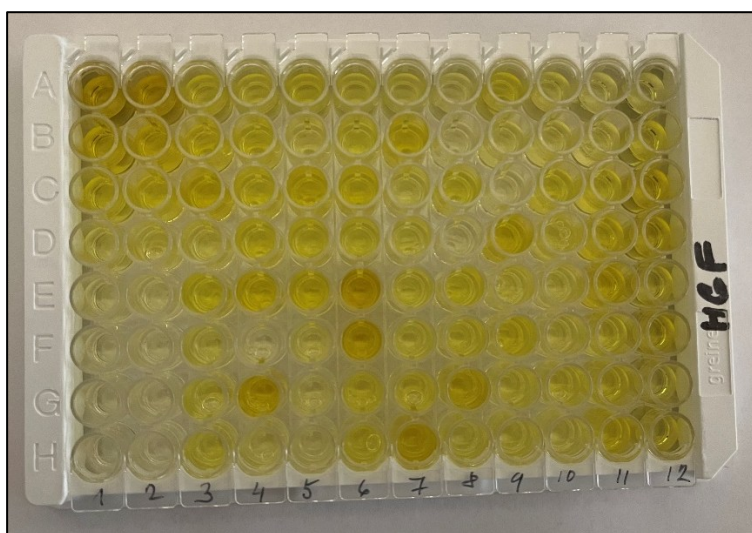
4.4.1.2 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Nevýhodou této metody pro pediatrické pacienty je potřeba výrazně většího množství séra pro analýzu všech jednotlivých cytokinů. Na úvod bylo nutné připravit standardní ředící řady dle protokolu. Standardy byly připraveny s ohledem na konkrétní cytokin pro jejich různé ředění. Odpovídající ředění bylo potřeba zohlednit i při přípravě vzorků, u každého cytokinu bylo stanovené protokolem. Připravená destička k analýze z balení RayBiotech byla řádně označena písmeny řádků a čísly sloupců. Do prvních dvou sloupců byla nanášena ředící řada standardů. Do dalších jamek byly aplikovány patientské vzorky o objemu 100 µl připraveného roztoku. Takto připravené vzorky byly ponechány 2,5 hodiny ve vortexu. Po vylití roztoku z destičky bylo zahájeno promytí promývacím roztokem. Dále byly přidány biotinylované protilátky, roztok se streptavidinem a tetramethylbenzidin k vizualizaci signálu. K ukončení probíhající reakce byl použit stop roztok kyseliny sírové. Na Sunrise ELISA readeru (Tecan, Salzburg, Austria) byly ihned po ukončení reakce změřeny koncentrace cytokinů při 450 nm. V Příloze 11 a 12 je uveden protokol vyšetření ELISA pro cytokiny IL-1 α , IL-1 β , jejichž analýzám byla studentka přítomna. Na Obrázku 1 a 2 je patrná změna zabarvení vzorků před (1) a po ukončení reakce (2), sytost zabarvení odpovídá naměřeným koncentracím (fotografie poskytnutá a použita s laskavým svolením Mgr. Jany Mašíkové PhD., odpovídá měřenému cytokinu HGF – růstový faktor hepatocytů)



Obrázek 1 Vzorky před analýzou koncentrace cytokinu HGF

Vysvětlivky: sytější barva odpovídá vyšší koncentraci cytokinu, HGF – hepatocyte growth factor (růstový faktor hepatocytů)



Obrázek č. 2 Vzorky po ukončení analýzy koncentrace cytokinu HGF

Vysvětlivky: sytější barva odpovídá vyšší koncentraci cytokinu, HGF – hepatocyte growth factor (růstový faktor hepatocytů)

4.4.2 Výběr pacientů

V plánované hypotéze dizertační práce měli být do analýzy těchto mediátorů zavzati pacienti s amyloidózou při nejasném základním AID, případně pacienti s amyloidózou při AID farmakoterapeuticky rezistentním na danou léčbu (s přetrvávajícím klinicky manifestním/subklinickým zánětem). Změny cytokinového profilu v průběhu onemocnění/terapie měly vést k facilitaci cílené imunoterapie formou blokády některých z těchto elevovaných cytokinů.

V rámci práce byl vyhodnocen vzorek bratra pacienta II/1 dle rodokmenu z rodiny s kryopyrinopatií (Obrázek 3, str. 78), a to v době onemocnění i bezpříznakovém období. Vzhledem k neexistujícím referenčním mezím jednotlivých analytů by však izolované výsledky těchto dvou odběrů nebyly relevantní, vyhodnocení cytokinového profilu bylo tedy pro tyto účely rozšířeno o dalších 11 pacientů s monogenními syndromy periodické horečky (FMF n=7, HIDS n=4) analyzovaných stejnou metodou. Cytokinový profil pacientů (n=12) byl metodou multiplexové analýzy měřen v době afebrilního mezidobí, kdy u pacientů nebyly přítomny žádné symptomy základního onemocnění, základní parametry zánětu (CRP, SAA) byly v normě. Z důvodu relevantních dat v kontextu analyzovaných pacientů s monogenními syndromy periodické horečky jsou uvedeny výsledky analýzy vybraných 15 cytokinů a dvou S100 proteinů (kalprotektin S100A8/A9 a kalgranulin S100A12). Výsledky cytokinového profilu pacientů s monogenními syndromy periodické horečky byly porovnány s kohortou zdravých jedinců (health control, HC, n=59). Pro srovnání statistické významnosti hodnot cytokinů mezi jednotlivými skupinami byla pro proměnné splňující předpoklady normálního rozdělení aplikována parametrická metoda (t-test). Předpoklad o homogenitě rozptylů byl ověřen pomocí Leveneho testu. U proměnných s omezeným počtem pacientů a nenormálním rozdělením neparametrický test (Mann-Whitneyův test).

Výběr pacientů analyzovaných na cytokinový profil byl dále v grantu rozšířen o všechny pacienty s AID v předem definovaných situacích (febrilní stav, afebrilní mezidobí, před a po zahájení cílené léčby nebo při dalších změnách terapie) (připravovaná publikace Clinical characteristics and biomarkers of patients with non-hereditary periodic fever syndromes in a Czech single centre cohort).

4.4.3 Odběr vzorku

Odběr krve byl prováděn na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN. Zkumavka se srážlivou krví byla po odběru krve centrifugována (chlazená centrifuga Hettich MIKRO 220 R), otáčky 3500 po dobu 10 minut. Sérum bylo rozpipetováno do 3-5 alikvotů, zkumavky řádně popsány a nejpozději do 2 hodin od odběru uloženy do -80 °C.

4.5 Edukace odborné komunity o autoinflamatorních onemocněních, snaha o redukci časové prodlevy diagnostiky onemocnění, zlepšení prognózy pacientů

Od definování termínu AID a objevu prvních dvou kauzálních genů této skupiny chorob uplynulo přes dvacet let. Vzácnost těchto diagnóz však i nadále komplikuje jejich rutinní zařazení do diferenciálních diagnóz všech odpovídajících situací. Přestože se většina AID

manifestuje již v dětském věku, počty diagnostikovaných pacientů v ČR neodpovídají epidemiologickým předpokladům pro českou populaci. Je tedy zřejmé, že v řadě případů nebyla a není diagnóza v dětství správně a včas stanovena a onemocnění nadále probíhá nepoznané i v dospělosti. Tito dospělí pacienti většinu svého života procházejí zdravotnickým systémem pod různými jinými diagnózami bez adekvátní léčby, u některých z nich již došlo k manifestaci závažných chronických komplikací těchto zánětlivých stavů.

V průběhu uplynulých let bylo téma prezentováno na tuzemských revmatologických, nefrologických, dermatologických, pneumologických, pediatrických a dětských revmatologických kongresech a seminářích (Příloha 13). Pediatrická oddělení v nemocnicích větších měst České republiky byla v roce 2015 navštívena za účelem prezentace AID na jejich odborných seminářích (České Budějovice, Liberec, Pardubice, Karlovy Vary, Jihlava, Ostrava, Hradec Králové, Praha). AID bylo propagováno v rámci příspěvků do tuzemských periodik i vydaných monografií (Příloha 13). Za účelem rozšíření povědomí laické veřejnosti byly revidovány zahraniční edukační brožury a vydaná jejich česká verze (Příloha 14).

4.6 Ambulance pro dospělé pacienty s autoinflamatorním onemocněním ve VFN

Dospělí pacienti s podezřením či diagnostikovaným AID byli na naše pracoviště na přelomu první a druhé dekády nového tisíciletí odesíláni pouze sporadicky. Jejich nízký počet umožňoval vyšetření v běžné ambulanci mezi pediatrickými pacienty. Postupný nárůst počtu dospělých pacientů vyžadujících specializované vyšetření a současná absence specialistů, kteří by se jim cíleně věnovali, vyústila ve snahu vybudovat společnou ambulanci s pracovištěm pro dospělé pacienty. Z důvodu možných renálních komplikací (AA amyloidóza) při dlouhotrvajícím aktivním zánětlivém onemocnění bylo dospělé nefrologické pracoviště VFN ideální volbou. Možnost podílet se na společné ambulanci se současně nefrologicko-revmatologickým specialistou dospělých v jedné osobě tuto volbu ještě usnadnila. Tato společná ambulance byla zavedena v roce 2016.

Cílená edukace lékařů byla a je jedním z faktorů nárůstu doporučení pacientů k vyšetření pro podezření na autoinflamatorní etiologii jejich potíží. Objemu nově přichozích pacientů se nebylo možné od roku 2019 z důvodu časové dotace na jednoho pacienta v běžné ambulanci adekvátně věnovat. Limitující byla především bohatá dokumentace, kterou si s sebou tito pacienti k vyšetření pravidelně přinášeli. Z tohoto důvodu byla založena druhá společná ambulance se specialistou na dospělou problematiku, tentokrát s odborníkem v oboru dospělé revmatologie, neboť dospělí revmatologičtí pacienti se mezi suspektními pacienty s AID

objevují velmi často. Ambulance byla zřízena při Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN, která je jako člen Evropské referenční sítě RITA (<https://ern-rita.org/>) jediným expertním centrem s evropskou akreditací pro AID v ČR.

5 Výsledky

5.1 Zhodnocení zastoupení příčin AA amyloidózy a identifikace pacientů s autoinflamatorním onemocněním na podkladě údajů z Registru renálních biopsií ČR

5.1.1 Kohorta bioptovaných pacientů 2004-2020

V letech 2004-2020 bylo v České republice provedeno celkem 10 831 renálních biopsií. 117 vzorků u 115 pacientů (1,06 %) bylo pozitivních na AA amyloid, dva pacienti měli v průběhu let rebiopsii. Více než polovina bioptovaných pacientů (53 %) byla diagnostikována na Klinice nefrologie VFN. Sekundární amyloidóza zde byla prokázána v 62 vzorcích od 61 pacientů. V celé kohortě, až na jednu výjimku, byl tento typ amyloidu prokázán pouze u dospělých pacientů.

Kohorta 115 jedinců čítala 62 mužů (53,9 %). Průměrný věk při biopsii byl 57,8 (SD 13,9) roku, jediná dětská pacientka byla biptována v jejích čtyřech letech (rebiptována ve dvanácti letech). Proteinurie nad stanovenou hranicí nefrotického syndromu (3,5 g/24 h) byla dokumentována u 67,8 % pacientů (n=78/115). Průměrná hodnota proteinurie v době indikace renální biopsie byla 7 (SD 5,5) g/24 h. Současnou erytrocyturií mělo 55 % jedinců (n=64/115), pouze ve čtyřech případech se jednalo o makroskopickou hematurii. Abnormální hodnotu kreatininu (ženy/muži > 104/110 $\mu\text{mol/l}$) mělo v době biopsie 66,1 % dospělých pacientů (n=76/115). Průměrná hodnota kreatininu v tomto období byla 181,58 (SD 125,17) $\mu\text{mol/l}$. Průměrná hodnota albuminu byla v kohortě bioptovaných pacientů s AA amyloidózou 24,65 (SD 8,89) g/l. Vysoký krevní tlak byl přítomen u 53,9 % pacientů (n=62/115), diabetes mellitus mělo 15,7 % pacientů (n=18/115).

5.1.1.1 Primární příčiny AA amyloidózy

Mezi pacienty s bipticky prokázanou AA amyloidózou (n=115) byla nejčastější primární diagnózou revmatoidní artritida (n=36, 31,3 %). U jednoho z pacientů byla stanovena tato diagnóza v kombinaci s recidivujícími bércovými vředy. U dalšího pacienta se při revmatoidní artritidě v průběhu let rozvinul i systémový lupus erythematosus. Relativně častou příčinou byla diagnóza terapeuticky rezistentní trvale aktivní Crohnovy choroby (n=13, 11,3 %). Nalezená četnost ankylózující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc) mezi pacienty se sekundární amyloidózou řadila tuto chorobu mezi kauzální diagnózy třetího místa (n=7, 6,1 %). Ostatní diagnózy byly zastoupeny jednotlivě, byly proto shrnuty v kontextu publikované literatury do větších celků. Často dokumentovanou příčinou byly chronické infekce (n=12, 10,4 %). Bylo nalezeno ale i velmi široké spektrum dalších stavů, které podpořily vznik této chronické

komplikace. Jednalo se o chronickou pyelonefritidu, latentní tuberkulózu, osteomyelitidu, chronickou infekcí totální kyčelní endoprotézy, ale i perzistující bérkové vředy, recidivující hluboké perianální fisury, gangrény, trvale přítomné dekubity imobilních pacientů nebo chronicky významně kariézní denticí. Recidivující infekční stavy se zvýšenou zánětlivou aktivitou patřily také k diagnóze běžné variabilní imunodeficiency (Common variable immunodeficiency; CVID), která byla diagnostikována u jedné pacientky. Mezi ostatními revmatickými onemocněními zastoupenými v kohortě bioptovaných pacientů (n=3, 2,6 %) byly dále diagnózy Stillovy nemoci, psoriatické artritidy a revmatické polymyalgie. Významnou skupinu pacientů tvořili jedinci s onkologickým onemocněním (n=7, 6,1 %). Zastoupeny byly diagnózy karcinomu plic, lymfomů, mnohočetného myelomu nebo tumoru mozku. U tří pacientů byl prokázán hereditární původ AA amyloidózy v důsledku mutace v promotoru genu SAA1 (n=3, 2,6 %). Autoinflamatorní onemocnění bylo prokázáno u šesti pacientů (5,2 %), kapitola 5.1.1.1.1. Trvale aktivní cystická fibróza zapříčinila manifestaci amyloidózy v jednom případě. Navzdory detailnímu přehodnocení vyvolávajících příčin byl i nadále u 14,8 % (n=17) biopsií s nalezenou AA amyloidózou primární zdroj nejasný, viz kapitola 5.1.1.1.2. Bližší informace o devíti pacientech (7,8 %) se zpětně nepodařilo dohledat. Primární diagnózy shrnuje Tabulka 6.

Tabulka 6 Primární diagnózy pacientů s prokázanou AA amyloidózou

Primární diagnóza AA amyloidózy	počet pacientů (n)	% z celkového počtu	počet pacientů ve VFN (n)	% z celkového počtu
Revmatoidní artritida	36	31,3	21	34,4
Ankylozující spondylitida	7	6,1	6	9,8
Ostatní revmatická onemocnění	3	2,6	3	4,9
Crohnova choroba	13	11,3	6	9,8
Chronické infekce	12	10,4	6	9,8
Neoplazie	7	6,1	2	3,3
Hereditární amyloidóza	3	2,6	2	3,3
Cystická fibróza	1	0,9	0	0
CVID	1	0,9	1	1,6
Autoinflamatorní onemocnění	6	5,2	5	8,2
Nejasný původ	17	14,8	9	14,8
Data nenalezena	9	7,8	0	0
Celkem	115	100	61	100

Vysvětlivky: CVID – Common variable immunodeficiency (Běžná variabilní imunodeficiency), VFN – Všeobecná fakultní nemocnice

Kohorta pacientů České republiky

Ostatní revmatická onemocnění (n=3): Stillova nemoc (n=1), psoriatická artritida (n=1), revmatická polymyalgie (n=1)

Chronické infekce (n=12): chronická pyelonefritida (n=1), tuberkulóza (n=1), osteomyelitida (n=2), perianální fisura (n=1), gangréna (n=1), dekubity (n=2), bérčové vředy (n=2), kariézní dentice (n=1), infekce totální kyčelní endoprotézy (n=1)

Neoplazie (n=7): karcinom plic (n=1), lymfomy (n=4), mnohočetný myelom (n=1), tumor mozku (n=1)

Autoinflamatorní onemocnění (n=6): Muckle-Wellsův syndrom (n=1), Deficit mevalonát-kinázy (n=1), Familiární středomořská horečka (n=1), Behcetova choroba (n=1), Hidradenitis suppurativa (n=2)

Kohorta pacientů VFN

Ostatní revmatická onemocnění (n=3): Stillova nemoc (n=1), psoriatická artritida (n=1), revmatická polymyalgie (n=1)

Chronické infekce (n=6): tuberkulóza (n=1), perianální fisura (n=1), dekubity (n=1), bérčové vředy (n=1), kariézní dentice (n=1), infekce totální kyčelní endoprotézy (n=1)

Neoplazie (n=2): non-Hodgkinský lymfom (n=2)

Autoinflamatorní onemocnění: Muckle-Wellsův syndrom (n=1), Familiární středomořská horečka (n=1), Behcetova choroba (n=1), Hidradenitis suppurativa (n=2)

5.1.1.1 Autoinflamatorní onemocnění v kohortě pacientů s AA amyloidózou

Jedním z hlavních cílů práce bylo zjištění podílu AID na vzniku sekundární amyloidózy. V biotované kohortě 115 pacientů bylo AID prokázáno u šesti pacientů (5,2 %). Diagnóza AID byla před indikací renální biopsie známá u tří pacientů. V druhé polovině případů vedl k diagnostice kauzálního onemocnění autoinflamatorní etiologie až nález sekundární amyloidózy.

Pacienti byli diagnostikováni s Familiární středomořskou horečkou, Deficitem mevalonát-kinázy, Muckle-Wellsovým syndromem, Behcetovou chorobou a Hidradenitis suppurativa (n=2). U pacientů s HS a BD byla základní diagnóza známa již před biopsickým vyšetřením. Dle etiopatogeneze HS je toto onemocnění řazeno mezi AID až v posledních letech. V souvislosti se současným výskytem dalších zánětlivých onemocnění u pacienta o něm hovoříme jako o syndromické hydradenitis suppurativa (Frew, J. W. 2020; Garcovich, S. et al. 2021; Nomura, T. 2020). Oběma pacientům s HS bylo v kontextu nově popsanych genů způsobujících toto onemocnění plánováno nabídnout možnost genetické diagnostiky. Díky neplatným kontaktním údajům nemohlo být toto vyšetření uskutečněno.

U zbývajících pacientů (n=3) došlo k odhalení autoinflamatorního původu primárního onemocnění až po potvrzení AA amyloidózy.

Pacient s finální diagnózou FMF byl k renální biopsii odeslán s podezřením na nefritidu při SLE. Histologický průkaz AA amyloidu vedl ošetřujícího nefrologa k přehodnocení pracovní diagnózy, doplnění detailní anamnézy a odeslání genetického vyšetření do zahraniční laboratoře v Německu (analyzováno v roce 2012), které potvrdilo přítomnost patogenní mutace c.2177T>C (p.Val722Met) v exonu 10 genu MEFV s přítomností fenotypu, který by mohl odpovídat mírnějšímu průběhu FMF. Rodinní příslušníci byli bez odpovídajících klinických

manifestací. Před možným doplněním detailnějšího vyšetření genu MEFV s cílem odhalit možnou druhou mutaci v tomto genu či dalších genů pro AID došlo k úmrtí pacienta.

Pacientka s MKD byla jediným dětským pacientem ve studované kohortě. Dívka byla po manifestaci klinických obtíží stran periodických horeček sledována pro diagnózu PFAPA syndromu na cizím pracovišti. Renální biopsii podstoupila pro kortikorezistentní nefrotický syndrom nejasného původu. Odhalení AA amyloidu v histologickém preparátu vedlo k přehodnocení základní diagnózy a suspekci na monogenní syndromy periodické horečky. Genetický materiál byl odeslán k vyšetření genu pro mevalonát-kinázu do spolupracující zahraniční laboratoře (National Amyloidosis Centre UCL v Londýně). Analýza potvrdila přítomnost dvou patogenních mutací c.1129G>A (p.Val377Ile) v exonu 11 a v té době ještě nepopsanou novou delecí v exonu 5 C152WfsX6 (c.450_453delGGTG). (Kolsky, A.et al. 2013)

Pacient s Muckle-Wellsovým syndromem je členem rozvětvené moravské rodiny s komplikovanou rodinnou situací, která se významně promítla i do opožděné diagnostiky jejich onemocnění. Vyšetřování tohoto rodinného klanu vedlo zpočátku dvěma zcela odlišnými cestami, na jejichž základě byla diagnostika pacienta s potvrzenou AA amyloidózou mírně opožděna a kompletována až po provedení renální biopsie a odhalení sekundární amyloidózy.

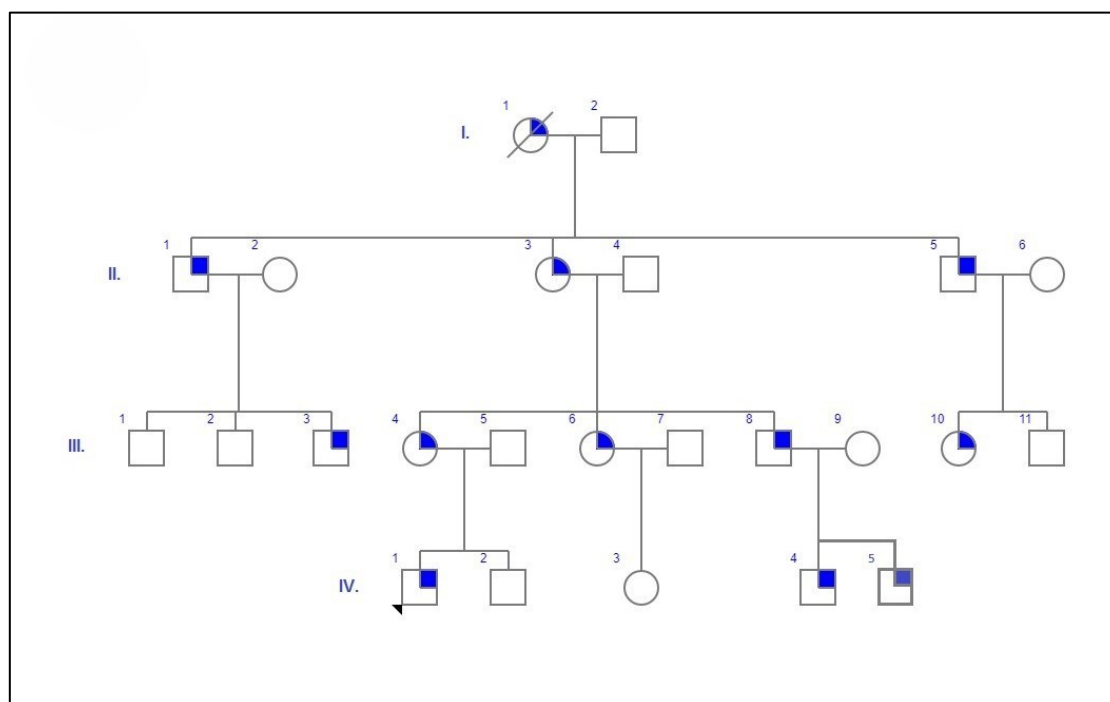
V prosinci 2015 byl dětská revmatologie při KPDPM oslovena za účelem vyšetření a diagnostiky tříletého chlapce s recidivujícím prchavým exantémem (v rodokmenu – Obrázek 3 označen IV/1), který se objevoval od jeho kojeneckého věku. Tento symptom sužoval v různé míře a s různými dalšími doprovodnými příznaky (včetně horeček) i další členy rodiny, kteří však již svoji diagnostiku, vzhledem k mnohým předešlým neúspěchům, vzdali. V rámci výzkumného projektu bylo studentkou využito možnosti vyšetřit více členů rodiny, včetně pečlivého zdokumentování anamnézy a odběru vzorků k laboratornímu a genetickému zhodnocení v jejich domácím prostředí, a uspišit tak diagnostiku i zahájení případné léčby. Již při první návštěvě bylo vysloveno podezření na onemocnění z řady kryopyrinopatie.

V podobné době došlo k progresi renální insuficience a proteinurie u prastrýce chlapce (v rodokmenu označen II/1) s nutností renální biopsie. Výkon byl z důvodu snazšího managementu pacientova stavu v kontextu vyšetřování ostatních příbuzných domluven na Klinice nefrologie VFN. Histologické vyšetření odebraného vzorku potvrdilo přítomnost AA amyloidózy. Anamnestické údaje se velmi nápadně podobaly údajům dalších rodinných příslušníků. Odeslané genetické vyšetření potvrdilo přítomnost kauzální mutace v genu NLRP3 c.1322C>T p. Ala441Val (p. Ala439Val, NM_001243133.1) společně s variantou c.2113C>A (p.Gln705Lys), která je vzhledem k frekvenci v populaci hodnocena jako funkční

polymorfismus. U pacienta byla zahájena cílená terapie blokádou IL-1. Kauzální mutace byla potvrzena i u ostatních symptomatických členů rodiny. Díky rychlému efektu léčby na symptomy pacienta byla posílena důvěra mezi lékaři a rodinou, celkem bylo do současné doby odhaleno jedenáct symptomatických členů rodiny, dvanáctou byla velmi pravděpodobně matka bioptovaného pacienta, která zemřela v 52 letech na renální selhání (Fingerhutova, S. et al. 2019). Příčinu nebylo možné v dokumentaci před rokem 2000 zpětně dohledat, předpokládá se přítomnost renální amyloidózy. Vzhledem k signifikantnímu podílu amyloidu v parenchymu ledviny pacienta II/1 došlo navzdory vymizení klinických obtíží i laboratorních známek zánětu k progresi renální insuficience, která si vyžádala nutnost hemodialýzy a po nalezení vhodného dárce transplantace ledviny.

Terapie blokátorem IL-1 byla dosud zahájena celkově u devíti členů rodiny. U pacienta IV/1 nebyla léčba dosud zahájena z důvodu malých klinických obtíží při trvale nezáporné laboratoři, léčba bude zahájena při jakékoliv změně zdravotního stavu. Poslední člen rodiny s diagnózou kryopyrinopatie (III/3) dosud neprojevil, navzdory opakované edukaci o rizicích takového počínání, o léčbu svého základního onemocnění zájem.

Rodokmen rodiny je uveden na Obrázku 3.



Obrázek 3 Rodokmen rodiny s kryopyrinopatií

Vysvětlivky: IV/1 – pediatrický pacient původně vyšetřovaný pro recidivující exantémy, II/1 – pacient s renální amyloidózou

Z recentního pohledu bylo možné mezi jedince s autoinflatorní etiologií AA amyloidózy zařadit i pacienta s diagnózou Stillovy nemoci, neboť fenotyp jeho onemocnění naplňoval kritéria autoinflatorního podtypu této jednotky (Gattorno, M. et al. 2008; Kimura, Y. and Vastert, B. 2020; Nigrovic, P. A. 2015). Vzhledem k vymizení systémové aktivity jeho onemocnění v průběhu let byl však ponechán mezi pacienty s ostatními revmatickými onemocněními. Pacient byl v rámci práce kontaktován s cílem jeho dovyšetření. V diferenciální diagnostice Stillovy nemoci je nutné pomýšlet i na některé monogenní AID, jejichž průkaz by mohl skýtat jiné terapeutické možnosti, a především genetické poradenství pro rodinu pacienta. Z důvodu odlehlého místa bydliště byla zaslána krev ke genetickému vyšetření panelu AID metodou NGS. Vzorek k vyšetření cytokinů nebylo z důvodu nutnosti dodržení preanalytické fáze možné získat. Výsledky genetického vyšetření panelu AID neodhalily kauzální souvislost s žádným genem pro periodické horečky. Byla nalezena varianta nejasného významu v genu pro atypický hemolyticko-uremický syndrom (gen CFH), který však neodpovídá fenotypu pacienta. Souhrn pacientů s AA amyloidózou při autoinflatorní etiologii shrnuje Tabulka 7.

Tabulka 7 Přehled pacientů s AA amyloidózou při základní diagnóze AID

AID	Rok narození	Rok onsetu AID	Rok bioptického potvrzení AA amyloidu	Rok stanovení kauzální příčiny amyloidózy	Doba od onsetu onemocnění ke stanovení diagnózy (roky)	Doba od onsetu onemocnění k průkazu amyloidózy (roky)	PU v době biopsie (g/24 h)
FMF	1956	1994	2011	2012	18	18	0
MKD	2006	2006	2011	2011	5	5	3
MWS	1963	1970	2016	2016	46	46	4
BD	1938	1994	2006	1976	NA	18	5
HS	1972	1989	2018	1989	0	29	13
HS	1948	1990	2011	1990	0	21	16
Průměr (SD)					13,8 (17,4)	22,8 (12,5)	6,8 (5,7)

Vysvětlivky: AID – autoinflatorní onemocnění, FMF - Familiární středomořská horečka, MKD - Deficit mevalonát-kinázy, MWS – Muckle-Wellsův syndrom, BD – Behcetova choroba, HS – Hidradenitis suppurativa, PU – proteinurie, NA – není k dispozici

5.1.1.1.2 Nejasná primární příčina AA amyloidózy v kohortě bioptovaných pacientů

Navzdory pečlivému přehodnocení anamnestických údajů pacientů s prokázanou AA amyloidózou se vyvolávající příčinu nepodařilo odhalit u sedmnácti jedinců (14,8 %).

Podezření na autoinflamatorní původ onemocnění byl vysloven u čtyř pacientů. Dva z nich byli biptováni mimo VFN, jejich konzultace proběhla externě (IKEM, FN Plzeň). V prvním případě se jednalo o pacienta (*1970) s recidivujícími febriliemi, generalizovanou lymfadenopatií, granulomatózními změnami v uzlinách a gastrointestinálním traktu s anamnézou tonsilektomie. Biopsie s nálezem AA amyloidózy byla provedena v roce 2007. U druhého z pacientů (*1944) byla přítomna recidivující vyrážka, alopecie, malnutrice, malý vzrůst a stav po trombóze. V anamnéze měl i užívání blokátoru IL-1 bez očekávaného efektu. Biopsie s nálezem AA amyloidózy byla provedena v roce 2008. Rodinná anamnéza obou pacientů byla němá. Neúspěšný pokus s blokátorem IL-1 by svědčil především proti inflamazomopatiím. V době dostupnosti plánovaných doplňujících vyšetření nebyli již pacienti naživu, přítomnost AID u nich nelze tedy vyloučit.

Další pacienti byli biptováni na Klinice nefrologie VFN. Třetí pacientka (*1941) s průkazem sekundární amyloidózy (v roce 2012) měla v anamnéze dokumentovanou trvale zvýšenou zánětlivou aktivitu bez dalších doprovodných příznaků. Kontaktovaný ošetřující nefrolog vyloučil příznaky typické pro AID a na cílený dotaz uvedl němou rodinnou anamnézu stran pokračujících obtíží v dalších generacích, pacientka již dále nebyla ve VFN sledována.

U čtvrtého pacienta (*1924) nelze na základě anamnestických údajů vyloučit přítomnost AID. Jednalo se o pacienta původem z Iráku, v jehož dokumentaci byly nalezeny zprávy o přítomnosti vyrážky. Současně byl v několika zprávách učiněn záznam o teplotách se zánětlivou aktivitou a jejich spontánním poklesu během několika dní. Ze získaných informací by mohlo být usuzováno na FMF. Diagnostická biopsie byla provedena v roce 2017 (v 93 letech pacienta). V době dostupnosti všech plánovaných doplňujících vyšetření nebyl již pacient naživu.

Pacienti s neobjasněnou primární příčinou AA amyloidózy budou vyšetřeni v rámci spolupráce na mezinárodním projektu Genetic causes and therapy of rare hereditary amyloidoses LUAUS25, který se týká možnosti hereditární příčiny amyloidózy např. v oblasti genu SAA1.

Přehled blíže analyzovaných pacientů s AA amyloidózou při možné autoinflamatorní etiologii shrnuje Tabulka 8.

Tabulka 8 Přehled pacientů s AA amyloidózou při možném AID

Pt	Rok narození	Biopstický průkaz AA amyloidu	Věk při stanovení AA amyloidózy (roky)	Místo biopsie	PU (g/24 h) v době biopsie	Projevy onemocnění	
1	1970	2007	37	IKEM	20	Recidivující febrilie, lymfadenopatie, granulomatózní změny v LU a GIT, stp tonsilektomii	zemřel
2	1944	2008	64	FN Plzeň	2	Recidivující vyrážka, alopecie, malnutrice, malý vzrůst, stp trombóze	zemřel
3	1941	2012	71	VFN	2	Elevace zánětlivých parametrů bez dalších AID projevů	NA
4	1924	2017	93	VFN	5	Vyrážka, febrilie, zvýšená zánětlivá aktivita, spontánní ústup obtíží během dní, původem z Iráku	zemřel

Vysvětlivky: Pt – pacient, PU – proteinurie, LU – lymfatické uzliny, GIT – gastrointestinální trakt, AID – autoinflatorní onemocnění, NA – ztracen ze sledování

5.1.2 Kohorta pacientů biopťovaných ve VFN

Na Klinice nefrologie VFN bylo v průběhu sledovaných let biopťováno 61 pacientů (33 mužů, 54,1 %). Průměrný věk v době biopsie byl 58,4 (SD 13,4) let. Doba od začátku projevů primárního onemocnění do provedení renální biopsie byla průměrně 22,1 (SD 11,5) let. Proteinurie vyšší než 3,5 g/24 h byla dokumentována u 55,7 % pacientů (n=34/61). Průměrná hodnota proteinurie v době indikace renální biopsie byla 6 (SD 5,6) g/24 h. Současnou hematurii mělo 52,5 % jedinců (n=32/61), ve všech případech se jednalo o mikroskopickou hematurii. Průměrná hodnota kreatininu byla 173,5 (SD 123,6) $\mu\text{mol/l}$. Průměrná hodnota albuminu byla 23 (SD 9,2) g/l. Hodnota glomerulární filtrace činila v době biopsie průměrně 0,97 (SD 0,768) ml/s, clearance 0,95 (SD 0,71) ml/s. Průměrná hodnota C-reaktivního proteinu v době biopsie byla 28,5 (SD 23,5) mg/l. Od roku 2012 byl mezi monitorované parametry reaktantů akutní fáze přidán sérový amyloid A. V době renální biopsie byl k dispozici u 24 pacientů, jeho průměrná hodnota byla 80 (SD 82,9) mg/l. Hypertenze byla přítomná u 57,4 % pacientů (n=35/61), diabetes mellitus mělo 19,7 % pacientů (n=12/61). Kromě renálního postižení amyloidem byla zjištěna jeho další lokalita u 17/61 pacientů (27,9 %). Ve 23 % se jednalo o jednu další lokalitu (n=14/61, gastrointestinální trakt, myokard, lymfatické uzliny), u 3,3 % (n=2/61) pacientů byly nalezeny další dvě lokality (lymfatické uzliny + gastrointestinální

trakt, vegetativní centrální nervový systém + myokard), u jednoho pacienta (1,6 %) bylo potvrzeno postižení lymfatické uzliny, gastrointestinálního traktu i myokardu současně. Tabulka 9 shrnuje základní charakteristiky kohort pacientů s AA amyloidózou a porovnává základní charakteristiky biptovaných pacientů ve VFN s celou biptovanou kohortou pacientů České republiky.

Tabulka 9 Základní charakteristiky kohort biptovaných pacientů s potvrzenou AA amyloidózou

	Kohorta ČR	Kohorta VFN
Počet pacientů, n	115	61
Muži, n (%)	62 (53,9)	33 (54,1)
Věk v době biopsie, roky (SD)	57,8 (13,9)	58,4 (13,4)
Doba od onsetu primárního onemocnění k biopsii, roky (SD)	NA	22,1 (11,5)
Hypertenze, n (%)	62 (53,9)	35 (57,4)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (15,7)	12 (19,7)
Erytrocyturie, n (%)	64 (55)	32 (52,5)
Proteinurie > 3,5g/24 hodin, n (%)	78 (67,8)	34 (55,7)
Proteinurie v době biopsie, g/24 h (SD)	7 (5,5)	6 (5,6)
Sérový kreatinin, $\mu\text{mol/l}$ (SD)	181,6 (125,2)	173,5 (123,6)
Albumin, g/l (SD)	24,7 (8,9)	23 (9,2)
Glomerulární filtrace, ml/s (SD)	NA	0,97 (0,77)
Clearance, ml/s (SD)	NA	0,95 (0,71)
C-reaktivní protein, mg/l (SD)	NA	28,5 (23,5)
SAA, mg/l (SD)	NA	80 (82,9)

Vysvětlivky: ČR – Česká republika, VFN – všeobecná fakultní nemocnice, SAA – sérový amyloid A

5.2 Zastoupení renálního postižení v mezinárodní kohortě pacientů v registru EUROFEVER

5.2.1 Pacienti s potvrzenou AA amyloidózou

V mezinárodní kohortě pacientů s AID, kteří byli zadáni svými ošetřujícími lékaři do online registru EUROFEVER (n = 6678) bylo nalezeno 56 jedinců s AA amyloidózou. Na základě obdržených dat z dotazníku cílených na pacienty s abnormální hodnotou

proteinurie/mikroalbuminurie byl dodatečně identifikován jeden pacient s amyloidózou dosud nereportovanou do registru. Kohorta pacientů s amyloidózou byla tedy výsledně tvořena 57 jedinci (32 žen, 56,1 %), 0,9 % z celkového počtu pacientů evidovaných registrem. U 52 (91,2 %) pacientů byla amyloidóza potvrzena renální biopsií, ve čtyřech (7 %) případech se jednalo o potvrzení přítomnosti amyloidu biopsií podkožního tuku, u jednoho pacienta (1,8 %) došlo k objektivizaci této komplikace rektální biopsií. Téměř výhradním etnikem byli pacienti kavkazského (94,7 %, n=54), dále pak asijského (n=2) nebo afrického původu (n=1). Medián věku manifestace AID byl v této kohortě 6 let (IQR 3-12), medián věku pacientů při stanovení základní diagnózy AID pak 35,2 roku (IQR 21,2-48). Medián diagnostického opoždění stanovení diagnózy AID byl 21 let (IQR 9-36).

Základními diagnózami, které byly komplikovány amyloidózou, byly FMF (n=20; 35,1 %), TRAPS (n=20; 35,1 %), CAPS (n=8; 14 %), MKD (n=4; 7 %), PAPA syndrom (n=2; 3,5 %), Blauův syndrom (n=1; 1,8 %), nedefinované AID (n=1; 1,8 %) a syndrom CANDLE (n=1; 1,8 %). Dle popsaného fenotypu pacientů s CAPS se ve všech případech jednalo o MWS. Nejvyšší prevalenci AA amyloidózy měli pacienti s TRAPS (6,9 %). CANDLE syndrom byl v celém registru zaznamenán pouze u jednoho pacienta, prevalence nebyla v tomto případě uvažována k porovnání s ostatními typy diagnóz.

Nejčasněji byla v kohortě pacientů s prokázanou amyloidózou zaznamenána manifestace AID u pacienta s CANDLE syndromem (0,8 roku), pacientů s MKD (1,5 roku; IQR 0,7-2,3) a pacienta s Blauovým syndromem (1,9 roku). Věk manifestace AID byl nejvyšší u pacienta s nedefinovaným AID (64,5 roku). Nejvyšší věk při stanovení diagnózy AID měli dále pacienti s PAPA (medián 11,5; IQR 11,3-11,8) a CAPS (medián 11; IQR 9,3-16,2). Největší prodlení při diagnostice AID bylo dokumentováno u pacientů s TRAPS (medián 29,5 roku; IQR 18,5-39).

Základní charakteristiky pacientů s AA amyloidózou udává Tabulka 10.

Tabulka 10 Pacienti s amyloidózou evidovaní v registru EUROFEVER - základní charakteristika

AID	Podíl pacientů z celkového počtu pacientů s amyloidózou, n (%)	% pacientů s amyloidózou z celkového počtu v registru s danou diagnózou (n)	Medián věku manifestace AID, roky (IQR)	Medián věku při stanovení diagnózy AID, roky (IQR)	Medián diagnostického opoždění, roky (IQR)
FMF	20 (35,1)	1 (1973)	8 (3,2-13,6)	27,4 (12,5-46,2)	11,5 (1,8-29,3)
TRAPS	20 (35,1)	6,9 (289)	5,4 (1,9-9,5)	37,6 (30,5-47,1)	29,5 (18,5-39)
CAPS	8 (14)	2,5 (316)	11 (9,3-16,2)	49,4 (27,7-52,9)	22,5 (16-37)
MKD	4 (7)	1,8 (227)	1,5 (0,7-2,3)	22,7 (14,7-31,4)	20,5 (13,8-28,3)
PAPA	2 (3,5)	4 (50)	11,5 (11,3-11,8)	39 (33,9-44,2)	27 (22-32)
Blau sy	1 (1,8)	2,9 (34)	1,9	23,1	21
uAID	1 (1,8)	0,4 (258)	64,5	68,4	3
CANDLE	1 (1,8)	100 (1)	0,8	10,2	9
Celkem	57 (100)		6 (3-12)	35,2 (21,2-48)	21 (9-36)

Vysvětlivky: FMF – Familiární středomořská horečka, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, MKD – Deficit mevalonát kinázy, PAPA - Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné, Blau – Blauův syndrom, AID – autoinflamatorní onemocnění, uAID – nedefinované AID, CANDLE syndrom - Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou

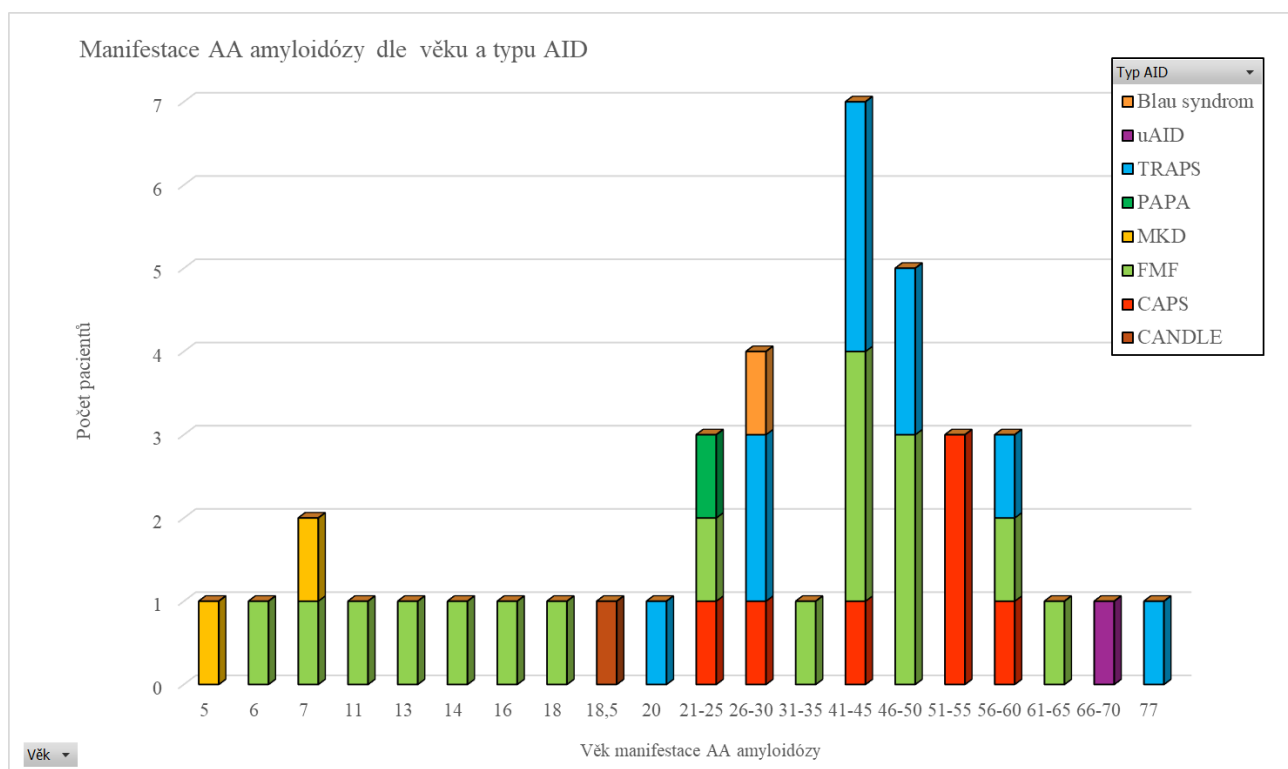
Bližší informace o manifestaci amyloidózy bylo možné vyhodnotit na základě primárního zpracování dat z registru u 31/56 pacientů (55 %). Pomocí dodatečně rozeslaných dotazníků (Příloha 4, 5) bylo umožněno rozšířit statistické vyhodnocení na 40/57 pacientů (70,2 %). V nejčetnějších kohortách pacientů s diagnózou FMF a TRAPS bylo možné výsledně hodnotit až 85 % (FMF) a 50 % (TRAPS) pacientů, v případě pacientů s CAPS bylo hodnoceno 87,5 % případů. Manifestace amyloidózy byla mezi pacienty s primárním AID dokumentována mediánem 42 (IQR 20,3-50). Medián doby mezi začátkem AID a potvrzením amyloidózy byl 18,4 roku (IQR 8,4-37,2). Nejpozději byla amyloidóza potvrzena u pacienta s uAID (67 let). U pacientů s CAPS došlo k manifestaci amyloidózy s mediánem 51 let (IQR 36,5-52,5), u skupiny pacientů s TRAPS se jednalo o medián 42 let (IQR 31,3-49). Doba od manifestace AID

k potvrzení diagnózy byla však v případě CAPS o necelých 14 let kratší (medián 22,2 vs 36 let) než v případě pacientů s TRAPS. U FMF byl věk manifestace amyloidózy ještě nižší (medián 32; IQR 14-47), doba k jejímu vzniku byla v porovnání s TRAPS a CAPS kratší (medián 14; IQR 6,7-37). Nejnižší věk při potvrzení amyloidózy byl dokumentován u dvou pacientek s MKD (medián 6 let; IQR 5,5-6,5). Rozvoj této komplikace byl potvrzen po necelých 6 letech (5,5) trvání primárního AID. Data kohorty pacientů s potvrzenou amyloidózou jsou uvedena v Tabulce 11. Manifestace amyloidózy dle věku a spektra základních diagnóz jsou graficky zpracovány na Obrázku 4.

Tabulka 11 Manifestace amyloidózy dle typu AID v registru EUROFEVER

AID	Počet pacientů s daty o manifestaci amyloidózy, n (%)	Medián věku manifestace amyloidózy, roky (IQR)	Medián prodlevy od manifestace AID k potvrzení amyloidózy, roky (IQR)
FMF	17 (85)	32 (14-47)	14 (6,7-37)
TRAPS	10 (50)	42 (31,3-49)	36 (26,5-41,2)
CAPS	7 (87,5)	51 (36,5-52,5)	22,2 (13,5-37,5)
MKD	2 (50)	6 (5,5-6,5)	5,5 (4,8-6,2)
PAPA	1 (50)	21	9,9
uAID	1 (100)	67	2,5
Blau sy	1 (100)	27	25,1
CANDLE	1 (100)	18,5	17,7
Celkem	40 (70,2)	42 (20,3-50)	18,4 (8,4-37,2)

Vysvětlivky: FMF – Familiární středomořská horečka, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, MKD – Deficit mevalonát-kinázy, PAPA - Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné, AID – autoinflamatorní onemocnění, uAID – nedefinované AID, CANDLE syndrom – Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou



Obrázek 4 Graf manifestace amyloidózy dle věku a spektra základních diagnóz

U osmi pacientů (7 dívek; 87,5 %) byla amyloidóza potvrzena v dětském věku (8/40; 20 %). Jednalo se o šest pacientů s FMF a dvě pacientky s MKD. Medián věku potvrzení amyloidózy byl 9 let (IQR 6,8-13,3), časový odstup mezi manifestací AID a rozvojem amyloidózy byl 5,5 roku (IQR 2,8-8,7). Prodleva mezi manifestací AID a stanovením diagnózy byla 6 (IQR 2,3-10) let. U všech pacientů s FMF byl dokumentován alespoň jeden rizikový faktor pro vznik této komplikace (mužské pohlaví, časný onset FMF, přítomnost rizikové mutace, artritida). Současná přítomnost pěti rizikových faktorů u jedné pacientky byla asociována s druhým nejvyšším (13 let) věkem při manifestaci amyloidózy, naopak nejnižší věk (6 let) při manifestaci amyloidózy při FMF byl dokumentován u pacientky s dvěma rizikovými faktory. Obě pacientky s MKD byly nositelkami minimálně jedné rizikové mutace pro vznik amyloidózy. Pacientka s vůbec nejčasnější manifestací amyloidózy z celé pediatrické kohorty měla při diagnóze MKD pouze jednu rizikovou mutaci onemocnění. Informace o pediatrické kohortě pacientů s prokázanou amyloidózou jsou shrnuty v Tabulce 12.

Tabulka 12 Pediatrická kohorta pacientů s prokázanou amyloidózou v registru EUROFEVER

Pacienti s manifestací amyloidózy v dětském věku, n (%)	8/40* (20)
Počet dívek, n (%)	7 (87,5)
Medián manifestace AID, roky (IQR)	2,8 (0,7-4)
Medián věku stanovení diagnózy AID, roky (IQR)	12,2 (7,2-14,2)
Medián diagnostického opoždění stanovení AID, roky (IQR)	6 (2,3-10)
Medián věku potvrzení amyloidózy, roky (IQR)	9 (6,8-13,3)
Medián časové prodlevy od manifestace AID do potvrzení AA amyloidózy, roky (IQR)	5,5 (2,8-8,7)

*Informace o věku manifestace amyloidózy byly dostupné u 40 pacientů z 57

Na základě klasifikačních kritérií používaných registrem EUROFEVER byli všichni pacienti s AA amyloidózou překlasifikováni. Z 56 pacientů s amyloidózou nemělo typický vzorec dědičnosti či jednoznačně patogenní mutaci 12 pacientů, pouze 4 z nich však nenaplnovali klasifikační kritéria (Příloha 15) (Gattorno, M. et al. 2019). O této skutečnosti byli informováni správci registru. Za příčinné mutace charakterizující základní onemocnění byly považovány mutace hodnocené jako patogenní a pravděpodobně patogenní. Interpretace jednotlivých mutací byla kontrolována dle databáze Infervers (www.infervers.umai-montpellier.fr/web).

5.2.1.1 Vyhodnocení rizikových faktorů u pacientů s prokázanou AA amyloidózou

Riziko rozvoje AA amyloidózy je násobně zvyšováno chronickým zánětlivým stavem, který je dán přetrvávající aktivitou autoinflamatorního onemocnění. Nejvyšší riziko je dokumentováno u neléčených pacientů s trvalou aktivitou onemocnění, v této kategorii jsou řazeni i non-compliantní pacienti. Druhá kohorta pacientů se zvýšeným rizikem vzniku amyloidózy při AID je tvořena terapeuticky rezistentními pacienty. Mimo tohoto obecného parametru společného pro všechna AID byly (pro nejčastější AID) na základě provedených studií vybrány i další rizikové faktory, které jsou shrnuty v Tabulce 5 (strana 43).

Mezi pacienty s FMF (n=20) bylo nalezeno 5 rizikových faktorů časně manifestace amyloidózy (časný onset obtíží AID do 5 let věku, diagnostické opoždění stanovení AID - více než 10 let, přítomnost artritidy, přítomnost jedné nebo dvou rizikových mutací v genotypu – M694V a M680I). U 40 % pacientů (n=8) byly přítomny dva rizikové faktory, ve 20 % případů (n=4) bylo přítomno všech 5 rizikových faktorů, v 15 % případů (n=3x2) byly přítomny 3 i 4 rizikové faktory, pouze u 2 pacientů (10 %) byl přítomen jen jeden z faktorů. Malý počet

pacientů neumožnil adekvátní statistické vyhodnocení vlivu počtu rizikových faktorů na věk manifestace amyloidózy.

Alespoň jedna riziková mutace (V377I, I268T) byla přítomna u všech pacientů s MKD. V polovině případů byly při autozomálně recesivním typu dědičnosti přítomny obě rizikové mutace.

Riziková mutace R260W pro manifestaci amyloidózy ve skupině pacientů s CAPS byla přítomna u poloviny pacientů.

U patnácti procent pacientů s TRAPS byla potvrzena riziková mutace T50M.

Statistické porovnání manifestace amyloidózy v kontextu rizikových faktorů nebylo možné z důvodu nízkého počtu pacientů a neúplnosti dat o věku potvrzení amyloidózy u 15 % pacientů.

5.2.1.2 Klinický obraz pacientů s AA amyloidózou uspořádaný podle jednotlivých diagnóz

5.2.1.2.1 Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor

Nejčastějšími příznaky u 20 pacientů s amyloidózou při TRAPS syndromu byly projevy muskuloskeletální (n=17, 85 %), gastrointestinální (n=15, 75 %) a kožně-slizniční (n=13, 65 %). Typické oční příznaky se manifestovaly pouze u 8 pacientů (40 %), ve stejné frekvenci byly popsány i kardiologické manifestace. Trvání febrilních epizod bylo udáváno v rozmezí 2-16 dní (průměr 11; medián 10 dní). U 5 pacientů byly popsány spouštěcí mechanismy epizody (cvičení, stres, menstruace, infekce, únava, cestování).

5.2.1.2.2 Familiární středomořská horečka

Nejčastějšími příznaky 20 pacientů s FMF komplikované amyloidózou byly projevy muskuloskeletální (n=18, 90 %) a gastrointestinální (n=15, 75 %). V menší míře se vyskytovaly projevy kardiologické (n=8, 40 %) nebo kožně-slizniční (n=5, 25 %). Trvání epizod bylo definováno rozmezím 0,5-6 dnů (průměr 2,7; medián 3 dny). Spouštěcí mechanismy byly uvedeny pěti pacienty, jednalo se o chlad, stres, cvičení, únavu nebo cestování.

5.2.1.2.3 Periodické syndromy asociované s kryopyrinem

Všech 8 pacientů s amyloidózou při kryopyrinopatii udávalo kožně-slizniční projevy. U jednoho pacienta se jednalo o makulopapulózní vyrážku, v ostatní případech byla přítomna kopřivka. V 88 % případů byly dokumentovány muskuloskeletální projevy (n=7). Jednalo se o artralgie, myalgie a přítomnost polyartritidy. U poloviny pacientů se vyskytovaly oční (konjunktivitida) a neurologické manifestace (bolesti hlavy, ztráta sluchu). Mezi mechanismy spouštějící epizody byly třemi pacienty uvedeny chlad, cestování nebo změny teplot.

5.2.1.2.4 Deficit mevalonát-kinázy

U všech čtyř pacientů s MKD komplikovaným amyloidózou byly přítomny gastrointestinální projevy. Zvracení a průjem bylo při febrilní epizodě dokumentováno všemi pacienty, 3 z nich současně udávali bolesti břicha. Polovina pacientů měla v průběhu epizod kožně-slivniční projevy ve formě aftózní stomatitidy a/nebo makulopapulózní vyrážky. Z neurologických projevů se v 50 % případů vyskytovaly bolesti hlavy. U jednoho pacienta byly přítomny artralgie, myalgie a oligoartrtida, u jiného pak konjunktivitida. Epizody trvaly 6-19 dní, průměrně 9,5 dne. Mezi spouštěcí mechanismy bylo řazeno očkování a infekce.

5.2.1.2.5 Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné

U obou pacientů bylo dokumentováno pyoderma gangrenosum, z dalších kožně-slivničních příznaků pak i erytematózní faryngitida nebo vředy na genitálu. Typická byla i přítomnost monoartritidy u obou jedinců s PAPA syndromem, u jednoho doprovázená ještě artralgiemi. Klinické manifestace jednoho z pacientů doplňovala přítomnost myokarditidy.

5.2.1.2.6 Blauův syndrom

Pacient s Blauovým syndromem se manifestoval bolestmi na hrudi s perikarditidou, kožními projevy panikulitidy a významnými muskuloskeletálními projevy ve formě artralgií, myalgií, polyartritidy, tenosynovitidy, kontrakturami a kostními erozemi. Klinický obraz pak doplňovala přítomnost přední i zadní granulomatózní uveitidy.

5.2.1.2.7 Nezařazené autoinflamatorní onemocnění

U pacienta s dosud nezařazeným AID komplikovaným amyloidózou byly popsány febrilní epizody v doprovodu bolesti na hrudi, pneumonie, erytematózní faryngitidy, artralgií, myalgií, oligoartritidy, tenosynovitidy a bolestí hlavy.

Tabulka 13 a 14 shrnuje klinické manifestace u jednotlivých diagnóz.

Tabulka 13 Souhrnné zastoupení jednotlivých klinických manifestací dle diagnóz

Klinické manifestace	TRAPS (n=20) %	FMF (n=20) %	CAPS (n=8) %	MKD (n=4) %	PAPA (n=2) %
Kardiologické	40	40	0	25	50
Gastrointestinální	75	75	12,5	100	0
Kožní a slizniční	65	25	100	50	100
Muskuloskeletální	85	90	88	25	100
Neurologické	15	10	50	50	0
Oční	40	20	50	25	0

Vysvětlivky: TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, FMF – Familiární středomořská horečka, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, MKD – Deficit mevalonát-kinázy, PAPA - Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum, akné

Tabulka 14 Detailní zastoupení jednotlivých klinických manifestací u TRAPS a FMF

Manifestace	TRAPS n (%)	FMF n (%)
Kardiologické	40 %	40 %
Bolesti na hrudi	4 (20)	8 (40)
Perikarditida	1 (5)	2 (10)
Pleuritida	4 (20)	2 (10)
Pneumonie	0 (0)	1 (5)
Trvalý kašel	1 (5)	1 (5)
Myokarditida	0 (0)	2 (10)
Gastrointestinální	75 %	75 %
Zvracení	0 (0)	8 (40)
Bolesti břicha	13 (65)	14 (70)
Zácpa	5 (20)	4 (20)
Průjem	4 (20)	8 (40)
Anální/perianální vředy	1 (5)	1 (5)
Gastrointestinální krvácení	0 (0)	1 (5)
Aseptická peritonitida	2 (10)	5 (25)
Peritoneální adheze	1 (5)	0 (0)
Intestinální okluze	1 (5)	1 (5)
Kožní a slizniční	65 %	25 %
Kopřivka	5 (25)	1 (5)
Migratorní vyrážka	5 (25)	0 (0)
Makulopapulózní vyrážka	4 (20)	1 (5)
Aftózní stomatitida	1 (5)	2 (10)
Erytematózní faryngitida	1 (5)	2 (10)
Exsudativní faryngitida	0 (0)	3 (15)
Erytém podobný erysipelu	0 (0)	3 (15)
Erythema nodosum	0 (0)	2 (10)
Alopecie	0 (0)	1 (5)
Muskuloskeletální	85 %	90 %
Artralgie	12 (60)	15 (75)
Myalgie	13 (65)	9 (45)
Svalová slabost	1 (5)	0 (0)
Bolesti kostí	0 (0)	6 (30)
Manifestace	TRAPS n (%)	FMF n (%)
Myositida	1 (5)	0 (0)
Monoartritida	1 (5)	5 (25)
Oligoartritida	2 (10)	6 (30)
Polyartritida	0 (0)	2 (10)
Neurologické	15 %	10 %
Bolesti hlavy	3 (15)	2 (10)
Oční	40 %	20 %
Periorbitální edém	7 (35)	1 (5)
Periorbitální bolest	3 (15)	1 (5)
Konjunktivitida	7 (35)	1 (5)
Skleritida	0 (0)	1 (5)
Porucha zraku	0 (0)	1 (5)

Vysvětlivky: FMF – Familiární středomořská horečka, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor

5.2.2 Pacienti s proteinurií/mikroalbuminurií

Dle metodiky výběru pacientů s reportovanou abnormální proteinurií/mikroalbuminurií (kapitola 4.2) bylo identifikováno 231 pacientů (117 žen; 50,7 %) z 41 evropských center se zvýšeným rizikem manifestace amyloidózy. Data o posledních kontrolách těchto pacientů evidovaných v registru jsou shrnuta v Tabulce 15. U 66 % pacientů byla poslední data ohledně jejich stavu reportována před rokem 2019, čímž byla myšlena hypotézy o možných nereportovaných pacientech s amyloidózou významně posílena. Spolupráce na dotazníku byla potvrzena od 21 center pečujících o 110 pacientů.

Tabulka 15 Časová prodleva od poslední evidované kontroly pacientů s abnormální hodnotou proteinurie/mikroalbuminurie

Poslední evidovaná abnormální hodnota proteinurie nebo mikroalbuminurie v registru uvedena v letech (vztaženo k 26.7.2024)	Počet (n)	%
2007	1	0,4
2010-2014	70	30,3
2015-2019	82	35,5
2020-7/2024	78	33,8
Celkem	231	100

Etnické složení kohorty bylo v porovnání s kohortou pacientů s amyloidózou velmi podobné. Jednalo se o pacienty kavkazského původu (93,9 %; n=217), ostatní pacienti patřili do etnika afrického (n=2), asijského (n=1), hispánského (n=1), smíšeného (n=7) nebo neurčeného (n=3). Medián věku manifestace obtíží byl 5 (IQR 1,5-11,7), medián věku při stanovení základní diagnózy AID pak 12,6 roku (IQR 6,5-20,7). Medián diagnostického opoždění byl 4 roky (IQR 1-11). Dětsí pacienti byli v této kohortě zastoupeni v 58 % (n=134). Nejčastější primární diagnózou AID byla mezi pacienty s abnormální hodnotou proteinurie/mikroalbuminurie FMF (n=76; 32,9 %). Významný podíl byl dále tvořen pacienty s nedefinovaným AID (n=40; 17,3 %), CAPS (n=28; 12,1 %), SURF (n=24; 10,4 %) a MKD (n=15; 6,5 %), syndrom PFAPA byl též zastoupen (n=5; 2,2 %), i když rozvoj amyloidózy nebyl u tohoto syndromu dosud popsán. Podíl pacientů s proteinurií/mikroalbuminurií byl mezi pacienty evidovanými registrem nejvyšší u jedinců s nedefinovaným AID (15,5 %). Velkého zastoupení bylo dosaženo i pacienty s DADA2 (9,5 %) nebo CAPS (8,9 %). Podíl zjištěných abnormálních hodnot u pacientů s autoinflamatorním syndromem asociovaným s genem pro TNF α indukovaný protein 3 (TNFAIP3-AID), CANDLE syndromem, rekurentní idiopatickou perikarditidou, SAVI syndromem nebyl hodnocen z důvodu nízkého počtu pacientů evidovaných registrem.

Nejnižší věk začátku základního onemocnění byl identifikován u diagnóz SAVI (0,3 roku) a CANDLE syndromu (0,8 let). Nejpozdější začátek výskytu obtíží byl hlášen u pacienta s rekurentní idiopatickou perikarditidou (57,6 let), ve větší kohortě pak u pacientů s Behcetovou chorobou (medián 11,4 roku; IQR 7-14,8). Největší diagnostické obtíže byly potvrzeny u pacientů s TNFAIP3-AID, CAPS, TRAPS a DADA2, medián diagnostického opoždění byl 22 let (TNFAIP3-AID), 14 let (CAPS), 11,5 roku (TRAPS) a 11 let (DADA2).

Základní charakteristiky pacientů jsou shrnuty v Tabulce 16.

Na základě rozeslaného dotazníku (Příloha 5) s cílem odhalit možné pacienty s AA amyloidózou, kteří dosud nebyli reportováni do registru, bylo obdrženo 25/110 odpovědí (22,7 %). Časový odstup od poslední evidované kontroly pacientů v registru EUROFEVER byl průměrně 5,6 roku (SD 4,4). Nejdelší časové období bylo zaznamenáno u tří pacientů (pacient s FMF – po 14 letech, pacienti s CAPS a MKD – po 13 letech). Vyjma jednoho případu byla abnormální hodnotou renálních parametrů vždy alespoň proteinurie, u jednoho pacienta se jednalo o samotnou mikroalbuminurii. U 18 pacientů (72 %) došlo v průběhu dalšího sledování k normalizaci těchto parametrů. U 6 pacientů byla provedena renální biopsie, díky které došlo k potvrzení AA amyloidózy u jednoho pacienta se základní diagnózou CANDLE syndromu (18 let od manifestace obtíží). Amyloidóza u tohoto pacienta nebyla dosud registrem evidována.

Tabulka 16 Základní charakteristiky pacientů s abnormální hodnotou proteinurie/mikroalbuminurie

AID	Podíl pacientů z celkového počtu pacientů s PU/mikroALB, n (%)	% pacientů s PU/mikroALB ze všech pacientů v registru	Věk manifestace AID, medián roky (IQR)	Věk při stanovení diagnózy AID, medián roky (IQR)	Diagnostické opoždění stanovení AID, medián roky (IQR)
FMF	76 (32,9)	3,9 (1973)	4,2 (2,1-10,9)	9,3 (4,8-18,8)	3 (0-7)
uAID	40 (17,3)	15,5 (258)	7,7 (4,1-11,3)	11,4 (8,5-14,4)	1 (0-3,3)
CAPS	28 (12,1)	8,9 (316)	2,8 (0,3-11,5)	19,1 (14,5-42,6)	14 (3-25,3)
SURF	24 (10,4)	6,1 (395)	3,2 (1,1-11,8)	10,1 (5,7-18,8)	4 (1,8-8,3)
MKD	15 (6,5)	6,6 (227)	1,9 (0,1-4,5)	9,6 (6,1-30,7)	7 (2,5-20,5)
BD	11 (4,8)	3,3 (330)	11,4 (7-14,8)	14,7 (12,2-16,3)	1 (0-7,5)
TRAPS	10 (4,3)	3,5 (289)	4,4 (1,3-17,3)	38,3 (11,3-47)	11,5 (9-37,8)
DADA2	9 (3,9)	9,5 (95)	7,1 (5,8-13,4)	21,3 (18,1-29,8)	11 (10-14)
PFAPA	5 (2,2)	0,7 (686)	0,8 (0,2-1,2)	3 (2,6-4,4)	2 (1-4)
CRMO	5 (2,2)	0,6 (804)	13,2 (8,6-13,3)	13,7 (10,7-14)	0 (0-2)
TNFAIP3-AID	1 (0,4)	10 (10)	4,1	26,6	22
Blau	1 (0,4)	2,9 (34)	5,8	13,6	7
CANDLE	1 (0,4)	100 (1)	0,8	10,2	9
NLRP12 AID	1 (0,4)	NA	8,8	15,1	6
PAPA syndrom	1 (0,4)	2 (50)	4,4	11,8	7
Rekurentní idiopatická perikarditida	1 (0,4)	11,1 (9)	57,6	65	7
SAVI	1 (0,4)	12,5 (8)	0,3	2,9	2
Stillova nemoc	1 (0,4)	NA	1,2	1,2	0
Celkem	231		5 (1,5-11,7)	12,6 (6,5-20,7)	4 (1-11)

Vysvětlivky: AID – autoinflamatorní onemocnění, PU – proteinurie, mikroALB – mikroalbuminurie, FMF – Familiární středomořská horečka, uAID – nedefinované AID, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, SURF - Syndrom nediferencované periodické horečky, MKD – Deficit mevalonát-kinázy, BD – Behcetova choroba, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, DADA - Deficit adenozyndeaminázy 2, PFAPA - Syndrom periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií, CRMO – Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, TNFAIP3-AID – Autoinflamatorní syndrom asociovaný s genem pro TNF α indukovaný protein 3, Blau – Blauův syndrom, CANDLE syndrom – Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou, NLRP12-AID – Hereditární syndrom periodické horečky asociovaný s NLRP12, PAPA - Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné, SAVI - STING asociovaná vaskulopatie s časným začátkem

5.2.3 Pacienti s renálním postižením při autoinflamatorním onemocnění souhrnně

V mezinárodní kohortě pacientů s AID, kteří byli zadáni svými ošetřujícími lékaři do online registru EUROFEVER bylo identifikováno celkově 287 pacientů s renálním postižením, což odpovídalo 4,2 % pacientů v registru. Mezi nejčastější diagnózy těchto pacientů patří: FMF (n=96; 33,5 %), nedefinované AID (n=41; 14,3 %), CAPS (n=36; 12,5 %), SURF (N=24; 8,4 %) a MKD (n=19; 6,6 %). Vzhledem k evidovaným počtům pacientů jednotlivých diagnóz v registru bylo však nejširší zastoupení zaznamenáno u pacientů s nedefinovaným AID (15,9 %), CAPS (11,4 %), TRAPS (10,4 %). Souhrnná data renálního postižení pacientů v registru EUROFEVER jsou uvedena v Tabulce 17.

Tabulka 17 Renální postižení pacientů v registru EUROFEVER

AID	Počet pacientů s PU/mikroALB, n	Počet pacientů s AA amyloidózou, n	Počet pacientů celkem (% podíl mezi všemi pacienty s renálním postižením), n (%)	Podíl pacientů s renálním postižením mezi pacienty v EUROFEVERu dle typu AID (počet všech pacientů s typem AID v registru)
FMF	76	20	96 (33,5)	4,9 (1973)
uAID	40	1	41 (14,3)	15,9 (258)
CAPS	28	8	36 (12,5)	11,4 (316)
SURF	24	0	24 (8,4)	6,1 (395)
MKD	15	4	19 (6,6)	8,4 (227)
BD	11	0	11 (3,8)	3,3 (330)
TRAPS	10	20	30 (10,5)	10,4 (289)
DADA2	9	0	9 (3,1)	9,5 (95)
PFAPA	5	0	5 (1,7)	0,7 (686)
CRMO	5	0	5 (1,7)	0,6 (804)
PAPA	1	2	3 (1,1)	6 (50)
Blauův syndrom	1	1	2 (0,7)	5,9 (34)
TNFAIP3-AID	1	0	1 (0,4)	10 (10)
CANDLE	1	0	1 (0,4)	100 (1)
NLRP12-AID	1	0	1 (0,4)	NA
Rekurentní idiopatická perikarditida	1	0	1 (0,4)	11,1 (9)
SAVI	1	0	1 (0,4)	12,5 (8)
Stillova nemoc	1	0	1 (0,4)	NA
Celkem	231	56	287 (100)	4,2 (6678)

Vysvětlivky: AID – autoinflamatorní onemocnění, PU – proteinurie, mikroALB – mikroalbuminurie, FMF – Familiární středomořská horečka, uAID – nedefinované AID, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, SURF - Syndrom nediferencované periodické horečky, MKD – Deficit mevalonát-kinázy, BD – Behcetova choroba, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, DADA2 - Deficit adenozyndeaminázy 2, PFAPA - Syndrom periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií, CRMO – Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, PAPA - Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné, TNFAIP3-AID – Autoinflamatorní syndrom

asociovaný s genem pro TNF α indukovaný protein 3, CANDLE syndrom – Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou, NLRP12-AID – Hereditární syndrom periodické horečky asociovaný s NLRP12, SAVI - STING asociovaná vaskulopatie s časným začátkem, NA – není k dispozici

Při porovnání kohort pacientů s renálním postižením (pacienti s AA amyloidózou, pacienti s proteinurií/mikroalbuminurií) nebyl zjištěn rozdíl v zastoupení pohlaví. Počet pediatrických pacientů byl ve skupině amyloidózy významně menší (17,5 vs 58 %). Medián věku manifestace základního onemocnění byl podobný (6 vs 5 let), nicméně věk při stanovení diagnózy AID byl signifikantně vyšší ($p<0,001$) ve skupině pacientů s prokázanou amyloidózou (35,2 vs 12,6 roku), což bylo doloženo i signifikantním rozdílem ($p<0,001$) v diagnostickém opoždění AID (21 vs 4 roky). Základní informace o obou kohortách pacientů s renálním postižením jsou shrnuty v Tabulce 18. Větší diagnostické opoždění bylo dokumentováno u všech AID v kohortě pacientů s AA amyloidózou (Tabulka 19).

Tabulka 18 Porovnání základních charakteristik pacientů s AA amyloidózou a abnormálními hladinami proteinurie/mikroalbuminurie

Pacienti	AA amyloidóza	Proteinurie/mikroalbuminurie	t-test
počet pacientů (n)	57	231	
počet žen, n (%)	32 (56,1)	117 (50,7)	
počet pediatrický pacientů, n (%)	7 (17,5)*	134 (58)	
věk manifestace AID, medián roky (IQR)	6 (3-12)	5 (1,5-11,7)	$p=0,256$
diagnóza AID, medián roky (IQR)	35,2 (21,2-48)	12,6 (6,5-20,7)	$p<0,001$
diagnostické opoždění stanovení AID, medián roky (IQR)	21 (9-36)	4 (1-11)	$p<0,001$

*Procenta vypočtena z celkového počtu 40 pacientů, o kterých byl dostupný údaj o manifestaci amyloidózy

Vysvětlivky: AID – autoinflamatorní onemocnění

Tabulka 19 Porovnání diagnostického opoždění primárního AID v kohortě pacientů s AA amyloidózou a proteinurií/mikroalbuminurií

AID	Medián diagnostického opoždění stanovení AID, roky (IQR)	
	Pacienti s AA amyloidózou	Pacienti s PU/mikroALB
FMF	11,5 (1,8-29,3)	3 (0-7)
uAID	3	1 (0-3,3)
CAPS	22,5 (16-37)	14 (3-25,3)
MKD	20,5 (13,8-28,3)	7 (2,5-20,5)
TRAPS	29,5 (18,5-39)	11,5 (9-37,8)
Blauův syndrom	21	7
PAPA syndrom	27 (22-32)	7
Celkem	21 (9-36)	4 (1-11)

Vysvětlivky: AID – autoinflatorní onemocnění, PU – proteinurie, mikroALB – mikroalbuminurie, FMF – Familiární středomořská horečka, uAID – nedefinované AID, CAPS - Periodické syndromy asociované s kryopyrinem, MKD – Deficit mevalonát-kinázy, TRAPS – Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, CANDLE syndrom – Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou, PAPA - Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné

5.3 Genetická analýza u pacientů s podezřením na autoinflatorní onemocnění

5.3.1 Vyšetření panelu autoinflatorních genů metodou sekvenování nové generace

Na základě pečlivé analýzy aktuální (r. 2017) celosvětové znalosti AID byl studentkou sestaven panel 89 genů k vyšetření pomocí metody NGS. Panel zahrnuje především geny, jejichž mutace vyvolává klasická známá AID (nejvíce inflamazomopatie, několik t.č. nově popsaných interferonopatií a další). Vzhledem k možným manifestacím syndromu aktivace makrofágů (MAS/sekundární HLH) u pacientů s AID byl panel dále doplněn o kauzální geny pro familiární hemofagocytyující lymfocytózu (fHLH). Vyšetření těchto genů je zásadní v diferenciální diagnostice pacientů s časným onsetem AID komplikovaným sekundárním HLH. Část analyzovaných genů zahrnovala původce časného onsetu nespecifických střevních zánětů (Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease; VEO-IBD). V několika málo případech se jednalo o kauzální geny imunodeficitů. Problematika imunodeficitů nebyla v rámci panelu dále rozvíjena pro její centralizaci a možnosti vyšetření cestou Ústavu imunologie Fakultní nemocnice v Motole. Vybudovaný panel obsahoval však například gen pro cyklickou neutropenii, která je diferenciálně diagnostickou možností u pacientů s recidivujícími febriliemi. Zbytek panelu byl tvořen geny, jejichž vyšetření bylo užitečné při vyšetření širokého spektra pacientů revmatologické ambulance VFN (geny pro autoimunní lymfoproliferativní

syndrom – ALPS, geny pro kolagenopatie či komplementopatie). Kompletní seznam vyšetřovaných genů je uveden v Příloze 6.

5.3.2 Výsledky vyšetření panelu autoinflamatorních onemocnění metodou sekvenování nové generace 2018-2023

Vyšetření pacientů s podezřením na monogenní příčinu obtíží (především charakteru AID) pomocí panelu genů analyzovaných metodou NGS bylo zahájeno v roce 2018. Panel genů byl z důvodu ekonomické rentability vyšetřován jednorázově vždy po zaplnění všech míst na analyzační destičce, současně mohlo být vyšetřeno 26-27 pacientů. Stejným způsobem byli tito pacienti vyšetřováni až do 12/2023. Za uplynulých šest let bylo z indikace podezření na AID vyšetřeno 186 pacientů. Průměrně bylo k vyšetření indikováno 31 pacientů ročně. Počty pacientů indikovaných k vyšetření v jednotlivých letech jsou uvedeny v Tabulce 20. Nárůst vyšetřovaných pacientů v posledním roce byl dán především potřebou identifikace pacientů se syndromem SURF pro další možné hodnocení kohort pacientů s AID v rámci vyšetřování základních (FW, CRP, PCT, SAA) i specializovaných (cytokiny, S100 proteiny) biomarkerů ve febrilních epizodách a afebrilním mezidobí (kapitola 5.4). Pro identifikaci pacientů se syndromem SURF je na základě navržených klasifikačních kritérií nutný negativní výsledek vyšetření panelu genů AID metodou NGS nebo alespoň základních genů syndromů periodických horeček (MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3) metodou Sangerova sekvenování (Papa, R. et al. 2021).

Po primárním zhodnocení obdržených výsledků bylo 57 vzorků hodnoceno genetickým pracovištěm jako pozitivních. Tyto výsledky byly ve spolupráci s kliniky (ŠF, PD) korelovány s klinickými a laboratorními manifestacemi pacientů. Po společné diskuzi nad jednotlivými případy bylo hodnoceno 10 vzorků jako jednoznačně pozitivních. Jednalo se o pacienty se stanovenou diagnózou MKD (n=3), CAPS (n=2), Blauův syndrom (n=2), TRAPS (n=1), PLAID syndrom (PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation, (n=1), IDAIL syndrom (Immune dysregulation with autoimmunity, immunodeficiency and lymphoproliferation, n=1). U dalších 20 pacientů se nebylo možné zcela jasně vyjádřit o kauzalitě nalezené změny genetické informace. Ve zmíněných případech nebylo možné vyloučit skutečnost, že se uvedené změny nemohou podílet na výsledném fenotypu pacienta. Nejčastěji se jednalo o varianty nalezené v genu MEFV. Dědičnost v genu MEFV byla popsána jako autozomálně recesivní i dominantní a některé z nalezených variant byly publikovány v asociacích například s nespecifickými střevními záněty, Behcetovou chorobou nebo jako rizikový faktor pro Stillovu nemoc (Furuta, Y. et al. 2023; Papadopoulos, V. P. et al. 2022;

Zhong, L. et al. 2020). U jiných pacientů byly prokázány mutace v genech NLRP7, NLRP12 či MVK (nález pouze jedné mutace při autozomálně recesivní dědičnosti), jejichž dráhy úzce souvisejí s funkcí inflamazomu, a tedy nelze vyloučit jejich podíl na klinických obtížích pacientů s recidivujícími febrilními stavy doprovázenými vysokou zánětlivou aktivitou. Ve zbylých 27 případech neodpovídaly manifestace patientských obtíží nalezené změně DNA. V několika případech byla ověřena segregace alely v rodině, kde stejný genotyp sdílel pacient s jedním se zcela asymptomatických rodičů, ve výsledku tedy nebyla tato genetická změna považována za patogenní.

Tabulka 20 Počty indikovaných pacientů k vyšetření panelu genů AID metodou NGS v jednotlivých letech

Rok	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Počet vyšetřených pacientů (n)	25	30	25	31	26	49

5.3.3 Další možnosti vyšetření pacientů s negativním výsledkem analýzy panelu autoinflamatorních genů

V kontextu negativních výsledků panelu genů AID u pacientů s přetrvávajícím podezřením na monogenní příčinu obtíží bylo nutné rozšířit možnosti dalších analýz. Genetický materiál některých pacientů, ideálně společně s oběma biologickými rodiči, byl indikován k celoexomovému vyšetření. Jiní pacienti byli k dalšímu vyšetřování zařazeni do projektu Solve-RD (Solving the Unsolved Rare Diseases, <https://solve-rd.eu>). Jednalo se o mezinárodní výzkumný projekt financovaný Evropskou komisí, který měl na základě zaslaných bioinformatických dat a klinických charakteristik pacientů zjistit příčinu onemocnění pomocí sofistikovaných kombinovaných omických přístupů, a zlepšit tak diagnostiku pacientů se vzácným onemocněními prostřednictvím sdílení znalostí o genech, genomických variantách a fenotypech pacientů.

V současné době byl pro AID studentkou sestaven nový panel čítající 186 genů k vyšetření metodou NGS, který reflektuje nové poznatky v této oblasti (Příloha 16). V indikovaných případech lze volit vyšetření klinického exomu na Ústavu biologie a lékařské genetiky VFN, který zahrnuje 4800 genů (Příloha 17).

Největší komplikací genetické analýzy je klinická interpretace některých nalezených variant. Z tohoto důvodu je plánován studijní pobyt studentky v jednom z nejvýznamnějších evropských center pro autoinflamatorní onemocnění – IRCCS Istituto Giannina Gaslini v italském Janově, který proběhne na podzim 2025.

5.4 Imunologický screening zánětlivých mediátorů u pacientů s autoinflatorním onemocněním

Výsledky plánované analýzy byly významně ovlivněny striktními požadavky na preanalytickou fázi zpracování materiálu pro zhodnocení zánětlivých mediátorů i věkovým spektrem pacientů s potvrzenou AA amyloidózou. Analyzovat profil cytokinů u pacientů s AID komplikovaným AA amyloidózou (n=6) nebylo v průběhu postgraduálního projektu možné. Tři pacienti nebyli v době analýzy již naživu, jeden pacient se zcela ztratil ze sledování. Jedna pacientka nebyla nikdy pravidelně sledována ve VFN a vzhledem ke vzdálenosti místa bydliště nebylo možné dodržet při odběru vhodné podmínky preanalytické fáze. Poslední pacient (pacient II/1 dle rodokmenu, Obrázek 3, str. 78) byl v době možné analýzy cytokinového profilu již na chronicky zavedené léčbě a zcela bez projevů. V případě provedené analýzy cytokinů by nebylo možné využít korelace ke změně terapie ani klinickému stavu, a výsledek by byl tedy neinterpretovatelný.

Cytokinový profil byl metodou multiplexové analýzy experimentálně změřen u bratra pacienta II/1 dle rodokmenu. Jednalo se o situaci před zahájením cílené léčby blokátorem IL-1 a tři měsíce po jejím zahájení. Při prvním odběru měl pacient projevy gonitidy a zvýšenou zánětlivou aktivitu jako projev onemocnění CAPS. Po třech měsících od zahájení biologické léčby byla provedena další laboratorní kontrola. Klinické manifestace i základní biochemické parametry se na zavedené léčbě zcela upravily, aktivita onemocnění hodnocená pomocí indexu aktivity (Auto-inflammatory diseases activity index, AIDAI (Piram, M. et al. 2014) (Příloha 18) byla nulová.

V kohortě monogenních periodických horeček, která obsahovala i bratra pacienta II/1, bylo celkově 12 pacientů (7 žen, 58,3 %). Mezi pacienty byla zastoupena diagnóza FMF (n=7), HIDS (n=4), CAPS (n=1). Obtíže AID se průměrně manifestovaly ve 2,6 letech (SD 2,8), diagnóza AID byla stanovena průměrně v 16,2 letech (SD 18,8), diagnostické opoždění bylo průměrně 20,4 roku (SD 19,4). Zánětlivé parametry byly v době odběru vzorků patientské kohorty negativní (průměrná hodnota SAA 5,9 mg/l; SD 3,2 a CRP 1,7 mg/l; SD 0,9 mg/l).

Statisticky významná odchylka byla, při srovnání kohorty pacientů s AID se skupinou zdravých jedinců, zaznamenána u S100 proteinu S100A8/A9 (kalprotektin) a IL-18. U obou analytů byly hodnoty v případě pacientů s AID v afebrilním mezidobí signifikantně vyšší. Statisticky významná změna hladin IL-18 byla zjištěna i v případě srovnání zdravých jedinců a pacientů se syndromy nehereditárních periodických horeček (SURF, PFAPA) (připravovaný článek Clinical characteristics and biomarkers of patients with non-hereditary periodic fever syndromes in a Czech single centre cohort). Tento fakt by mohl pomoci odlišit především

pacienty s autoinflatorním onemocněním v klidovém mezidobí od jinak zdravých jedinců odebraných za afebrilního stavu, u kterých se objevují nevysvětlené recidivující/časté febrilní stavy dosud neznámé etiologie.

Výsledek analýzy poukázal na potenciální biomarkery vhodné k odlišení pacientů s AID od zdravých jedinců. Výsledky statistického zhodnocení shrnuje Tabulka 21.

Tabulka 21 Významnost rozdílu v koncentraci vybraných analytů mezi pacienty s AID v klidovém mezidobí a zdravými jedinci

Analyt	p (pacienti s AID vs zdraví jedinci)
CRP	NA
S100A8/S100A9	0,01
S100A12	0,12
Hu IL-1a	0,873
Hu IL-1b	0,77
Hu IL-1Ra	0,85
Hu IL-2Ra	0,358
Hu IL-12p40	0,217
Hu IL-18	0,009
Hu FGF basic	0,435
Hu G-CSF	0,92
Hu HGF	0,95
Hu LIF	0,294
Hu M-CSF	0,955
Hu MIP-1a	0,779
Hu TRAIL	0,21
CXCL9	0,738
CXCL10	0,886

Vysvětlivky: CRP – C-reaktivní protein; S100A8/A9 – S100 calcium binding protein A8/A9 (kalprotektin); S100A12 – S100 calcium binding protein A12 (kalgranulin); Hu – human (lidský); IL-1a – interleukin 1 α ; IL-1b – interleukin 1 β ; IL-1ra – interleukin-1 receptor antagonist; IL-2ra – interleukin 2 receptor subunit α ; IL12p40 – interleukin 12p40; IL-18 – interleukin 18; FGF – fibroblast growth factor; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; HGF – hepatocyte growth factor; LIF – leukemia inhibitory factor; M-CSF – macrophage colony-stimulating factor; MIP-1a – macrophage inflammatory protein 1 α ; TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand; CXCL9 – chemokine CXC motif ligand 9 = MIG – monokine induced by gamma interferon; CXCL10 – chemokine CXC motif ligand 10 = IP10 – interferon gamma-induced protein 10, NA – není k dispozici

V rámci AZV grantu Komplexní klinická, imunologická a genetická analýza autoinflatorních onemocnění (NU21-05-00522) jehož je studentka hlavním spoluřešitelem, bylo v roce 2022-2023 metodou multiplexové analýzy Luminex analyzováno 450 vzorků od 291 pacientů. Jednalo se především o analýzu párových vzorků (febrilní epizoda a afebrilní mezidobí) či dynamiku terapeutického procesu. V roce 2024 bylo přistoupeno k ověření výsledků pomocí přesnější metody sandwichové ELISy, bylo vyšetřeno 166 vzorků séra od 66

pacientů, 30 vzorků zdravých kontrol a 35 vzorků pacientů s prokázanou infekcí. Dílčí výsledky budou publikovány v připravovaném článku.

Po ukončení pilotní fáze analýz v rámci grantu je plánováno převedení měření některých klinicky významných analytů IL-18, CXCL9, CXCL10, S100A8/A9 do rutinní praxe vyšetřovacího algoritmu pacientů s AID či Stillovou nemocí. Pomocí detailnějšího pohledu na prozánětlivý stav pacienta díky analýze biomarkerů je možné odhalit nejen subklinický zánět (Asan, G. et al. 2020; Taylan, A. et al. 2015; Wittkowski, H. et al. 2011), ale například také riziko syndromu aktivace makrofágů u některých autoinflamatorních stavů (např. Stillova nemoc) (Yasin, S. et al. 2020).

5.5 Edukace lékařské komunity o autoinflamatorních onemocněních, snaha o redukci časové prodlevy diagnostiky onemocnění, zlepšení prognózy pacientů

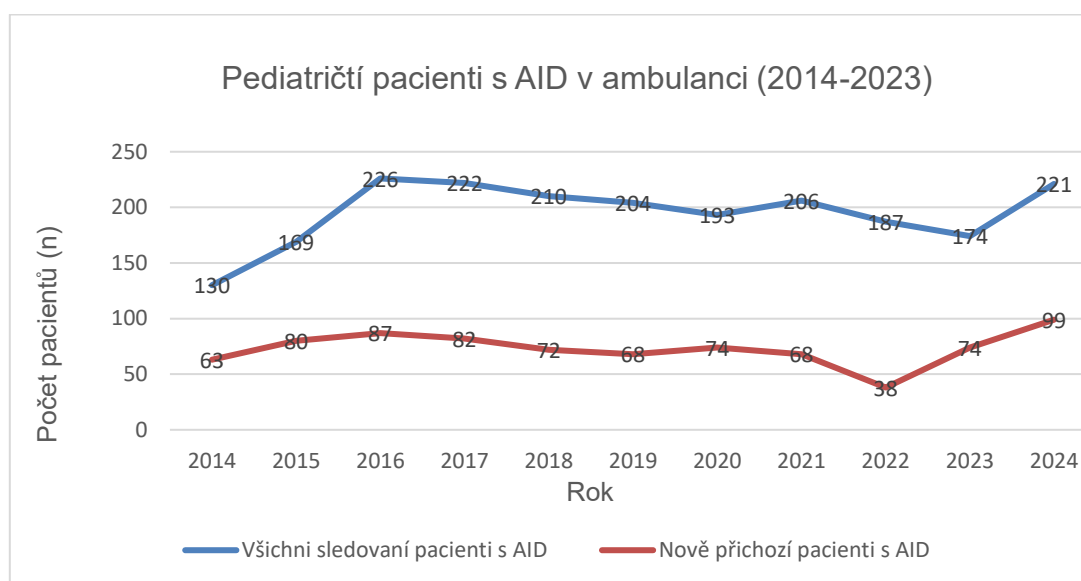
Na základě četných aktivit popsanych v metodice (kapitola 4.5) bylo edukováno (někdy i opakovaně) velké množství odborníků různých specializací, kteří se při své praxi mohou setkávat s dosud nediagnostikovanými pacienty s AID.

V pediatrické populaci se jednalo především o navýšené počty referovaných pacientů od praktických lékařů pro děti a dorost a některých jiných odborností (např. dermatologové). Za velmi pozitivní trend bylo a je považováno smysluplné ustupování od neřízené preskripce antibiotické terapie u těchto stavů a časné odesílání pacientů k adekvátnímu vyšetření. Po přechodnou dobu byl zaznamenán zvýšený sklon k odesílání dětských pacientů k vyšetření pro podezření na recidivující horečky. K těmto situacím docházelo i u pacientů, kteří měli zcela jinou základní diagnózu, ale byli „pro jistotu“ odesláni k vyšetření. S postupem času došlo k vymizení těchto situací a sledované počty dispenzarizovaných zůstávají podobné (Obrázek 5).

V dospělé populaci byly výsledky tohoto procesu zaznamenány především v rámci praxe popsané v kapitole 4.6. Jednoznačný nárůst suspektních pacientů odeslaných k vyšetření vedl k založení další společné ambulance pro tyto pacienty. Pacienti byli po zvážení jiných diagnóz odesíláni odborníky v dospělé medicíně z řad revmatologů, imunologů, infektologů, dermatologů, oftalmologů, nefrologů, ale i hemato-onkologů. K situacím, kdy by byl pacient bez detailního vyšetření jiných častějších etiologií odeslán rovnou na naše specializované pracoviště, docházelo a dochází zcela výjimečně. Rozšíření povědomí o možnosti provedení genetického vyšetření na našem pracovišti (panel genů AID – kapitola 4.3.1), zahájení cílené

terapie onemocnění nebo možnost mezinárodní konzultace v rámci spolupráce evropských center pro AID jsou zásadními důvody pro centralizaci těchto pacientů.

Příkladem zlepšení prognózy pacientů se stala diagnostikovaná rodina se syndromem CAPS. Odhalení základní diagnózy u pacienta s renální amyloidózou umožnilo stanovit základní onemocnění u dalších 10 členů rodiny a nabídnout cílenou terapii k utlumení aktivity onemocnění a jako prevenci vzniku chronických komplikací. Pacient s renální amyloidózou již o několik let přežil svou matku, která zřejmě z důvodu renální amyloidózy při kryopyrinopatii zemřela na renální selhání (závěr na základě anamnestických dat, biopsie ani genetický materiál již nebyl k dispozici).



Obrázek 5 Pediatřiští pacienti s AID v ambulanci Centra vysoce specializované péče pro vzácná revmatická a autoinflatorní onemocnění ERN RITA při Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismus VFN a 1. LF UK v Praze (2014-2023)

Vysvětlivky: AID – Autoinflatorní onemocnění, VFN – Všeobecná fakultní nemocnice, 1.LF UK – 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, ERN - European Reference Network, RITA – Rare immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases network

5.6 Ambulance pro dospělé pacienti s autoinflatorním onemocněním ve VFN

Společná ambulance s pracovištěm pro dospělé pacienti s AID byla založena v roce 2016 na Klinice nefrologie VFN ve spolupráci s MUDr. Evou Jančovou, specialistkou na dospělou nefrologii a revmatologii. Pravidelné setkávání nad dospělými pacienti s AID bylo stanoveno jednou měsíčně. U vyšetření je přítomen uvedený specialista pro dospělé pacienti s nefrologickou a revmatologickou specializací, který zabezpečuje péči o dospělé osoby a problematiku s tím spojenou. Druhým lékařem podílejícím se na společné ambulanci je MUDr. Šárka Fingerhutová či prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc., která přebírá zodpovědnost za

problematiku AID a podílí se na genetickém poradenství, případně přebírá péči o narozené děti se zděděným AID. Společně s pacienty je pak diskutována nejlepší volba léčby, která ovlivňuje klinické i laboratorní manifestace AID, předchází chronickým komplikacím či se v případě již manifestovaných komplikací snaží zabránit jejich další progresi. Do současné doby je v této ambulanci sledováno 20 pacientů. Po vzniku druhé společné ambulance pro dospělé pacienty byli do ambulance na Klinice nefrologie VFN z kapacitních důvodů alokováni především jednoznačně diagnostikovaní pacienti s geneticky potvrzeným AID.

V roce 2019 byla na KPDPM založena nová společná ambulance s revmatologem dospělých MUDr. Hanou Ciferskou, která je také odborníkem v oboru vnitřního lékařství a všeobecným praktickým lékařem. V této společné ambulanci zaštiťuje medicínskou problematiku dospělého věku. MUDr. Hana Ciferská současně pracuje v Revmatologickém ústavu v Praze, odkud je do společné ambulance AID odesíláno velké procento vyšetřovaných pacientů, je tak zajištěna kontinuita jejich péče. V ambulanci spolupracuje s MUDr. Fingerhutovou či prof. MUDr. Pavlou Doležalovou, CSc. Na vyšetření jednotlivých pacientů je na KPDPM vyhrazeno odpovídající množství času, které umožňuje důkladné prostudování problematiky odeslaných pacientů. Do současné doby je v péči ambulance 71 pacientů, kteří sem byli odesláni v dospělém věku, nikoliv odrůstající již sledovaní původně pediatričtí pacienti.

Celkem je ve společných ambulancích od jejich založení sledováno 91 dospělých pacientů, což se jeví být vzhledem ke vzácnosti onemocnění i relativně krátké době systematického šíření informací o AID odpovídající počet. Průměrný věk v době prvního vyšetření byl 35,3 let (SD 12,9). Nejčastěji jsou pacienti odesíláni z dospělých revmatologických pracovišť (22 %), od imunologů (8,8 %), genetiků (7,7 %) a infekcionistů (6,6 %). V 26,4 % došlo k vyšetření pacientů na základě pozitivní rodinné anamnézy, kdy byl ve společné dospělé ambulanci nebo mezi pediatrickými pacienty vyšetřen jejich příbuzný. Tabulka 22 uvádí specialisty indikující vyšetření ve společné ambulanci pro dospělé pacienty s podezřením na AID (2009-2024), Tabulka 23 udává změny počtů nově evidovaných dospělých pacientů v jednotlivých letech.

Důležitost rodinné anamnézy je vyzdvížena faktem, kdy necelá třetina pacientů (26,4 %) s podezřením na AID byla odeslána k vyšetření z důvodu podobných obtíží jiných rodinných příslušníků. Největší podíl odesílaných pacientů z jednoho pracoviště (16,5 %) byl zastoupen pacienty z Revmatologického ústavu Na Slupi. Devítiprocentní zastoupení imunologů (třetí největší) mezi indikujícími lékaři je odrazem postavení AID na rozhraní mezi autoinflamatorními, autoimunitními a imunodeficitními stavy. Výsledky různě indikovaných

genetických analýz byly důvodem vyšetření v ambulanci dospělých pacientů s AID v 7,7 %. Podíl infektologů charakterizuje jejich zásadní postavení při diferenciálně diagnostických rozvahách nad prozánětlivými stavy často doprovázenými nespecificky vysokou zánětlivou aktivitou. V rozvahách nad původem obtíží nelze opomenout v dospělé populaci velmi významný podíl hemato-onkologů, jejichž spolupráce s internisty a infektionisty umožňuje vyloučit častější etiologie obtíží těchto pacientů. Autoinflamatorní etiologie by měla být vždy zvažována až po vyloučení statisticky pravděpodobnějších diagnóz.

Tabulka 22 Specialisté indikující vyšetření ve společné ambulanci pro dospělé pacienty s podezřením na AID (do 12/2024)

Specializace	Počet odeslaných pacientů n (%)
Revmatolog	20 (22)
Imunolog	8 (8,8)
Genetik	7 (7,7)
Infektolog	6 (6,6)
Všeobecný praktický lékař	3 (3,3)
Internista	3 (3,3)
Nefrolog	3 (3,3)
Sám pacient	3 (3,3)
Hemato-onkolog	2 (2,2)
Dermatolog	1 (1,1)
Oftalmolog	1 (1,1)
Specialista na metabolická onemocnění	1 (1,1)
Přesun ze zahraniční dospělé ambulance pro pacienty s AID	1 (1,1)
Vyšetření z důvodu pozitivní RA jiného člena rodiny	24 (26,4)
Nedohledáno	8 (8,8)
Celkem	91 (100)

Vysvětlivky: RA – rodinná anamnéza, AID – autoinflamatorní onemocnění

Tabulka 23 Počty nově evidovaných dospělých pacientů s AID v jednotlivých letech

Rok	2009	2011	2012	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Σ
Počet pacientů	1	1	1	3	11	7	4	10	7	13	10	5	6	12	91
%	1,1	1,1	1,1	3,3	12,1	7,7	4,4	11	7,7	14,3	11	5,5	6,6	13,2	100

Vysvětlivky: Σ – celkem

6 Diskuze

6.1 Zhodnocení zastoupení příčin AA amyloidózy a identifikace pacientů s autoinflatorním onemocněním na podkladě údajů z Registru renálních biopsií ČR

AA amyloidóza je chronickou komplikací širokého spektra zánětlivých onemocnění. V průběhu času došlo k snížení její incidence, ale i k proměně kauzálních etiologií, které se odvíjejí nejen od ekonomické vyspělosti země, ale také její geografické polohy (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018). Ve výsledcích je nutné zohlednit časová období, za která publikované studie srovnávají primární příčiny amyloidóz. Vždy je nutné pamatovat na zemi původu publikace a zohlednit dominantní příčiny AA amyloidóz případným prevalentním onemocněním tohoto regionu (např. FMF v oblasti Středomoří). V publikacích z rozvojových zemí zaujímají první příčky příčin amyloidóz typicky infekční onemocnění na rozdíl od nejčastějšího výskytu zánětlivých imunitních onemocnění ve vyspělých státech (Kaaroud, H. et al. 2022). Nelze opomenout fakt, že neúplné spektrum příčinných diagnóz může být způsobeno metodikou sběru dat (např. pracoviště pečující pouze o pacienty s revmatickými chorobami). Korelaci vlastních výsledků s publikovanými studiemi komplikují všechny výše zmíněné skutečnosti.

Nejvyššího zastoupení dosáhla ve studované kohortě pacientů revmatoidní artritida (RA) (31,3 %). Tento výsledek zcela koreluje s daty největšího publikované souboru z britského centra pro amyloidózy (33 %), který hodnotí zastoupení příčinných onemocnění u 374 pacientů s AA amyloidózou v letech 1990-2005. Jedná se o klíčovou publikaci z nejvýše postaveného pracoviště zabývajícího se amyloidózou v Evropě. (Lachmann, H. J. et al. 2007) Metodicky velmi podobný průzkum AA amyloidóz v celém Japonsku prokázal ještě daleko vyšší (60 %) zastoupení RA ve sledované kohortě (Okuda, Y. et al. 2018). Tento rozdíl není vysvětlitelný ani metodikou sběru dat (jednalo se o šetření napříč zdravotnickým systémem), tedy bez zacílení na centra pečující o pacienty s revmatickými chorobami ani vyšší prevalencí RA v Japonsku (Nakajima, A. et al. 2020). Ostatní publikované výsledky nedosahovaly ani 10 %, avšak ve všech případech se jednalo o data z rozvojových zemí a zemí s vysokou prevalencí FMF (Ahbap, E. et al. 2014; Ayar, Y. et al. 2017; Bektas, M. et al. 2024; Celtik, A. et al. 2020; Engineer, D. P. et al. 2018; Kaaroud, H. et al. 2022).

Amyloidóza z důvodu terapeuticky rezistentního nespecifického střevního zánětu (IBD) tvořila v našem souboru 11,3 % případů. Jedná se o druhé nejvyšší zastoupení IBD mezi publikovanými studiemi po studii Bunkera (Bunker, D. and Gorevic, P. 2012). U všech pacientů ČR se jednalo pouze o Crohnovu chorobu (CD), což odpovídá publikovaným pracím

(prevalence amyloidózy u Crohnovy choroby 1,05 %, prevalence u ulcerózní kolitidy 0,08 % (Tosca Cuquerella, J. et al. 2016)). Prevalence Crohnovy choroby v ostatních publikacích je uváděna mezi 0,53 % - 1 % (Brunger, A. F. et al. 2020; Serra, I. et al. 2010; Sharma, P. et al. 2017; Tosca Cuquerella, J. et al. 2016). V ostatních publikacích (pokud bylo explicitně uvedeno) převažovala ve většině případů mezi nespecifickými střevními záněty též CD. Souhlasně se známými daty tvořili muži většinu pacientů s AA amyloidózou při CD, ačkoliv převaha mužské populace v naší kohortě byla významně vyšší (n=11, 84,6 %) (Lachmann, H. J. et al. 2007). Data stran přítomnosti amyloidózy v souvislosti s IBD ostatních autorů dosahovala maximálně pěti procent, a to právě u evropských nebo japonských autorů (Lachmann, H. J. et al. 2007; Okuda, Y. et al. 2018), turečtí a tunišť autoři uváděli výskyt v jednotkách procent (Ayar, Y. et al. 2017; Bektas, M. et al. 2024; Kaaroud, H. et al. 2022).

Největší rozptyl výsledků je patrný ve výskytu chronických infekcí u pacientů s AA amyloidózou. Výsledky se dle očekávání odvíjejí od ekonomické vyspělosti zemí. Desetiprocentní zastoupení chronických infekcí odpovídalo průměru (Lachmann, H. J. et al. 2007). U pacientů britské kohorty se jednalo o 15 %, turečtí autoři popisují 13,6 % a 19,8 % případů s chronickou infekcí (Ayar, Y. et al. 2017; Celtik, A. et al. 2020). Významně nejmenší výskyt (4,5 %) je uveden japonskými autory. Publikace tuniských a indických autorů zohledňují zásadní výskyt tuberkulózy v populaci těchto zemí, která se podílí na vzniku amyloidóz. Tuberkulóza v indickém souboru zapříčinila 65 % případů amyloidózy, v případě Tuniska je to 48,1 % případů (Engineer, D. P. et al. 2018; Kaaroud, H. et al. 2004).

Sekundární amyloidózu může způsobit i neoplastické onemocnění. Šestiprocentní výskyt (6,1%) neoplazií v našem souboru odpovídá japonské kohortě (7 %) i turecké kohortě (5,8 %). Velmi nízký výskyt těchto příčin dokládá Británie (1 %) a Tunisko (1,6 %) (Kaaroud, H. et al. 2022; Lachmann, H. J. et al. 2007).

Přesné zhodnocení zastoupení AID na podílu sekundárních amyloidóz může být komplikováno časovým obdobím, za která jsou příčinná onemocnění vyhodnocována. Podstata a první syndromy AID byly objeveny v devadesátých letech minulého století a průnik genetických analýz do rutinního vyšetřování suspektních pacientů je ještě mnohem mladší. Ve sledované kohortě pacientů ČR s AA amyloidózou bylo AID prokázáno u 5,2 % pacientů. Vzhledem k prevalenci FMF v zemích ostatních publikujících autorů nelze tento údaj adekvátně porovnat. Anglická publikace z roku 2007 přiznává 9% zastoupení pacientů s AID. Zde se však jedná o specializované pracoviště koncentrující pacienty s AID, tedy je předpoklad, že výskyt těchto pacientů zde bude vyšší než jinde v zemi. Nález amyloidózy u pacienta s později potvrzenou kryopyrinopatií z našeho souboru koreluje s daty jiných publikací, kde

diagnóza sekundární amyloidózy také předcházela definování její příčiny. Delaleu tuto skutečnost popisuje u 96 % pacientů se syndromem TRAPS (Delaleu, J.et al. 2021), u kterého se dle kauzální mutace objevuje amyloidóza až v 27 % případů (Lachmann, H. J.et al. 2014). Medián trvání období od prvních příznaků TRAPS po diagnózu amyloidózy byl 30 let (rozpětí 3-71 let) (Delaleu, J.et al. 2021), což je podobné i výsledků šetření v registru EUROFEVER (medián 36 let; IQR 26,5-41,2) (kapitola 5.2.1.). Delaeu souhlasně uvádí, že potvrzení přítomnosti AA amyloidózy může být cestou k diagnostice AID, což podporuje hypotézu této práce. Pacient s kryopyrinopatií byl pro amyloidózu bioptován 46 let po začátku jeho základního onemocnění. Vzhledem k velmi častému výskytu amyloidózy u neléčených pacientů s FMF v minulosti dochází ke stanovení diagnózy až po potvrzení amyloidózy v současné době pouze výjimečně (0,3 % případů) (Kasifoglu, T.et al. 2014). Náš pacient s mutací v genu MEFV však navzdory této skutečnosti do této kategorie pacientů patří. Amyloidóza prokázaná u dětských pacientů je téměř vždy amyloidózou sekundární. Bývá způsobena především FMF nebo jinými AID jako je například MKD, což rovněž potvrzuje náš jediný pediatrický pacient (Bilginer, Y.et al. 2011). Podobnou kazuistiku, avšak starší pacientky, publikoval v roce 2022 Uysal (Uysal, B. and Vuruskan, B. A. 2022). Dvacet případů sekundární amyloidózy při MKD bylo diskutováno Rodriguesem. S výjimkou jednoho pacienta byla opět základní diagnóza MKD stanovena až po nález amyloidózy (Rodrigues, F.et al. 2020). Podobná situace je popisována publikací londýnského pracoviště, kde byla diagnóza amyloidózy dokumentována dříve než samotné AID v 50 % případů (Lane, T.et al. 2013). Objev AID u pacientů s AA amyloidózou zůstává tedy i dle literárních zdrojů nadále možností trajektorie těchto pacientů, což potvrzuje základní myšlenku celé práce.

Navzdory přesnějším diagnostickým metodám a citlivějším genetickým analýzám zůstává procento neobjasněných primárních příčin AA amyloidózy vysoké. Ve studovaném souboru pacientů nedošlo k ozřejmění kauzálního onemocnění u 14,8 % případů. Rozptyl ostatních publikovaných kohort zůstává široký (6-40,7 %). Největšího úspěchu v diagnostice bylo dosaženo britskými autory (Lachmann, H. J.et al. 2007), kteří dokázali z původních 20 % nejasných případů v době amyloidózy objasnit dalších 13 % z nich a svými 6 % neobjasněných případů potvrzují svou expertízu v této oblasti (Lachmann, H. J.et al. 2007; Lane, T.et al. 2017a; Lane, T.et al. 2017b). Španělská publikace o systémové amyloidóze udává nejasné příčiny v rozmezí 9-13 % (Real De Asua, D.et al. 2014). Nejvíce nediodagnostikovaných pacientů čítala kohorta publikovaná Ayarem a spol (Ayar, Y.et al. 2017). V případě kohorty publikované Bektasem může být nízké číslo nejasných příčin zkruseno povahou centra, které shromažďuje pouze pacienty s revmatickým onemocněním (Bektas, M.et al. 2024).

AA amyloidóza se vyskytuje častěji u mužů (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018), což souhlasně potvrzují i naše výsledky a kohorty většiny publikací. Jedinou výjimkou je japonská studie, kde byli muži zastoupeni pouze ve 24,6 % (Okuda, Y.et al. 2018). Průměrný věk pacientů v publikovaných kohortách i naší populaci pacientů se pohyboval mezi 50-60 lety. Nižší věková struktura byla nalezena u tureckých a tuniských autorů 42,6; 42 a 45 let (Ahbap, E.et al. 2014; Bektas, M.et al. 2024; Engineer, D. P.et al. 2018). Jediná publikace s vyšším průměrným věkem při biopsii (65 let) byla dokladována japonskými autory (Okuda, Y.et al. 2018).

Proteinurie je prvním klinickou manifestací u téměř 95 % pacientů s AA amyloidózou (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018). V publikaci Lachman tvořil nefrotický syndrom 50 % případů, v naší studii se jedná o 67,8 % procent pacientů s nefrotickým syndromem v době biopsie. Hodnota proteinurie v době biopsie se pohybovala průměrně mezi 6-7 g/24 hodin, což odpovídalo souboru pacientů ČR (7 g/24 hod). Více než 10 g/ 24 hodin bylo uvedeno u 23,5 % pacientů v České republice, což je téměř dvojnásobné množství oproti publikaci Lachman (12 %) (Lachmann, H. J.et al. 2007). Nejnižší proteinurie byla navzdory nejvyššímu věku při biopsii uvedena opět japonskými autory (Okuda, Y.et al. 2018). Karoud uvádí medián mezi onsetem primárního onemocnění a diagnózou amyloidózy 182 měsíců, Bunker 156 měsíců, průměr v naší kohortě VFN byl 264,6 měsíce (Bunker, D. and Gorevic, P. 2012; Kaaroud, H.et al. 2022). Vyšší procentuální zastoupení nefrotického syndromu i kvantitativní proteinurie ve sledované kohortě pacientů by mohl vysvětlit jejich vyšší věk s přidruženými komorbiditami, které mohou přispívat k proteinurii (hypertenze, diabetes mellitus) i vyšší časová prodleva mezi onsetem primárního onemocnění a stanovením diagnózy se zahájením odpovídající léčby. Lze hypotetizovat, zda by se na delším období mezi manifestací primárního onemocnění a diagnózou amyloidózy mohla podílet problematika organizace péče v ČR o tyto pacienty.

Přehled studií zabývajících se původem AA amyloidózy v kohortách bioptovaných pacientů uvádí Tabulka 24 a 25.

Tabulka 24 Přehled literatury diskutující příčinnou diagnózu AA amyloidózy – kohorty pacientů

Zdroj	Počet pacientů, n	Muži, n (%)	Průměrný věk při biopsii (roky)	CRP (mg/l)	SAA (mg/l)	Kreatinin (μmol/l)	Albumin (g/l)	PU (g/24 h)
Vlastní výsledky ČR (2004-2020)	115	62 (53,9)	57,8	NA	NA	181,6 (SD 125,2)	24,7 (SD 8,9)	7 (SD 5,5)
Vlastní výsledky VFN (2004-2020)	61	33 (54,1)	58,4	28,5 (SD 23,5)	80 (SD 82,9)	173,5 (SD 123,6)	23 (SD 9,2)	6 (SD 5,6)
Lachmann 2007 (1990-2005)	374	210 (56)	50	Medián 20 (rozptyl 0,7-206)	Medián 28 (rozptyl 0,7-1610)	Medián 157,4 (rozptyl 32,7-1228)	Medián 30 (rozptyl 8-49)	Medián 3,9 (rozptyl 0-26)
Potyšová 2009 (1995-2006)	46	21 (45,7)	59	Průměr 47,6 (SD 12,5)	NA	Průměr 230 (SD 270)	Průměr 24,8 (SD 8,5)	Průměr 6,7 (SD 5,5)
Bunker 2012 (1997-2012)	43	25 (58)	53	Medián 31,5	NA	Medián 176,8	NA	Medián 4,38
Ahbap 2014 (2001-2013)	121	84 (69,4)	42,6	NA	NA	Průměr 203,3 (SD 8,8)	Průměr 27 (SD 0,9)	Průměr 6,7 (SD 0,4)
Ayar 2017 (2006-2014)	81	51 (63)	50	NA	NA	NA	NA	NA
Engineer 2018 (2010-2011)	29	22 (76)	42	NA	NA	Průměr 318,3 (SD 238,7)	Průměr 26 (SD 7)	Průměr 7,07 (SD 4,81)
Okuda 2018 (2012-2014)	199	49 (24,6)	65	Medián 11,4 (IQR 2,1-46)	Medián 59,9 (IQR 30,7-212,9)	Medián 97,2 (IQR 61,9-203,3)	Medián 31 (IQR 22-37)	Medián 2 (IQR 0,7-4,7)
Celtik 2020 (2005-2012)	86	51 (59,3)	56	NA	NA	Medián 135,3 (72,4-229,8)	Medián 23 (18-32)	Medián 5,7 (3,6-9,7)
Kaaroud 2022 (1975-2019)	255	175 (68,6)	52,8	NA	NA	Medián 427,4	Medián 17	Medián 6,5
Bektas 2024 (2000-2021)	174	91 (52,3)	45	Medián 20 (IQR 20)	NA	Medián 70,7 (IQR 44,2)	NA	Medián 4,35 (IQR 5,65)

Vysvětlivky: CRP – C-reaktivní protein, SAA – sérový amyloid A, PU – proteinurie (g/24 hodin), VFN – všeobecná fakultní nemocnice, NA - neuvedeno

Tabulka 25 Přehled literatury diskutující příčinnou diagnózu AA amyloidózy – diagnózy

Zdroj	počet pacientů, n	Revmatoidní artritida, n (%)	Ankylózní spondylitida, n (%)	Ostatní revmatická onemocnění, n (%)	IBD, n (%)	Chronické infekce, n (%)	Neoplazie, n (%)	AID, n (%)	Primární příčina nenalezena, n (%)
Vlastní výsledky ČR (2004-2020)	115	36 (31,3)	7 (6,1)	3 (2,6)	13 (11,3)	12 (10,4)	7 (6,1)	6 (5,2)	17 (14,8)
Vlastní výsledky VFN (2004-2020)	61	21 (34,4)	6 (9,8)	3 (4,9)	6 (9,8)	6 (9,8)	2 (3,3)	5 (8,2)	9 (14,8)
Lachman 2007 (1990-2005)	374	123 (33)	NA	101 (27)	17 (5)	56 (15)	4 (1)	32 (9)	23 (6)
Potyšová 2009 (1995-2006)	46	18 (39)	3 (6,5)	3 (6)	2 (4)	9 (19,5)	0	1 (2)	6 (13)
Bunker 2012 (1997-2012)	43	10 (23)	5 (12)	4 (10)	7 (16)	3 (6)	2 (4)	2 (5)	9 (21)
Ahbap 2014 (2001-2013)	121	NA	NA	NA	NA	TBC 30 (24,7)	NA	FMF 45 (37,1)	24 (19,8)
Ayar 2017 (2006-2014)	81	8 (9,9)	2 (2,5)	NA	2 (2,5)	11 (13,6)	3 (3,7)	18 (22,2)	33 (40,7)
Engineer 2018 (2010-2011)	29	NA (5)	NA	NA	NA	TBC NA (65) + ostatní plicní infekce NA (2,5)	NA	NA	NA (10)
Okuda 2018 (2012-2014)	199	120 (60,3)	NA	13 (6,5)	9 (4,5)	9 (4,5)	14 (7)	4 (2)	22 (11,1)
Celtik 2020 (2005-2012)	86	7 (8,1)	7 (8,1)	NA	NA	17 (19,8)	5 (5,8)	FMF 27 (31,4)	22 (25,6)
Kaaroud 2022 (1975-2019)	255	12 (3,9)	8 (2,6)	NA	3 (1)	149 (48,1), z toho TBC 86 (27,7)	5 (1,6)	19 (6,2)	54 (17,4)
Bektas 2024 (2000-2021)	174	2 (1,1)	8 (4,6)	NA	1 (0,6)	NA	NA	FMF 137 (78,7) + DADA2, TRAPS, Behcet 4 (2,4)	13 (7,5)

Vysvětlivky: IBD – nespecifické střevní záněty, AID – autoinflamatorní onemocnění, TBC – tuberkulóza, FMF – Familiární středomořská horečka, DADA2 – Deficit adenosindeaminázy 2, TRAPS - Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, Behcet – Behcetova choroba, NA - neuvedeno

6.1.1 Změny etiologie AA amyloidózy v průběhu let ve světě, porovnání s ČR

Změnu v zastoupení etiologie AA amyloidózy v průběhu času jsou popsány ve dvou publikacích (Khellaf, G. et al. 2022; Lane, T. et al. 2017a). V obou byly výsledky původu amyloidóz rozděleny do několika časových období (od devadesátých let minulého století do roku 2014), která jsou mezi sebou porovnávána. Studované období v ČR bylo rozděleno na dvě periody (2004-2012 a 2013-2020). Incidence AA amyloidózy v ČR v letech 2004-2012 činila 1,18 %, v druhé periodě pak 0,9 %. V porovnání s výsledky práce Khellafa z roku 2022 se jednalo o výrazně menší podíl AA amyloidóz v ČR oproti Alžírsku (3,73 % v období 2005-2014). Rozdíl je možné vysvětlit zastoupením pacientů s tuberkulózou, kteří tvořili signifikantní podíl pacientů s AA amyloidózou. Tuberkulóza zde v obou sledovaných periodách obsadila první místo kauzálního onemocnění, přestože je patrný její pokles v průběhu let. Souhlasně s ostatními zeměmi západního světa však v ČR došlo k poklesu incidence AA amyloidózy z důvodu nižšího výskytu a odpovídající léčby chronických infekcí a včasné a zlepšující se cílené terapie autoimunitních onemocnění (Papa, R. and Lachmann, H. J. 2018). Na rozdíl od vlastní kohorty (pokles o 2,4 % a 3,9 %) byl Khellafem popsán nárůst v podílu pacientů s AID (o 11,3 %) a neoplazmiemi (o 2,8 %). Nárůst je vysvětlován novými diagnostickými možnostmi v oblasti genetické analýzy (AID onemocnění) a lepšími zobrazovacími možnostmi i dostupností biochemických tumorových markerů (neoplazie). Souhlasně s alžírskou publikací nebyla změna v zastoupení chronických zánětlivých onemocnění signifikantní (Khellaf nárůst o 3,5 %, populace ČR pokles o 0,6 %). U obou kohort došlo k poklesu neobjasněných případů (Khellaf o 8 %, ČR o 5,4 %). (Khellaf, G. et al. 2022) V práci Lane z roku 2017 byl naproti tomu popisován nárůst neobjasněných případů AA amyloidózy (z 10 na 27 %) (Lane, T. et al. 2017a). Na rozdíl od anglické kohorty pacientů nebyl v České republice prokázán žádný případ sekundární amyloidózy při chronických infekcích z důvodu intravenózního užívání drog (Lane, T. et al. 2017a). Při rozdělení kohorty pacientů ČR (n=115) do dvou period však vzhledem k rozdělení pacientů (64 pacientů z let 2004-2012 a 51 pacienta z periody 2013-2020) na dílčí diagnózy nelze vyloučit v rámci stanovených závěrů chybu malých čísel. Zastoupení kauzálních diagnóz při AA amyloidóze v období 2004-2012 a 2012-2020 s ohledem na bioptující pracoviště je uvedeno v Tabulce 26.

Tabulka 26 Zastoupení kauzálních diagnóz při AA amyloidóze v období 2004-2012 a 2012-2020, rozděleno na pracoviště VFN a všechna biopující pracoviště v celé ČR

Primární diagnóza AA amyloidózy	VFN (2004-2012), n (%)	VFN (2013-2020), n (%)	ČR (2004-2012), n (%)	ČR (2013-2020), n (%)
Revmatoidní artritida	10 (30,3)	11 (39,3)	17 (26,6)	19 (37,3)
Ankylózní spondylitida	4 (12,1)	2 (7,1)	5 (7,8)	2 (3,9)
Ostatní revmatická onemocnění	2 (6,1)	1 (3,6)	2 (3,1)	1 (2)
IBD	3 (9,1)	3 (10,7)	9 (14,1)	4 (7,8)
Chronické infekce	6 (18,2)	0	8 (12,5)	4 (7,8)
Neoplazie	1 (3)	1 (3,6)	5 (7,8)	2 (3,9)
Familiární amyloidóza	-	2 (7,1)	1 (1,6)	2 (3,9)
Cystická fibróza	-	-	-	1 (2)
CVID	-	1 (3,6)	-	1 (2)
AID	3 (9,1)	2 (7,1)	4 (6,3)	2 (3,9)
Nejasný původ	4 (12,1)	5 (17,9)	11 (17,2)	6 (11,8)
Data nenalezena	-	-	2 (3,1)	7 (13,7)
Celkem	33 (100)	28 (100)	64 (100)	51 (100)

Vysvětlivky: IBD – nespecifický střevní zánět, CVID – běžný variabilní imunodeficit, AID – autoinflamatorní onemocnění, VFN – Všeobecná fakultní nemocnice, ČR – Česká republika

6.1.2 Změny etiologie AA amyloidózy v průběhu let v rámci jednoho pracoviště

Bližší pohled na změnu populace pacientů s AA amyloidózou v průběhu let bylo dosaženo srovnáním vlastních výsledků s dřívější publikací pracoviště VFN (Potysova, Z. et al. 2009). Podobnou metodikou jako v naší práci byla získána data o 46 pacientech s AA amyloidózou biopovaných ve VFN v letech 1995-2006. Průměrný věk při biopsii byl téměř totožný (58,4 v našem souboru vs 59 let v kohortě Potyšové). Hodnoty proteinurie při biopsii nevykazovaly větší rozdíly – 6 (SD 5,6) v našem souboru vs 6,7 (SD 5,5) g/24 h v kohortě Potyšové. Hladina CRP byla vyšší u historické kohorty, 47,6 (SD 12,5) vs 28,5 (SD 23,5) mg/l, stejně jako hodnota kreatininu 230 (SD 270) vs 173,5 (SD 123,6) μ mol/l. (Potysova, Z. et al. 2009). Situaci lze vysvětlit časnou indikací renální biopsie, kdy nedochází k odkladu výkonu, a tím oddálení diagnózy a zahájení adekvátní léčby.

Zastoupení chronických zánětlivých imunitních onemocnění bylo v publikaci Potyšové nepatrně nižší (55,5 % vs 58,9 %), zastoupení chronických infekcí bylo naopak v dřívější publikaci vyšší (19,5 % vs 9,8 %). V kategorii neoplázií i autoinflamatorních onemocnění došlo k nárůstu jejich procentuálního zastoupení v rámci primárních příčin AA amyloidózy. (Potysova, Z. et al. 2009). Tabulka 27 a 28 udává zastoupení primárních příčin AA amyloidózy a základní charakteristiky pacientů pracoviště VFN v průběhu času.

Tabulka 27 Zastoupení primární příčin AA amyloidózy pacientů pracoviště VFN v průběhu času

	Potyšová 2009 (1995-2006)	Vlastní výsledky VFN (2004-2020)
Počet pacientů, n	46	61
Muži, n (%)	21 (45,7)	33 (54,1)
Průměrný věk při biopsii, roky	59 (NA)	58,4 (13,4)
CRP, mg/l	47,6 (SD 12,5)	28,5 (SD 23,5)
SAA, mg/l	NA	80 (SD 82,9)
Kreatinin, μmol/l	230 (SD 270)	173,5 (SD 123,6)
Albumin, g/l	24,8 (SD 8,5)	23 (SD 9,2)
PU, g/24 h	6,7 (SD 5,5)	6 (SD 5,6)

Vysvětlivky: CRP – C-reaktivní protein, SAA – sérový amyloid A, PU – proteinurie,
NA – neuvedeno, VFN – Všeobecná fakultní nemocnice

Tabulka 28 Základní charakteristiky pacientů s AA amyloidózou pracoviště VFN v průběhu času

	Potyšová 2009 (1995-2006)	Vlastní výsledky VFN (2004-2020)
Počet pacientů, n	46	61
Revmatoidní artritida, n (%)	18 (39)	21 (34,4)
Ankylozující spondylitida, n (%)	3 (6)	6 (9,8)
Ostatní revmatická onemocnění, n (%)	3 (6)	3 (4,9)
IBD, n (%)	2 (4)	6 (9,8)
Chronické infekce, n (%)	9 (19,5)	6 (9,8)
Neoplazie, n (%)	0 (0)	2 (3,3)
AID, n (%)	1 (2)	5 (8,2)
Primární příčina neobjasněna, n (%)	6 (13)	9 (14,8)

*součet procentuálního zastoupení jednotlivých diagnóz není roven 100, neboť se pro přehlednost nejedná o úplný výčet, ale pouze o vybrané shodně pojaté diagnózy

Vysvětlivky: IBD – nespecifické střevní záněty; AID – autoinflamatorní onemocnění, VFN – Všeobecná fakultní nemocnice

6.1.3 Pacienti s AA amyloidózou při autoinflamatorním onemocnění ve studované kohortě

Autoinflamatorní onemocnění bylo ve studované kohortě pacientů potvrzeno u 6 pacientů (5,2 %). Významné podezření na AID bylo vysloveno u čtyř dalších pacientů. U žádného z nich však nemohlo být AID potvrzeno (kapitola 5.1.1.1.2). V případě pozitivních nálezů by bylo zastoupení pacientů ve studované kohortě navýšeno na 8,7 %. Ani v původní hypotéze nebylo předběžně kalkulováno s vysokými počty odhalených pacientů, neboť AID jsou (především pak monogenně dědičné syndromy) charakterizována jako vzácná onemocnění, která jsou dle WHO definována postižením 1 z 2000 osob a méně. U 50 % jedinců byla diagnóza AID stanovena až po průkazu AA amyloidózy, což potvrzuje vymezenou hypotézu 1.

Typickým příkladem naplnění hypotézy 1 byl pacient s potvrzeným Muckle-Wellsovým syndromem (dle rodokmenu II/1, Obrázek 3, str. 78), díky kterému byla usnadněna diagnostika dalších členů rodiny. Celkově bylo odhaleno 11 rodinných příslušníků s tímto onemocněním. Na základě stanovené diagnózy, klinických a laboratorních projevů byla zahájena cílená léčba blokátorem IL-1 u devíti členů rodiny. AA amyloidóza se u žádného dalšího člena rodiny dosud nemanifestovala, u pacientů na léčbě blokátorem IL-1 je při setrvalé nízké hladině SAA toto riziko do budoucnosti malé. Kvalita života všech členů rodiny na léčbě

byla po jejím zahájení zcela zásadně zlepšena. Pacient II/1 v letošním roce již o devět let přežil svou matku. Pacientovi III/8 a jeho partnerce bylo před plánovanou koncepcí poskytnuto genetické poradenství, jehož rady se rozhodl pár nevyužít. Vloha pro kryopyrinopatii byla u obou synů zděděna, u obou byla zahájena léčba ve věku 8 a 4 roky. Všemi léčenými jedinci bylo shodně uvedeno, že počáteční nedůvěra v diagnostiku a léčbu byla významně podpořena někdy i desetiletými soužití s fenotypem onemocnění a opakovaně bezúspěšnou léčbou. Rychlý efekt blokátoru IL-1 u prvních zaléčených jedinců byl spouštěcím mechanismem spolupráce s centrem KPDPM i pro ostatní členy rodiny.

Částečně limitující skutečností při hodnocení primárních diagnóz pacientů s AA amyloidózou byla špatná dostupnost anamnestických dat pacientů bioptovaných mimo VFN. Bioptující/ošetřující nefrologové byli kontaktováni na základě svých preferencí (emailově či telefonicky), nebylo možné samostatné prostudování dokumentace pacientů. Je málo pravděpodobné, že by na základě sdělených charakteristik pacientů s AID nebyli rozpoznáni pacienti s inflamazomopatiemi, neboť fenotyp těchto syndromů bývá typický. Nelze však vyloučit, že při rozrůstajícím se spektru AID na hranici autoinflamatorní/autoimunitní/imunodeficitní etiologie bez jednoduché charakteristiky, nemohl právě takový pacient uniknout. Ve všech případech bylo ověřeno, že nikdo z dalších rodinných příslušníků podobné příznaky nevykazuje. K možné ztrátě hledaných pacientů mohlo dojít v kontextu zemřelých jedinců. Rodina v takovém případě nebyla z etických důvodů kontaktována.

Do budoucna je při rozšiřujícím se povědomí lékařů o autoinflamatorních onemocnění a jejich léčbě předpokládán snižující se trend výskytu hledaných pacientů s amyloidózou. Možnost jejich výskytu v kohortách pacientů s AA amyloidózou však nelze vyloučit. U pacientů s vysloveným podezřením na etiologii AID je důrazně doporučeno vyšetření v ambulanci pro dětské či dospělé pacienty s AID ve VFN a indikace odpovídajícího genetického vyšetření.

6.2 Zastoupení renálního postižení v mezinárodní kohortě pacientů registru EUROFEVER

6.2.1 Pacienti s potvrzenou AA amyloidózou

Soubor pacientů s AID komplikovaným amyloidózou evidovaných v registru EUROFEVER je z pohledu publikované literatury zcela unikátní kohortou. Jedná se o největší soubor jedinců s AID s uniformně reportovanými informacemi u pacientů s různým geografickým, genetickým, etnickým i terapeutickým pozadím. Porovnání získaných dat s publikovanou

literaturou je obtížné, neboť některé studie dokumentují výskyt amyloidózy pouze u konkrétního typu AID, jinde je informace o manifestaci této komplikace pouze blíže nespecifikovanou zmínkou v publikaci jiného zaměření. V souhrnných pracích, které se zabývají amyloidózou jako komplikací AID, nebývá dokumentována řada parametrů nebo se jedná o velmi malé počty zařazených jedinců. Žádná z publikovaných prací současně nedokumentuje analyzované parametry v takové šíři jako naše studie. Porovnání pacientů s amyloidózou při FMF je navíc často komplikováno původem pacientů, kteří ve většině případů pocházejí z oblastí s vyšší prevalencí FMF, která je s daty celoevropského registru obtížně porovnatelná. Pacienti s manifestací amyloidózy v dětském věku nejsou, vyjma jedné publikace s FMF (Bekis Bozkurt, H.et al. 2023), nikde samostatně analyzováni.

Při porovnání analyzované kohorty pacientů EUROFEVER (57 pacientů s amyloidózou při AID) s jedinou podobně koncipovanou publikací od Lane et al (24 pacientů) z největšího evropského centra amyloidóz v Londýně byla základní data srovnatelná (Lane, T.et al. 2013). Manifestace amyloidózy v případě registru EUROFEVER byla dokumentována nepatrně později (medián 42 vs 38 let), medián onsetu AID byl podobný (EUROFEVER 6 roků vs 5 let), latence mezi manifestací AID a amyloidózy byla stejná (EUROFEVER 22,9 vs 23 let) (Lane, T.et al. 2013).

Největší skupinou pacientů evidovanou v registru byli pacienti s diagnózou FMF. Prevalence amyloidózy u této diagnózy v publikované literatuře významně kolísá a je ovlivňována nejen metodikou jednotlivých studií, ale i různými rizikovými faktory. Velmi obtížná je interpretace dat uvedených především tureckými autory, kde je prevalence FMF vyšší než v ostatních evropských státech. Dosud největší kohorta pacientů (n=2838) s FMF dokumentovala přítomnost amyloidózy v 12,9 % případů (Tunca, M.et al. 2005). Průměrné opoždění stanovení diagnózy FMF bylo v kohortě tureckých autorů významně nižší (6,9 let vs 16,3), což podporuje hypotézu větší zkušenosti s prevalentnějším onemocněním v různých částech světa (Tunca, M.et al. 2005). Podstatně nižší prevalence amyloidózy mezi pacienty s FMF (n=1929) (1,2 %), zdánlivě srovnatelná s našimi výsledky (1 %), byla dokumentována Bozkurtem et al. Studie však popisovala pouze pediatrické pacienty, a je tedy ke srovnání nevhodná (Bekis Bozkurt, H.et al. 2023). Bektas et al udává ve své kohortě 137 tureckých pacientů podobný medián věku manifestace FMF jako námi získaná data (7 vs 8 let), medián věku manifestace amyloidózy je také podobný (EUROFEVER 32 vs 29 let). Průměrná latence mezi manifestací FMF a amyloidózy je však v kohortě pacientů EUROFEVER dvakrát kratší než mezi pacienty sledovanými Bektasem. Lze polemizovat o zkušenostech, které má země s vyšší prevalencí FMF s její terapií, které se mohou projevit na delším trvání onemocnění bez

komplikace amyloidózou (Bektas, M.et al. 2024). Kohorta pacientů s amyloidózou při FMF reportovaná na základě dat německého registru pacientů s AID léčenými blokátory IL-1 je z hlediska etnického a geografického pozadí s našimi analyzovanými daty podobnější. U 22 pacientů s FMF došlo k manifestaci amyloidózy. Průměrný věk manifestace AID, amyloidózy i časová prodleva manifestace AID a amyloidózy byly v německém registru delší (17,3 vs 12,2; 45,6 vs 31,5; 28,3 vs 18,2 let) (Blank, N. et al. 2015). Medián manifestace amyloidózy v souboru londýnského centra amyloidóz byl vyšší (41 vs 32) než v námi dokumentované kohortě, což může opět naznačovat vyšší zkušenost s managementem pacientů s komplikovaným AID, kteří se v tomto centru koncentrují (Lane, T.et al. 2013).

Výskyt amyloidózy u pacientů s CAPS je dokumentován v dříve publikované práci, která podobně využívala zdrojovou dokumentaci registru EUROFEVER. Amyloidóza byla mezi 136 evidovanými pacienty s CAPS zaznamenána ve 4 % případů (n=5). Námi zjištěné zastoupení (2,5 %) se zdá být vzhledem k vyššímu počtu evidovaných pacientů s CAPS (n=316) přesnější. Onset CAPS byl touto prací dokumentován významně dříve než v našem případě (0,8 vs 9,1 let), stejně jako stanovení diagnózy CAPS (15 vs 36,3 let). Tato data však nelze jednoduše porovnat, neboť v případě dřívější publikace se jedná o statistické vyhodnocení dat všech pacientů s CAPS, naše statistické závěry hodnotí pouze pacienty s AA amyloidózou, a vyšší věk při stanovení základní diagnózy může být tedy jedním z rizikových faktorů vzniku amyloidózy. Jiné údaje o manifestaci amyloidózy nebyly v původní práci k dispozici (Levy, R.et al. 2015). Rodrigues et al popisuje situaci 86 pacientů s CAPS komplikovaných amyloidózou na základě dat vlastních pacientů. Medián věku manifestace AID byl v této kohortě nepatrně nižší (8,5 vs 11). K manifestaci amyloidózy docházelo dříve než v naší kohortě (medián věku 37 vs 51) (Rodrigues, F.et al. 2022). Časnější onset amyloidózy byl dokumentován i mezi 6 pacienty popisovanými Lane et al z londýnského pracoviště (31 vs 51) (Lane, T.et al. 2013).

Výskyt amyloidózy u pacientů s TRAPS je dokumentován v dříve publikované práci Lachmann et al, která také využívala zdrojovou dokumentaci registru EUROFEVER. Amyloidóza byla mezi 158 pacienty s TRAPS dokumentována v 10 % případů (n=16). Vzhledem k navýšení počtu evidovaných pacientů (n=289) s TRAPS se předpokládá námi zjištěná hodnota 6,9 % zastoupení amyloidózy v této kohortě pacientů jako přesnější. V původní kohortě pacientů byla data mediánu věku při manifestaci TRAPS, mediánu věku stanovení diagnózy TRAPS i opoždění stanovení diagnózy nižší než nyní (4,3 vs 5,4; 25,9 vs 37,6; 10,3 vs 29,5 let), což může být opět odůvodněno hodnocením všech pacientů s TRAPS v původní práci v kontrastu s analýzou dat samotných pacientů s amyloidózou při TRAPS

(Lachmann, H. J. et al. 2014). Delaleu et al ve své práci sdílel charakteristiky 41 pacientů s CAPS komplikovaným amyloidózou za roky 2000-2020. V kohortě byly uvedeny údaje o vlastních pacientech i pacientech z široké literární rešerše. Medián věku onsetu TRAPS i potvrzení amyloidózy byl srovnatelný (Delaleu vs EUROFEVER; 5 vs 5,4; 40 vs 42 let), medián časové prodlevy mezi manifestací AID a amyloidózy byl mezi pacienty EUROFEVER delší (36 vs 30 let) (Delaleu, J. et al. 2021). Podobný medián onsetu amyloidózy byl dokumentován i mezi 12 pacienty popisovanými londýnským pracovištěm (41 vs 42 let) (Lane, T. et al. 2013).

Na základě publikovaných dat byla původně uváděná prevalence amyloidózy při MKD (3 %) (Bilginer, Y. et al. 2011) navýšena na 6 % (Rodrigues, F. et al. 2020). Námi zjištěné 1,8% zastoupení amyloidózy v kohortě pacientů s MKD je v porovnání s dřívější analýzou registru EUROFEVER nižší (1,8 vs 4,3 %), v průběhu let došlo k zdvojnásobení počtu zadaných pacientů (114 vs 227), a tedy současná situace spíše dokumentuje reálnou situaci (Ter Haar, N. M. et al. 2016). Rodrigues et al ve své práci založené na literární rešerši pacientů s MKD komplikovaným amyloidózou popisuje 20 pacientů, u kterých došlo k manifestaci amyloidózy s mediánem 26,5 roku v porovnání s 6 lety u pacientů v registru EUROFEVER (Rodrigues, F. et al. 2020). Vzhledem k velmi malému počtu pacientů s dostupnými daty v registru i rozeslaném dotazníku ohledně manifestace amyloidózy nejsou závěry z tohoto rozdílu relevantní. Podobný medián onsetu amyloidózy jako v případě studie Rodriguese byl naopak dokumentován i mezi 4 pacienty popisovanými londýnským pracovištěm (25 let) (Lane, T. et al. 2013).

6.2.2 Pacienti s proteinurií/mikroalbuminurií

Nález proteinurie/mikroalbuminurie u pacientů s AID je z hlediska jejich další monitorace i léčby významným milníkem. Mezi vybranými 231 pacienty (3,5 % pacientů z registru EUROFEVER) s perzistující nebo recentně evidovanou abnormální hodnotou proteinurie nebo mikroalbuminurie byla nejčastější primární diagnózou FMF (32,9 %). Dle desetileté retrospektivní studie se jedná o typ onemocnění, u kterého může mít přítomnost denní proteinurie vyšší než 0,5g/24 h až ve 40 % případů jiný než amyloidogenní původ (Kukuy, O. et al. 2013). Histopatologicky byly literárně dokumentovány změny při fokálně-segmentální glomerulonefritidě, mesangiálně proliferativní glomerulonefritidě či minimálních glomerulárních změnách. Ve všech případech byl fenotyp pacientů mírnější, proteinurie byla dokumentována nižší než 3,5 g/24 h a u pacientů nebyla přítomna hypertenze. (Kukuy, O. et al. 2013). IgA vaskulitida byla jinými autory popsána mezi tureckými a izraelskými pacienty s FMF ve 2,7-7 % případů, polyarteritis nodosa like vaskulitida byla dokumentována v

0,9-1,4 % (Abbara, S. et al. 2019). Podobně u pacientů s MKD byla renální biopsií objektivizována membranoproliferativní či srpková glomerulonefritida (Nevyjel, M. et al. 2007; Tsimaratos, M. et al. 1999). U nejtěžšího fenotypu CAPS – CINCA byla dokumentována pauci-imunní srpková glomerulonefritida s difúzní extrakapilární nekrózou a vaskulitidou (Ebrahimi-Fakhari, D. et al. 2010). V případě TRAPS byl dokumentován pouze jediný případ výskytu renální vaskulitidy (IgA vaskulitida) (Balci, S. et al. 2020). Z nálezu samotné proteinurie tedy nelze v případě AID usuzovat rovnou na komplikaci AA amyloidózou.

Významný podíl pacientů s proteinurií/mikroalbuminurií byl tvořen pacienty s nehereditárními typy AID (uAID, SURF). Ve finálním součtu bylo zastoupení pacientů této skupiny blíže nedefinovaných AID 27,7 %. V kontextu počtu zadaných pacientů v registru dle jednotlivých diagnóz se jednalo dokonce o nejvyšší zastoupení (uAID 15,5 %, SURF 6,1 %). Pacienti s PFAPA syndromem byli zastoupeni pouze minoritně (0,7 %). Uvedené skutečnosti upozorňují na důležitost monitorace močových nálezů i renálních parametrů navzdory zjištěné nízké manifestaci amyloidózy u těchto syndromů (1 pacient s uAID).

Dodatečný nález pacienta s amyloidózou při CANDLE syndromu v kohortě pacientů s reportovanou abnormální hodnotou proteinurie/mikroalbuminurie potvrzuje stanovenou hypotézu, že v této kohortě pacientů mohou být objeveny ještě další případy s amyloidózou při AID dosud nedokumentované v registru EUROFEVER.

6.3 Genetická analýza u pacientů s podezřením na autoinflamatorní onemocnění

Genetické vyšetření je, po vyjádření podezření na AID na základě fenotypu pacienta, klíčovým nástrojem průkazu těchto onemocnění. Úspěšnost diagnostiky se odvíjí od správné indikace vyšetření včetně jeho konkrétního typu (Sangerova analýza, vyšetření pomocí NGS – panel genů, klinický exom, celoxomové sekvenování – WES, celogenomové sekvenování - WGS), která je závislá především na expertíze indikujícího lékaře. Pacienti by proto měli být směřováni do center excellence, která mají zkušenosti s péčí o pacienty s AID a současně mají k dispozici různé vyšetřovací možnosti včetně genetické analýzy a přeshraniční spolupráce.

Ve vyšetřeném souboru pacientů (n=186) byl jednoznačně pozitivní výsledek analýzy panelu autoinflamatorních genů přítomen ve 5,4 %. Procento objasněných případů ovlivnila indikace analýzy u pacientů s podezřením na syndrom SURF, u kterých byl předpokládán negativní nález, který však byl nezbytný pro splnění klasifikačních kritérií této nově popsané klinické jednotky. Syndromy periodické horečky byly diagnostikovány u 6 z 10 objasněných stavů. Tento fakt by mohl naznačovat, že vzhledem k šíři AID je spektrum onemocnění

diagnostikovatelných panelem nedostatečné. Ostatní podkategorie AID nemají tak jednoznačný fenotyp jako syndromy periodických horeček, aby mohla být jejich diagnostika založena na Sangerově analýze jednotlivých genů či vyšetřením panelu s nízkým počtem genů. Výhodou by u těchto pacientů bylo vyšetření klinického exomu či celoexomu. Pacienti s jednoznačným fenotypem syndromů periodických horeček byli po celou dobu vyšetřováni přímou analýzou jednotlivých genů Sangerovou metodou, do výše uvedeného hodnocení nebyli započítáni. Nízký procentuální podíl informativních výsledků panelu není tedy odrazem úspěšnosti genetické diagnostiky jako celku.

Možný vliv nalezené genové varianty na fenotyp pacienta byl zjištěn v 10,8 % případů. Jednalo se především o výskyt jedné patogenní mutace v genu pro FMF, jejíž dědičnost je typicky autozomálně recesivní, ale někdy se projevuje pseudodominantně. Současné nelze, vzhledem k funkci genu MEFV (ale i NLRP7, NLRP12 či MVK) v inflamazomu, vyloučit přídatný efekt na fenotypu pacienta s recidivujícími febrilními stavy autoinflamatorní etiologie.

Limitací vyšetření panelu byl způsob zpracování materiálu a dat, díky kterému nebylo možné dodatečné vyšetření jiného genu/genů jako je tomu například při indikaci klinického exomu. S odstupem času po zavedení vyšetřování panelu genů AID metodou NGS byla mezi další limitace této analýzy přidána i neaktuálnost seznamu genů, neboť v průběhu let se kategorie AID velmi významně rozrostla. Skutečnost, že při negativním výsledku panelu nelze vyloučit jiné syndromy AID, jejichž geny nebyly do panelu vybrány, nabyla na ještě větším významu. Obtížná interpretace výsledků v kontextu nejasných nálezů nových genů zůstává problémem i nadále, a to po celém světě. Vzhledem k popsaným syndromům zahrnujícím možnou složku autoinflamatorní, imunodeficitní či autoimunitní se jeví být vyšetření panelu AID genů nedostatečné, neboť nelze vyloučit nutnost dalších genetických analýz v ostatních zmíněných oblastech. Nepřehlednost celé situace je umocněna vyšetřením různého spektra panelů na jednotlivých pracovištích po celé republice. Byly zahájeny diskuze o systematickém genetickém vyšetřování těchto pacientů napříč specializacemi. Do té doby byl z výše popsaných důvodů v roce 2024 aktualizován a rozšířen seznam vyšetřovaných genů v panelu AID (z 89 na 186 genů, Příloha 16) a v indikovaných případech rozšířena možnost vyšetření klinického exomu jinou genetickou laboratoří VFN.

Nezanedbatelný podíl pacientů (14,5 %), jejichž výsledek analýzy panelu byl po diskuzi s kliniky přehodnocen, umocňuje důležitost spolupráce různých specialistů při interpretaci výsledků vyšetření. Výhodou by se do budoucna jevílo zavedení pravidelných setkání ošetřujících lékařů pacientů s AID a genetiků, na kterých by bylo možné diskutovat indikace různých genetických analýz. Na základě rozboru pacientova stavu a vysloveného podezření na

bližší kategorii onemocnění by bylo dále rozhodnuto o nejvhodnějším způsobu genetického vyšetření a následně by mohly být diskutovány interpretace zjištěných variant. Ideálním stavem by bylo vybudování laboratorního zázemí s týmem odborníků, který by se věnoval pouze problematice AID, což by umožnilo hlubší studium AID na všech úrovních.

Neinformativní výsledky panelu při přetrvávajícím podezření na AID je vždy nutné přehodnotit ve světle nově popsanych syndromů a případně indikovat hlubší genetickou analýzu. Výtěžnost genetických indikací by mohla být navýšena i získáním zkušeností studentky při studijním pobytu v genetické laboratoři jednoho z největších evropských center specializujících se na AID, Istituto Giannina Gaslini v Janově v Itálii.

6.4 Imunologický screening zánětlivých mediátorů u pacientů s autoinflamatorním onemocněním

Analýza malé skupiny pacientů s monogenními syndromy periodických horeček poukazuje na důležitost nových biomarkerů, pomocí kterých by mohli být odlišeni pacienti s autoinflamatorním onemocněním v klidové fázi od jedinců s recidivujícími/častými febriliemi dosud nejasné etiologie v afebrilním stavu. Vzhledem k nedostatečnému množství vzorků pacientů s AID při jejich febrilní epizodě nebylo provedeno porovnání hodnot cytokinů u pacientů s AID při febrilní atace a pacientů s infekčním onemocněním při horečce, což je v klinické praxi lékařů neméně důležité. Toto srovnání bylo provedeno u pacientů s nehereditárními periodickými horečkami a je součástí připravovaného sdělení. Přestože AID patří mezi vzácná onemocnění, podařilo se nám v projektu vyšetřit významný vzorek pacientů. Statistická interpretace je však v kontextu velikosti kohorty obtížná. Za účelem získání reprezentativnějších údajů je důležité pokračovat i nadále ve sběru dalších vzorků, rozšířit analyzované kohorty (včetně vzorků z febrilních epizod pacientů s AID) a provést další vyhodnocení. Analýza pacientů s monogenními AID společně s analýzou pacientů s nehereditárními syndromy periodických horeček nicméně poskytla vodítka pro stanovení zvolených parametrů k zavedení do rutinního vyšetřování.

Obecně se v průběhu let podařilo rozšířit vyšetřovací schéma pacientů s AID o stanovení cytokinových profilů. Zkušenosti získané v průběhu měření multiplexovou analýzou i běžnými ELISAmi významně rozšířily obzory v možnostech stanovování těchto parametrů se všemi jejich nepředvídatelnými úskalími. Byla také nastavena pravidla, podle kterých jsou pacienti v definovaných stavech onemocnění/léčby analyzováni na tyto imunologické parametry.

6.5 Edukace lékařské komunity o autoinflamatorních onemocněních, snaha o redukci časové prodlevy diagnostiky onemocnění, zlepšení prognózy pacientů

V průběhu uplynulých let byla opakovaně prováděna cílená edukace lékařské obce, která pečuje o pediatrické i dospělé pacienty s možným výskytem AID. V péči o dětské pacienty je povědomí o inflamazomopatiích (typicky syndromech periodické horečky) v diferenciální diagnostice recidivujících febrilních stavů z větší části uspokojivé. V dalších edukačních aktivitách by bylo vhodné zdůraznit význam vyšetření moči při febrilních epizodách na možnou přítomnost mevalonátu, díky kterému je možné u pacienta odlišit dvě nejpodobnější diagnózy inflamazomopatií – PFAPA syndrom a MKD, což je pro dlouhodobý management pacienta zcela zásadní. Detaily o dalších syndromech později popsáných podkategorií AID jako jsou například interferonopatie, relopatie nebo cytoskeletopatie (kapitola 1.3.3) nejsou pro klinickou praxi většiny specialistů či praktických lékařů pro děti a dorost podstatné, do budoucna je nutné soustředit se v edukaci těchto chorob na jejich obecné charakteristiky, které by měly vést lékaře k časnému odesílání pacientů do center AID. Síť specialistů věnujících se problematice AID v dětském věku je v České republice rámcově vytvořena a bude blíže definována a formalizována v projektu Ministerstva zdravotnictví SYPOVO (Návrh systému komplexní sdílené zdravotně-sociální péče o pacienty se vzácnými onemocněními; CZ.03.02.02/00/22_046/0002450), na němž se studentka podílí.

Efekt edukace lékařů pečujících o dospělé pacienty v oblasti AID byl prokázán zvyšujícím se počtem pacientů indikovaných ke specializovanému vyšetření v nově zbudovaných ambulancích. Situace v České republice stran péče o tyto pacienty není však, vzhledem k absenci dospělých center, dosud uspokojivá. Je nanejvýš vhodné provádět intenzivní edukaci dospělých specialistů s cílem zvýšit jejich zájem o tuto problematiku a umožnit vznik dospělých center, která se budou o tyto pacienty individuálně či ve sdílené péči s KPDPM, která je současně ERN centrem pro AID v ČR, starat. Definice center, způsob sdílené péče i další management dospělých pacientů s AID je rovněž charakterizován ve výše zmíněném projektu SYPOVO.

Edukace lékařů je samozřejmou náplní práce i do budoucna, neboť stále přibývají další syndromy AID s novými klinickými manifestacemi, objevují se nové možnosti jejich léčby a v neposlední řadě dochází ke generační ale i jiné obměně praktikujících lékařů o tyto pacienty.

6.6 Ambulance pro dospělé pacienty s autoinflamatorním onemocněním ve VFN

Postupným zvyšováním povědomí lékařů pečujících o dospělé pacienty v problematice AID došlo k navýšení počtů indikovaných pacientů k vyšetření v ambulanci VFN, které vyústilo v založení dvou typů společných ambulančí.

Nejčastějšími specialisty indikujícími vyšetření v ambulanci AID byli očekávaně revmatologové a imunologové (celkem 30,8 %). Jako překvapivý a současně pozitivní se ukázal být podíl indikujících praktických lékařů (3,4 %), který může být prvním střípkem úspěšného pronikání povědomí o AID i mezi lékaře dospělé medicíny (bez další specializace), kteří tuto kategorii onemocnění zprvu zcela odmítali a ponechávali pouze lékařům pečujícím o dětské pacienty. Skutečnost, že 3,4 % pacientů byla do ambulance objednána na základě vlastní žádosti, dokumentuje trend, při kterém si pacient se vzácnou diagnózou často možnou kategorii onemocnění/diagnózu vyhledá a studuje sám pomocí vlastních zdrojů, a přebírá tak větší zodpovědnost za svoje zdraví, než bylo v minulosti zvykem.

7 Závěr

V úvodní části práce byly vyhodnoceny příčiny AA amyloidózy u 115 pacientů, kteří byli identifikováni v letech 2004-2020 na základě podkladů Registru renálních biopsií ČR. Nerozpoznané, neléčené či terapeuticky rezistentní AID, které bylo příčinou vzniku amyloidózy, bylo prokázáno u 6 pacientů (5,2 %). Diagnóza AID byla lékařům před bioptickým průkazem renální amyloidózy známá pouze v polovině případů. Diagnostikou kryopyrinopatie jednoho pacienta byla umožněna identifikace dalších deseti členů rodiny se stejným onemocněním. U většiny členů rodiny byla zahájena cílená léčba, která umožnila vymizení klinických i laboratorních známek onemocnění a zlepšila jejich prognózu. Na základě výsledků první části práce byla ověřena hypotéza 1.

Amyloidóza byla v mezinárodní kohortě registru pacientů s AID reportována původně u 56 pacientů. Dodatečným průzkumem dat pacientů s evidovanou abnormální hladinou proteinurie či mikroalbuminurie byl nalezen jeden další pacient. Tato skutečnost potvrdila domněnku o možné existenci dalších pacientů s AA amyloidózou ve skupině jedinců s abnormálními močovými nálezy, u kterých nebyla v delším časovém odstupu zapsána jejich další kontrola do registru. Zjištěná prevalence FMF, TRAPS a CAPS byla v rozmezí publikovaných dat. Nižší prevalence byla dokumentována v případě MKD. U ostatních syndromů nejsou vzhledem ke kazuistickým sdělením výskytu této komplikace dostatečná data k porovnání. V analyzované kohortě byla potvrzena manifestace amyloidózy v dětském věku u 8/40 pacientů. Amyloidóza byla diagnostikována u šesti pediatrických pacientů s FMF a dvou pacientek s MKD.

Zlepšení diagnostiky AID je díky následné možnosti časného zahájení cílené léčby onemocnění základním předpokladem snížení rizika vzniku amyloidózy. Dalším výsledkem práce bylo proto zavedení vyšetření panelu genů pro autoinflamatorní onemocnění metodou NGS. Benefitem zvoleného způsobu vyšetřování byla současná analýza 89 genů obohacená o možnou identifikaci změn genetické informace ve větším detailu než při analýze Sangerovou metodou. Vyšetření bylo v období 2018-2023 indikováno u 186 pacientů. U 10 pacientů byla potvrzena kauzální diagnóza, u dalších 20 pacientů nebylo možné vyloučit podíl nalezených změn genetické informace na fenotypu pacienta. V roce 2024 byl vyšetřovaný panel, na základě nových poznatků v oblasti AID, aktualizován a rozšířen na 186 vyšetřovaných genů. Seznam diagnostických možností byl navýšen o vyšetření klinického exomu, v kontextu aktuálních mezinárodních zkušeností bylo častěji indikováno celoexomové vyšetření.

Pečlivá monitorace známek zánětu (i subklinického) u pacientů s AID je klíčem k časnému odhalení rizika vzniku amyloidózy i nedostatečného efektu zavedené léčby, které nemusí být z běžně stanovovaných parametrů zánětu zřejmé. Zavedení imunologického screeningu zánětlivých mediátorů (cytokiny, chemokiny) bylo v práci uskutečněno na experimentální úrovni. Díky absenci referenčních mezí jednotlivých mediátorů bylo nutné před proces implementace rutinního vyšetřování těchto parametrů pracovištěm zařadit další analýzy nejen pacientů s AID, ale i zdravých kontrol a pacientů s potvrzeným infekčním onemocněním a výsledky řádně statisticky vyhodnotit. Dynamika zánětlivých mediátorů u pacientů s amyloidózou při AID nebyla v práci ověřena z důvodu spektra odpovídajících pacientů a limitací preanalytické fáze vyšetření, analýza byla rozšířena na pacienty s monogenními syndromy periodických horeček. Zhodnocením výsledků byl vybrán IL-18, CXCL9, CXCL10 a S100A8/A9 k implementaci do rutinního vyšetřování.

Cílenou edukací lékařů různých specializací po celé České republice bylo dosaženo navýšení povědomí o této relativně mladé kategorii onemocnění, což bylo dokumentováno zvýšením počtu referovaných pacientů. Významná změna v přijetí etiologie AID do diferenciální diagnostiky odpovídajících stavů byla zaznamenána především u lékařů pečujících o dospělé pacienty, kde byla problematika AID z počátku často opomíjena. Vznik ambulancí pro dospělé pacienty s podezřením na AID byl zapříčiněn především touto skutečností. Zlepšení prognózy i kvality života pacientů s AID je jedním z klíčových bodů péče o tyto pacienty a všechny dílčí aktivity dizertační práce k tomuto cíli významnou mírou přispěly.

8 Stručné shrnutí

Dizertační práce poskytuje komplexní pohled na problematiku AA amyloidózy jako chronické komplikace autoinflamatorních onemocnění. AA amyloidóza při autoinflamatorním onemocnění byla posuzována v kontextu národní i mezinárodní situace. Součástí práce bylo zavedení nových diagnostických možností pacientů s podezřením na autoinflamatorní onemocnění, které vedlo k rychlejšímu stanovení kauzální diagnózy, časnějšímu zahájení cílené terapie, a tím ke zlepšení prognózy samotných pacientů i jejich dalších rodinných příslušníků s nově potvrzenou diagnózou AID. Zkušenosti s několika způsoby vyšetření a vyhodnocení cytokinového profilu byly základem pro stanovení definitivního seznamu zánětlivých mediátorů plánovaných k rutinnímu vyšetřování na pracovišti, které bude využito jako další parametr pro systematické vyhodnocování rizika vzniku amyloidózy na základě přetrvávající aktivity onemocnění. Edukací lékařské obce bylo dosaženo zvýšení povědomí o problematice AID, které vyústilo v navýšení počtu referovaných dětských i dospělých pacientů na pracoviště a potvrdilo význam nově vzniklých ambulancí pro dospělé pacienty.

9 Použitá literatura

ABBARA, Salam; GRATEAU, Gilles; DUCHARME-BÉNARD, Stéphanie; SAADOUN, David a GEORGIN-LAVIALLE, Sophie, 2019. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 10. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00763>. [cit. 2025-03-03].

ABEDI, A.S.; NAKHJAVANI, J.M. a ETEMADI, J., 2013. Long-Term Outcome of Renal Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever Amyloidosis: A Single-Center Experience. Online. *Transplantation Proceedings*. Roč. 45, č. 10, s. 3502-3504. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.09.021>. [cit. 2025-03-03].

ABOUELASRAR SALAMA, Sara; GOUWY, Mieke; VAN DAMME, Jo a STRUYF, Sofie, 2023. Acute-serum amyloid A and A-SAA-derived peptides as formyl peptide receptor (FPR) 2 ligands. Online. *Frontiers in Endocrinology*. Roč. 14. ISSN 1664-2392. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1119227>. [cit. 2025-03-03].

AESCHLIMANN, Florence A a LAXER, Ronald M, 2019. Response to: 'A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-κB-mediated autoinflammatory disease' by Aeschlimann et al. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 78, č. 5. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213359>. [cit. 2025-03-03].

AGUIRRE, María Adela; BOIETTI, Bruno Rafael; NUCIFORA, Elsa; SORROCHE, Patricia Beatriz; GONZÁLEZ BERNALDO DE QUIRÓS, Fernán et al., 2016. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. Online. *Amyloid*. Roč. 23, č. 3, s. 184-187. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>. [cit. 2025-03-03].

AHBAP, Elbis; KARA, Ekrem; SAHUTOGLU, Tuncay; BASTURK, Taner; SAKACI, Tamer et al., 2014. Outcome of 121 patients with renal amyloid a amyloidosis. Online. *J Res Med Sci*. Roč. 19, č. 7, s. 644-649. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4214024/>. [cit. 2025-03-03].

AKIYAMA, Masashi, 2020. Autoinflammatory Keratinization Diseases (AiKDs): Expansion of Disorders to Be Included. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 11. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00280>. [cit. 2025-03-03].

AKIYAMA, Masashi, 2024. Diseases categorized as autoinflammatory keratinization diseases (AiKDs), and their pathologies and treatments. Online. *Nagoya J Med Sci*. Roč. 86, č. 1, s. 1-15. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10945231/>. [cit. 2025-03-03].

AKIYAMA, Masashi; TAKEICHI, Takuya; MCGRATH, John A. a SUGIURA, Kazumitsu, 2017. Autoinflammatory keratinization diseases. Online. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Roč. 140, č. 6, s. 1545-1547. ISSN 00916749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.019>. [cit. 2025-03-03].

AKPOLAT, Tekin; AKKOYUNLU, Mustafa; AKPOLAT, Ilkser; DILEK, Melda; ODABAS, Ali Riza et al., 2002. Renal Behçet's disease: A cumulative analysis. Online. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Roč. 31, č. 5, s. 317-337. ISSN 00490172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.31721>. [cit. 2025-03-03].

AKPOLAT, T.; YILMAZ, E.; AKPOLAT, I.; DILEK, M.; KARAGOZ, F. et al., 2002. Amyloidosis in Behçet's disease and familial Mediterranean fever. Online. *Rheumatology*. Roč. 41, č. 5, s. 592-593. ISSN 14602172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.5.592>. [cit. 2025-03-03].

AKPOLAT, Tekin; ÖZKAYA, Ozan a ÖZEN, Seza, 2012. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. Online. *Gene*. Roč. 492, č. 1, s. 285-289. ISSN 03781119. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.012>. [cit. 2025-03-03].

AKSENTIJEVICH, Ivona; GALON, Jérôme; SOARES, Miguel; MANSFIELD, Elizabeth; HULL, Keith et al., 2001. The Tumor-Necrosis-Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: New Mutations in TNFRSF1A, Ancestral Origins, Genotype-Phenotype Studies, and Evidence for Further Genetic Heterogeneity of Periodic

Fevers. Online. *The American Journal of Human Genetics*. Roč. 69, č. 2, s. 301-314. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://doi.org/10.1086/321976>. [cit. 2025-03-03].

AKSENTIJEVICH, Ivona a SCHNAPPAUF, Oskar, 2021. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. Online. *Nature Reviews Rheumatology*. Roč. 17, č. 7, s. 405-425. ISSN 1759-4790. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00614-1>. [cit. 2025-03-03].

ALDEA, Anna; CAMPISTOL, Josep M.; AROSTEGUI, Juan I.; RIUS, Josefa; MASO, Montserrat et al., 2004. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: An unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV associated periodic inflammatory disorder? Online. *American Journal of Medical Genetics Part A*. Roč. 124A, č. 1, s. 67-73. ISSN 1552-4825. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20296>. [cit. 2025-03-03].

ALEHASHEMI, Sara; DASARI, Surendra; DE JESUS, Adriana A.; COWEN, Edward W.; LEE, Chia-Chia Richard et al., 2022. Anakinra-Associated Amyloidosis. Online. *JAMA Dermatology*. Roč. 158, č. 12. ISSN 2168-6068. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.2124>. [cit. 2025-03-03].

ALTIOK, Ozden; SÉGURET, Fabienne a TOUITOU, Isabelle, 2003. MEFV sequence variants and amyloidosis: still an enigmatic question. Online. *Human Mutation*. Roč. 21, č. 1, s. 96-97. ISSN 10597794. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/humu.10137>. [cit. 2025-03-03].

ALTUNOĞLU, Alpaslan; ERTEN, Şükran; CANOZ, Mujdat Batur; YUKSEL, Aydan; CEYLAN, Gulay Gulec et al., 2012. Phenotype 2 Familial Mediterranean Fever: Evaluation of 22 Case Series and Review of the Literature on Phenotype 2 FMF. Online. *Renal Failure*. Roč. 35, č. 2, s. 226-230. ISSN 0886-022X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.745115>. [cit. 2025-03-03].

AN, Jason; MARWAHA, Ashish a LAXER, Ronald M., 2024. Autoinflammatory Diseases: A Review. Online. *The Journal of Rheumatology*. Roč. 51, č. 9, s. 848-861. ISSN 0315-162X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-1209>. [cit. 2025-03-03].

ASAN, Gökmen; DERIN, Mehmet Emin; DOĞAN, Halef Okan; BAYRAM, Meliha; ŞAHİN, Mehtap et al., 2020. Can Calprotectin Show Subclinical Inflammation in Familial Mediterranean Fever Patients? Online. *Journal of Korean Medical Science*. Roč. 35, č. 10. ISSN 1011-8934. Dostupné z: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e63>. [cit. 2025-03-03].

AYAR, Yavuz; ERSOY, Alparslan; OKSUZ, Mustafa Ferhat; OCAKOGLU, Gokhan; VURUSKAN, Berna Aytac et al., 2017. Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients. Online. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. Roč. 57, č. 6, s. 535-544. ISSN 22555021. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.002>. [cit. 2025-03-03].

BABA, Satoshi; MASAGO, Sonomi A.; TAKAHASHI, Toshie; KASAMA, Takeshi; SUGIMURA, Haruhiko et al., 1995. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1 γ : genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. Online. *Human Molecular Genetics*. Roč. 4, č. 6, s. 1083-1087. ISSN 0964-6906. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/hmg/4.6.1083>. [cit. 2025-03-03].

BAGYINSZKY, Eva a AN, Seong Soo A., 2024. Genetic Mutations Associated With TNFAIP3 (A20) Haploinsufficiency and Their Impact on Inflammatory Diseases. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 25, č. 15. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms25158275>. [cit. 2025-03-03].

BAKER, Kelty R. a RICE, Lawrence, 2021. The Amyloidoses: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. Online. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. Roč. 8, č. 3, s. 3-7. ISSN 1947-6108. Dostupné z: <https://doi.org/10.14797/mdeej-8-3-3>. [cit. 2025-03-03].

BALCH, William E.; MORIMOTO, Richard I.; DILLIN, Andrew a KELLY, Jeffery W., 2008. Adapting Proteostasis for Disease Intervention. Online. *Science*. Roč. 319, č. 5865, s. 916-919. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.1141448>. [cit. 2025-03-03].

BALCI, Sibel; KISLA EKINCI, Rabia Miray; MELEK, Engin; ATMIS, Bahriye; BISGIN, Atıl et al., 2020. Phenotypic variability in two patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome

emphasizes a rare manifestation: Immunoglobulin A nephropathy. Online. *European Journal of Medical Genetics*. Roč. 63, č. 4. ISSN 17697212. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103780>. [cit. 2025-03-03].

BALDOVINO, Simone; MOLINER, Antoni Monsterrat; TARUSCIO, Domenica; DAINA, Erica a ROCCATELLO, Dario, 2016. Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. Online. *Isr Med Assoc J*. Roč. 18, č. 6, s. 359-363. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27468531/>. [cit. 2025-03-03].

BATU, Ezgi Deniz; KARADAG, Omer; TASKIRAN, Ekim Zihni; KALYONCU, Umut; AKSENTIJEVICH, Ivona et al., 2015. A Case Series of Adenosine Deaminase 2-deficient Patients Emphasizing Treatment and Genotype-phenotype Correlations. Online. *The Journal of Rheumatology*. Roč. 42, č. 8, s. 1532-1534. ISSN 0315-162X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150024>. [cit. 2025-03-03].

BECK, David B.; FERRADA, Marcela A.; SIKORA, Keith A.; OMBRELLO, Amanda K.; COLLINS, Jason C. et al., 2020. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. Online. *New England Journal of Medicine*. Roč. 383, č. 27, s. 2628-2638. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834>. [cit. 2025-03-03].

BECK, David B.; WERNER, Achim; KASTNER, Daniel L. a AKSENTIJEVICH, Ivona, 2022. Disorders of ubiquitylation: unchained inflammation. Online. *Nature Reviews Rheumatology*. Roč. 18, č. 8, s. 435-447. ISSN 1759-4790. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00778-4>. [cit. 2025-03-03].

BEHCET, H, 1937. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr*. Roč. 105, s. 1152-1157. [cit. 2025-03-03].

BEKIS BOZKURT, Hayrunnisa; YILDIRIM, Sema a ERGÜVEN, Müferet, 2023. Renal involvement, presence of amyloidosis, and genotype-phenotype relationship in pediatric patients with Familial Mediterranean fever: a single center study. Online. *European Journal of Pediatrics*. Roč. 182, č. 4, s. 1911-1919. ISSN 1432-1076. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04855-y>. [cit. 2025-03-03].

BEKTAS, Murat; KOCA, Nevzat; OGUZ, Emin; SARI, Selma; DAGCI, Gizem et al., 2024. Characteristics and course of patients with AA amyloidosis: single centre experience with 174 patients from Turkey. Online. *Rheumatology*. Roč. 63, č. 2, s. 319-328. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead465>. [cit. 2025-03-03].

BEN-CHETRIT, Eldad; GATTORNO, Marco; GUL, Ahmet; KASTNER, Daniel L; LACHMANN, Helen J et al., 2018. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 77, č. 11, s. 1558-1565. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212515>. [cit. 2025-03-03].

BENSON, Merrill D.; BUXBAUM, Joel N.; EISENBERG, David S.; MERLINI, Giampaolo; SARAIVA, Maria J. M. et al., 2020. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Online. *Amyloid*. Roč. 27, č. 4, s. 217-222. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835263>. [cit. 2025-03-03].

BERANOVÁ, Milena a TONAR, Zbyněk, 2002. *Principy a příklady imunohistochemie: Příručka pro studenty*. Dostupné také z: https://www.prf.upol.cz/fileadmin/userdata/PrF/katedry/biochemie/Dokumenty/Materialy_k_vyuce/KBC-IMCH_ihc_hi_res.pdf.

BERTHELOT, Jean-Marie; CORVEC, Stéphane a HAYEM, Gilles, 2018. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and Propionibacterium (Cutibacterium) acnes. Online. *Joint Bone Spine*. Roč. 85, č. 2, s. 171-176. ISSN 1297319X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.04.010>. [cit. 2025-03-03].

BHARATI, Joyita; LAHOUD, Oscar B; JHAVERI, Kenar D a IZZEDINE, Hassan, 2023. AA amyloidosis associated with cancers. Online. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Roč. 38, č. 6, s. 1366-1374. ISSN 0931-0509. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac217>. [cit. 2025-03-03].

BIANCHI, Marco E, 2007. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. Online. *Journal of Leukocyte Biology*. Roč. 81, č. 1, s. 1-5. ISSN 0741-5400. Dostupné z: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>. [cit. 2025-03-03].

BILGINER, Yelda; AKPOLAT, Tekin a OZEN, Seza, 2011. Renal amyloidosis in children. Online. *Pediatric Nephrology*. Roč. 26, č. 8, s. 1215-1227. ISSN 0931-041X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1797-x>. [cit. 2025-03-03].

BLANK, Norbert; HEGENBART, Ute; LOHSE, Peter; BEIMLER, Jörg; RÖCKEN, Christoph et al., 2014. Risk factors for AA amyloidosis in Germany. Online. *Amyloid*. Roč. 22, č. 1, s. 1-7. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.980942>. [cit. 2025-03-03].

BLANK, Norbert; HEGENBART, Ute; DIETRICH, Sascha; BRUNE, Maik; BEIMLER, Jörg et al., 2017. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. Online. *Amyloid*. Roč. 25, č. 1, s. 37-45. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1429391>. [cit. 2025-03-03].

BOLLEÉ, Guillaume; GUERY, Bruno; JOLY, Dominique; SNANOUDJ, Renaud; TERRIER, Benjamin et al., 2008. Presentation and Outcome of Patients with Systemic Amyloidosis Undergoing Dialysis. Online. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Roč. 3, č. 2, s. 375-381. ISSN 1555-9041. Dostupné z: <https://doi.org/10.2215/CJN.02470607>. [cit. 2025-03-03].

BOOTH, David R.; BOOTH, Susanne E.; GILLMORE, Julian D.; HAWKINS, Philip N. a PEPYS, Mark B., 2009. SAA 1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. Online. *Amyloid*. Roč. 5, č. 4, s. 262-265. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/13506129809007299>. [cit. 2025-03-03].

BRAUN-FALCO, Markus a RUZICKA, Thomas, 2011. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. Online. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Roč. 9, č. 3, s. 232-245. ISSN 16100379. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07580.x>. [cit. 2025-03-03].

BREHM, Anja; LIU, Yin; SHEIKH, Afzal; MARRERO, Bernadette; OMOYINMI, Ebun et al., 2016. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. Online. *Journal of Clinical Investigation*. Roč. 126, č. 2, s. 795-795. ISSN 0021-9738. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/JCI86020>. [cit. 2025-03-03].

BRIK, Riva; BUTBUL-AVIEL, Yonatan; LUBIN, Sari; BEN DAYAN, Eliad; RACHMILEWITZ-MINEI, Tamar et al., 2014. Canakinumab for the Treatment of Children With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A 6-Month Open-Label, Single-Arm Pilot Study. Online. *Arthritis & Rheumatology*. Roč. 66, č. 11, s. 3241-3243. ISSN 2326-5191. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.38777>. [cit. 2025-03-03].

BRODERICK, Lori a HOFFMAN, Hal M., 2020. Pediatric recurrent fever and autoinflammation from the perspective of an allergist/immunologist. Online. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Roč. 146, č. 5, s. 960-966.e2. ISSN 0091-6749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.019>. [cit. 2025-03-03].

BRUNGER, Anne Floor; NIENHUIS, Hans L. A.; BIJZET, Johan a HAZENBERG, Bouke P. C., 2020. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. Online. *Amyloid*. Roč. 27, č. 1, s. 1-12. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1693359>. [cit. 2025-03-03].

BUI, Albert; CORTESE, Cherise a ASLAM, Nabeel, 2022. Sarcoidosis-associated renal AA amyloidosis and crescentic necrotizing glomerulonephritis. Online. *Baylor University Medical Center Proceedings*. Roč. 35, č. 5, s. 680-682. ISSN 0899-8280. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2072163>. [cit. 2025-03-03].

BUNKER, Daniel a GOREVIC, Peter, 2012. AA Amyloidosis: Mount Sinai Experience, 1997–2012. Online. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. Roč. 79, č. 6, s. 749-756. ISSN 0027-2507. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/msj.21342>. [cit. 2025-03-03].

BUXBAUM, Joel N.; DISPENZIERI, Angela; EISENBERG, David S.; FÄNDRICH, Marcus; MERLINI, Giampaolo et al., 2022. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Online. *Amyloid*. Roč. 29, č. 4, s. 213-219. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636>. [cit. 2025-03-03].

- BUXBAUM, Joel N.; EISENBERG, David S.; FÄNDRICH, Marcus; MCPHAIL, Ellen D.; MERLINI, Giampaolo et al., 2024. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Online. *Amyloid*. Roč. 31, č. 4, s. 249-256. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2024.2405948>. [cit. 2025-03-03].
- CAMINERO, A; COMABELLA, M a MONTALBAN, X, 2011. Role of tumour necrosis factor (TNF)- α and TNFRSF1A R92Q mutation in the pathogenesis of TNF receptor-associated periodic syndrome and multiple sclerosis. Online. *Clinical and Experimental Immunology*. Roč. 166, č. 3, s. 338-345. ISSN 0009-9104. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04484.x>. [cit. 2025-03-03].
- CAORSI, Roberta; PENCO, Federica; SCHENA, Francesca a GATTORNO, Marco, 2016. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. Online. *Pediatric Rheumatology*. Roč. 14, č. 1. ISSN 1546-0096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0111-7>. [cit. 2025-03-03].
- CASO, Francesco; GALOZZI, Paola; COSTA, Luisa; SFRISO, Paolo; CANTARINI, Luca et al., 2015. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. Online. *RMD Open*. Roč. 1, č. 1. ISSN 2056-5933. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000097>. [cit. 2025-03-03].
- CATTALINI, Marco; SOLIANI, Martina; RIGANTE, Donato; LOPALCO, Giuseppe; IANNONE, Florenzo et al., 2015. Basic Characteristics of Adults with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome in Comparison with the Typical Pediatric Expression of Disease. Online. *Mediators of Inflammation*. Roč. 2015, č. 1. ISSN 0962-9351. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2015/570418>. [cit. 2025-03-03].
- CAVALLI, Giulio; CAMPOCHIARO, Corrado a DAGNA, Lorenzo, 2021. In the limelight: AA amyloidosis exposes TNF receptor-1 associated periodic syndrome. Online. *Rheumatology*. Roč. 60, č. 12, s. 5493-5494. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab540>. [cit. 2025-03-03].
- CAZENEUVE, Cécile; AJRAPETYAN, Hasmik; PAPIN, Stéphanie; ROUDOT-THORAVALL, Françoise; GENEVIÈVE, David et al., 2000. Identification of MEFV-Independent Modifying Genetic Factors for Familial Mediterranean Fever. Online. *The American Journal of Human Genetics*. Roč. 67, č. 5, s. 1136-1143. ISSN 00029297. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0002-9297\(07\)62944-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9297(07)62944-9). [cit. 2025-03-03].
- CEFLE, Ayse; KAMALI, Sevil; SAYARLIOGLU, Mehmet; INANC, Murat; OCAL, Lale et al., 2005. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. Online. *Rheumatology International*. Roč. 25, č. 6, s. 442-446. ISSN 0172-8172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00296-004-0471-z>. [cit. 2025-03-03].
- CELTİK, Aygul; SEN, Sait; KEKLIK, Fatma; SAYDAM, Guray; ASCI, Gulay et al., 2020. A histopathological scoring and grading system to predict outcome for patients with AA amyloidosis. Online. *International Urology and Nephrology*. Roč. 52, č. 7, s. 1297-1304. ISSN 0301-1623. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02505-y>. [cit. 2025-03-03].
- CETIN, Pinar; SARI, Ismail; SOZERI, Betül; CAM, Ozlem; BIRLIK, Merih et al., 2015. Efficacy of Interleukin-1 Targeting Treatments in Patients with Familial Mediterranean Fever. Online. *Inflammation*. Roč. 38, č. 1, s. 27-31. ISSN 0360-3997. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0004-1>. [cit. 2025-03-03].
- CHITI, Fabrizio a DOBSON, Christopher M., 2017. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. Online. *Annual Review of Biochemistry*. Roč. 86, č. 1, s. 27-68. ISSN 0066-4154. Dostupné z: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115>. [cit. 2025-03-03].
- CHUAMANOCHAN, Mati; WELLER, Karsten; FEIST, Eugen; KALLINICH, Tilmann; MAURER, Marcus et al., 2019. State of care for patients with systemic autoinflammatory diseases – Results of a tertiary care survey. Online. *World Allergy Organization Journal*. Roč. 12, č. 3, s. 100019. ISSN 19394551. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100019>. [cit. 2025-03-03].

COCHARD, M.; CLET, J.; LE, L.; PILLET, P.; ONRUBIA, X. et al., 2010. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. Online. *Rheumatology*. Roč. 49, č. 10, s. 1984-1987. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq187>. [cit. 2025-03-03].

CROW, Yanick J. a STETSON, Daniel B., 2022. The type I interferonopathies: 10 years on. Online. *Nature Reviews Immunology*. Roč. 22, č. 8, s. 471-483. ISSN 1474-1733. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00633-9>. [cit. 2025-03-03].

DAI, Yali; ZHOU, Jing a SHI, Chunmeng, 2023. Inflammasome: structure, biological functions, and therapeutic targets. Online. *MedComm*. Roč. 4, č. 5, s. e391. ISSN 2688-2663. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/mco2.391>. [cit. 2025-03-03].

DÁVILA-SEIJO, Paula; HERNÁNDEZ-MARTÍN, Angela a TORRELO, Antonio, 2014. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. Online. *Clinics in Dermatology*. Roč. 32, č. 4, s. 488-501. ISSN 0738081X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.004>. [cit. 2025-03-03].

DE INOCENCIO, Jaime; MENSA-VILARO, Anna; TEJADA-PALACIOS, Pilar; ENRIQUEZ-MERAYO, Eugenia; GONZÁLEZ-ROCA, Eva et al., 2015. Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. Online. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Roč. 136, č. 2, s. 484-487.e2. ISSN 00916749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1941>. [cit. 2025-03-03].

DELALEU, Jérémie; DESHAYES, Samuel; RODRIGUES, Francois; SAVEY, Lea; RIVIÈRE, Etienne et al., 2021. Tumour necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)-related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. Online. *Rheumatology*. Roč. 60, č. 12, s. 5775-5784. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab252>. [cit. 2025-03-03].

DELL'ISOLA, Giovanni Battista; DINI, Gianluca; CULPEPPER, Kaleb Logan; PORTWOOD, Katherin Elizabeth; FERRARA, Pietro et al., 2023. Clinical spectrum and currently available treatment of type I interferonopathy Aicardi-Goutières syndrome. Online. *World Journal of Pediatrics*. Roč. 19, č. 7, s. 635-643. ISSN 1708-8569. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00679-2>. [cit. 2025-03-03].

DEMBER, Laura M.; HAWKINS, Philip N.; HAZENBERG, Bouke P.C.; GOREVIC, Peter D.; MERLINI, Giampaolo et al., 2007. Eprodisate for the Treatment of Renal Disease in AA Amyloidosis. Online. *New England Journal of Medicine*. Roč. 356, č. 23, s. 2349-2360. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065644>. [cit. 2025-03-03].

DEMIR, Selcan; SAG, Erdal; DEDEOGLU, Fatma a OZEN, Seza, 2018. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. Online. *Frontiers in Pediatrics*. Roč. 6, s. 377. ISSN 2296-2360. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00377>. [cit. 2025-03-03].

DEN BRABER-YMKER, Marjanne; HEIJKER, Sanneke; LAMMENS, Martin; CROOCKEWIT, Sandra a NAGTEGAAL, Iris D., 2018. Intestinal involvement in amyloidosis is a sequential process. Online. *Neurogastroenterology & Motility*. Roč. 30, č. 12. ISSN 1350-1925. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/nmo.13469>. [cit. 2025-03-03].

DENIS, Marie A.; COSYNS, Jean-Pierre; PERSU, Alexandre; DEWIT, Olivier; DE GALOCSY, Chantal et al., 2013. Control of AA amyloidosis complicating Crohn's disease: a clinico-pathological study. Online. *European Journal of Clinical Investigation*. Roč. 43, č. 3, s. 292-301. ISSN 0014-2972. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/eci.12045>. [cit. 2025-03-03].

DESHAYES, Samuel; AOUBA, Achille; GRATEAU, Gilles a GEORGIN-LAVIALLE, Sophie, 2021. Infections and AA amyloidosis: An overview. Online. *International Journal of Clinical Practice*. Roč. 75, č. 6. ISSN 1368-5031. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13966>. [cit. 2025-03-03].

DHILLON, V; WOO, P a ISENBERG, D, 1989. Amyloidosis in the rheumatic diseases. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 48, č. 8, s. 696-701. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/ard.48.8.696>. [cit. 2025-03-03].

DI DONATO, Giulia; D'ANGELO, Debora Mariarita; BREDA, Luciana a CHIARELLI, Francesco, 2021. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. Online. *International Journal*

of *Molecular Sciences*. Roč. 22, č. 12, s. 1-39. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms22126360>. [cit. 2025-03-03].

DINARELLO, Charles A.; WOLFF, Sheldon M.; GOLDFINGER, Stephen E.; DALE, David C. a ALLING, David W., 1974. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. Online. *New England Journal of Medicine*. Roč. 291, č. 18, s. 934-937. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJM197410312911804>. [cit. 2025-03-03].

DREWE, E., 2003. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. Online. *Rheumatology*. Roč. 42, č. 2, s. 235-239. ISSN 14602172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg070>. [cit. 2025-03-03].

DUSTON, Margaret A.; SKINNER, Martha; MEENAN, Robert F. a COHEN, Alan S., 1989. Sensitivity, Specificity, and Predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 32, č. 1, s. 82-85. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anr.1780320114>. [cit. 2025-03-03].

DUZOVA, A; BAKKALOGLU, A; BESBAS, N; TOPALOGLU, R; OZEN, S et al., 2003. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Online. *Clin Exp Rheumatol*. Roč. 21, č. 4, s. 509-514. [cit. 2025-03-03].

EBERT, Ellen C. a NAGAR, Michael, 2008. Gastrointestinal Manifestations of Amyloidosis. Online. *The American Journal of Gastroenterology*. Roč. 103, č. 3, s. 776-787. ISSN 00029270. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01669.x>. [cit. 2025-03-03].

EBRAHIMI-FAKHARI, DARIUS; WAHLSTER, LARA; MACKENSEN, FRIEDERIKE a BLANK, NORBERT, 2010. Clinical Manifestations and Longterm Followup of a Patient with CINCA/NOMID Syndrome: Figure 1. Online. *The Journal of Rheumatology*. Roč. 37, č. 10, s. 2196-2197. ISSN 0315-162X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3899/jrheum.100290>. [cit. 2025-03-03].

EFTHIMIOU, Petros; PETRYNA, Olga; NAKASATO, Priscila a KONTZIAS, Apostolos, 2022. New insights on multigenic autoinflammatory diseases. Online. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. Roč. 14. ISSN 1759-720X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/1759720X221117880>. [cit. 2025-03-03].

ELEFTHERIOU, Despina; TORRELO, Antonio a BROGAN, Paul, 2018. Genetic Interferonopathies. In: HASHKES, Philip; LAXER, Ronald a SIMON, Anna. *Textbook of autoinflammation*. Springer, s. 433-453. ISBN 978-3-319-98604-3.

ELGHETANY, Tarek; SALEEM, Abdus a BARR, Kaye, 1989. The congo red stain revisited. Online. *Ann Clin Lab Sci*. Roč. 19, č. 3, s. 190-195. Dostupné z: <http://www.annclinlabsci.org/content/19/3/190.full.pdf>. [cit. 2025-03-03].

ELLIOTT-BRYANT, Rosemary a CATHCART, Edgar S., 1998. Amyloid Enhancing Factor and Dietary Transmission in Accelerated Amyloid A Amyloidosis. Online. *Clinical Immunology and Immunopathology*. Roč. 88, č. 1, s. 65-69. ISSN 00901229. Dostupné z: <https://doi.org/10.1006/clin.1998.4555>. [cit. 2025-03-03].

EL-SHANTI, Hatem I, 2003. Familial mediterranean Fever and renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. Roč. 14, č. 3, s. 378-385.

ENGINEER, DivyeshP; KUTE, VivekB; PATEL, HimanshuV a SHAH, PankajR, 2018. Clinical and laboratory profile of renal amyloidosis: A single-center experience. Online. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. Roč. 29, č. 5, s. 1065-1072. ISSN 1319-2442. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.243966>. [cit. 2025-03-03].

ERIKSSON, Per; MÖLNE, Johan; WIRESTAM, Lina a SJÖWALL, Christopher, 2021. Successful Treatment of AA Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis Using Tocilizumab: Report of Two Cases and Review of the Literature. Online. *Frontiers in Medicine*. Roč. 8. ISSN 2296-858X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.661101>. [cit. 2025-03-03].

EUVRARD, Romain; FOURNIER, Thomas; GEORGESCU, Dana; BOURBON, Estelle; SUJOBERT, Pierre et al., 2022. VEXAS syndrome-related AA amyloidosis: a case report. Online. *Rheumatology*. Roč. 61, č. 1, s. e15-e16. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab683>. [cit. 2025-03-03].

FEDERICI, Silvia; CAORSI, Roberta a GATTORNO, Marco, 2012. The autoinflammatory diseases. Online. *Swiss Medical Weekly*. Roč. 142, s. w13602. ISSN 1424-7860. Dostupné z: <https://doi.org/10.4414/sm.w.2012.13602>. [cit. 2025-03-03].

FEDERICI, Silvia; MARTINI, Alberto a GATTORNO, Marco, 2013. The Central Role of Anti-IL-1 Blockade in the Treatment of Monogenic and Multi-Factorial Autoinflammatory Diseases. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 4. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00351>. [cit. 2025-03-03].

FEDERICI, Silvia; SORMANI, Maria Pia; OZEN, Seza; LACHMANN, Helen J; AMARYAN, Gayane et al., 2015. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 74, č. 5, s. 799-805. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206580>. [cit. 2025-03-03].

FEITOSA, V.A.; NEVES, P.D.M.M.; JORGE, L.B.; NORONHA, I.L. a ONUCHIC, L.F., 2022. Renal amyloidosis: a new time for a complete diagnosis. Online. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Roč. 55. ISSN 1414-431X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/1414-431x2022e12284>. [cit. 2025-03-03].

FINGERHUTOVÁ, Šárka a DOLEŽALOVÁ, Pavla, 2017. Diagnostická úskalí PFAPA syndromu. Online. *Vox pediatrica*. Roč. 6, s. 24-28. [cit. 2025-03-03].

FINGERHUTOVÁ, Šárka a DOLEŽALOVÁ, Pavla, 2017. Kožní projevy autoinflatorních onemocnění. Online. *Dermatol. Praxi*. Roč. 11, č. 4, s. 192-198. Dostupné z: <https://dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2017/04/07.pdf>. [cit. 2025-03-03].

FINGERHUTOVÁ, Šárka; JANČOVÁ, Eva; TESAŘOVÁ, Markéta; DVOŘÁKOVÁ, Lenka a DOLEŽALOVÁ, Pavla, 2018. Periodické horečky a jiná autoinflatorní onemocnění. *Časopis lékařů českých*. Roč. 157, s. 122-129.

FINGERHUTOVÁ, Š; DALLOS, T; BOUCHALOVA, K; BREJCHOVA, I; FRÁŇOVÁ, J et al., 2018. Péče o pacienty s autoinflatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Česko-slovenská pediatrie*. Roč. 73, č. 4, s. 209-220.

FINGERHUTOVÁ, Šárka; FRÁŇOVÁ, Jana; HLAVÁČKOVÁ, Eva; JANČOVÁ, Eva; PROCHÁZKOVÁ, Leona et al., 2019. Muckle-Wells Syndrome Across Four Generations in One Czech Family: Natural Course of the Disease. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 10. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00802>. [cit. 2025-03-03].

FIRINU, Davide; BARCA, Maria Pina; LORRAI, Maria Maddalena; PERRA, Silvia; CABRAS, Stefano et al., 2014. T H 17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome. Online. *Autoimmunity*. Roč. 47, č. 6, s. 389-394. ISSN 0891-6934. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.906582>. [cit. 2025-03-03].

FIRINU, Davide; GARCIA-LARSEN, Vanessa; MANCONI, Paolo Emilio a DEL GIACCO, Stefano R., 2016. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. Online. *Current Rheumatology Reports*. Roč. 18, č. 6. ISSN 1523-3774. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0583-y>. [cit. 2025-03-03].

FREIGE, George E. a MICHNIACKI, Thomas F., 2023. NF-κB and Related Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. Online. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Roč. 49, č. 4, s. 805-823. ISSN 0889857X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2023.06.008>. [cit. 2025-03-03].

FREW, John W., 2020. Hidradenitis suppurativa is an autoinflammatory keratinization disease: A review of the clinical, histologic, and molecular evidence. Online. *JAAD International*. Roč. 1, č. 1, s. 62-72. ISSN 26663287. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.05.005>. [cit. 2025-03-03].

- FURUTA, Yoki; GUSHIMA, Ryosuke; NAOE, Hideaki; HONDA, Munenori; TSURUTA, Yuiko et al., 2023. Possible Association of Mutations in the MEFV Gene with the Intestinal Phenotype of Behçet's Disease and Refractoriness to Treatment. Online. *Journal of Clinical Medicine*. Roč. 12, č. 9. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm12093131>. [cit. 2025-03-03].
- GAFNI, J; RAVID, M a SOHAR, E, 1968. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr. Roč.* 4, č. 5, s. 995-999. [cit. 2025-03-03].
- GAMEREN, Ingrid I. Van; HAZENBERG, Bouke P. C.; BIJZET, Johan a RIJSWIJK, Martin H. Van, 2006. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 54, č. 6, s. 2015-2021. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.21902>. [cit. 2025-03-03].
- GARCOVICH, Simone; GENOVESE, Giovanni; MOLTRASIO, Chiara; MALVASO, Dalma a MARZANO, Angelo Valerio, 2021. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. Online. *Clinics in Dermatology*. Roč. 39, č. 2, s. 240-247. ISSN 0738081X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.10.016>. [cit. 2025-03-03].
- GATTORNO, Marco; PICCINI, Alessandra; LASIGLIÈ, Denise; TASSI, Sara; BRISCA, Giacomo et al., 2008. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 58, č. 5, s. 1505-1515. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.23437>. [cit. 2025-03-03].
- GATTORNO, Marco; CAORSI, Roberta; MEINI, Antonella; CATTALINI, Marco; FEDERICI, Silvia et al., 2009. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. Online. *Pediatrics*. Roč. 124, č. 4, s. e721-e728. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0088>. [cit. 2025-03-03].
- GATTORNO, Marco; HOFER, Michael; FEDERICI, Silvia; VANONI, Federica; BOVIS, Francesca et al., 2019. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 78, č. 8, s. 1025-1032. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>. [cit. 2025-03-03].
- GEORGIN-LAVIALLE, Sophie; FAYAND, Antoine; RODRIGUES, François; BACHMEYER, Claude; SAVEY, Léa et al., 2019. Autoinflammatory diseases: State of the art. Online. *La Presse Médicale*. Roč. 48, č. 1, s. e25-e48. ISSN 07554982. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.003>. [cit. 2025-03-03].
- GEORGIN-LAVIALLE, Sophie; SAVEY, Lea a GRATEAU, Gilles, 2019. Autoinflammatory syndromes. Online. *La Presse Médicale*. Roč. 48, č. 1, s. e21-e23. ISSN 07554982. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.005>. [cit. 2025-03-03].
- GERSHONI-BARUCH, Ruth; BRIK, Riva; ZACKS, Nurit; SHINAWI, Maruan; LIDAR, Merav et al., 2003. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 48, č. 4, s. 1149-1155. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.10944>. [cit. 2025-03-03].
- GILLMORE, Julian D; LOVAT, Laurence B; PERSEY, Malcolm R; PEPYS, Mark B a HAWKINS, Philip N, 2001. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Online. *The Lancet*. Roč. 358, č. 9275, s. 24-29. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)05252-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05252-1). [cit. 2025-03-03].
- GILLMORE, Julian D.; TENNENT, Glenys A.; HUTCHINSON, Winston L.; GALLIMORE, Janet Ruth; LACHMANN, Helen J. et al., 2010. Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. Online. *British Journal of Haematology*. Roč. 148, č. 5, s. 760-767. ISSN 0007-1048. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08036.x>. [cit. 2025-03-03].
- GILLMORE, Julian D. a HAWKINS, Philip N., 2013. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. Online. *Nature Reviews Nephrology*. Roč. 9, č. 10, s. 574-586. ISSN 1759-5061. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.171>. [cit. 2025-03-03].

GOLDFINGER, S, 1972. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*. Roč. 287, č. 25, s. 1302-1302. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJM197212212872514>. [cit. 2025-03-03].

GOTTENBERG, Jacques-Eric; MERLE-VINCENT, Florence; BENTABERRY, Fabrice; ALLANORE, Yannick; BERENBAUM, Francis et al., 2003. Anti-tumor necrosis factor α therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: A followup report of tolerability and efficacy. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 48, č. 7, s. 2019-2024. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.11163>. [cit. 2025-03-03].

GRATEAU, Gilles; JERU, Isabelle; ROUAGHE, Saad; CAZENEUVE, Cecile; RAVET, Nathalie et al., 2005. Amyloidosis and Auto-Inflammatory Syndromes. Online. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy*. Roč. 4, č. 1, s. 57-65. ISSN 1568010X. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/1568010053622786>. [cit. 2025-03-03].

HARA, Mariko; MORIMOTO, Noriko; SUZUKI, Noriomi; TSUCHIHASHI, Nana; KOMORI, Manabu et al., 2021. Transcriptome analysis reveals two distinct endotypes and putative immune pathways in tonsils from children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. Online. *Allergy*. Roč. 76, č. 1, s. 359-363. ISSN 0105-4538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/all.14477>. [cit. 2025-03-03].

HAZENBERG, Bouke P.C.; VAN RIJSWIJK, Martin H.; PIERS, D. Albertus; LUB-DE HOOGE, Marjolijn N.; VELLENGA, Edo et al., 2006. Diagnostic Performance of 123I-Labeled Serum Amyloid P Component Scintigraphy in Patients with Amyloidosis. Online. *The American Journal of Medicine*. Roč. 119, č. 4, s. 355.e15-355.e24. ISSN 00029343. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.08.043>. [cit. 2025-03-03].

HEMMINKI, Kari; LI, Xinjun; FÖRSTI, Asta; SUNDQUIST, Jan a SUNDQUIST, Kristina, 2012. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. Online. *BMC Public Health*. Roč. 12, č. 1. ISSN 1471-2458. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-974>. [cit. 2025-03-03].

HOFFMAN, Hal M.; MUELLER, James L.; BROIDE, David H.; WANDERER, Alan A. a KOLODNER, Richard D., 2001. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Online. *Nature Genetics*. Roč. 29, č. 3, s. 301-305. ISSN 1061-4036. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/ng756>. [cit. 2025-03-03].

HOFFMAN, Hal M.; WANDERER, Alan A. a BROIDE, David H., 2001. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. Online. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Roč. 108, č. 4, s. 615-620. ISSN 00916749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118790>. [cit. 2025-03-03].

HONSOVÁ, Eva; HERMANOVÁ, Markéta; SVOBODOVÁ, Iva; MALUŠKOVÁ, Jana a HÁČEK, Jaromír, 2022. Systémové amyloidózy: Doporučený postup pro biotické vyšetření. Online. S. 1-10. Dostupné z: https://www.patologie.info/soubory/all/2022/Doporučení_postup.pdf. [cit. 2025-03-03].

HOWIE, Alexander J. a OWEN-CASEY, Mared P., 2010. Discrepancies between descriptions and illustrations of colours in Congo red-stained amyloid, and explanation of discrepant colours. Online. *Amyloid*. Roč. 17, č. 3-4, s. 109-117. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.527448>. [cit. 2025-03-03].

HOWIE, Alexander J. a OWEN-CASEY, Mared P., 2012. 'Apple-green birefringence' of amyloid stained by Congo red. Online. *Kidney International*. Roč. 82, č. 1. ISSN 00852538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.89>. [cit. 2025-03-03].

HOWIE, Alexander J., 2019. Origins of a pervasive, erroneous idea: The "green birefringence" of Congo red-stained amyloid. Online. *International Journal of Experimental Pathology*. Roč. 100, č. 4, s. 208-221. ISSN 0959-9673. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/iep.12330>. [cit. 2025-03-03].

IANNONE, Michela; ORANGES, Teresa; CHIRICOZZI, Andrea; DE TATA, Vincenzo; ROMANELLI, Marco et al., 2019. Potential role of serum amyloid A in hidradenitis suppurativa. Online. *JAAD Case Reports*. Roč. 5, č. 5, s. 406-409. ISSN 23525126. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2019.02.026>. [cit. 2025-03-03].

JAIN, Avinash; MISRA, Durga Prasanna; SHARMA, Aman; WAKHLU, Anupam; AGARWAL, Vikas et al., 2018. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. Online.

Rheumatology International. Roč. 38, č. 1, s. 13-24. ISSN 0172-8172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3839-6>. [cit. 2025-03-03].

JANEWAY, C A, 1989. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. Roč. 54, č. 1, s. 1-13. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/sqb.1989.054.01.003>. [cit. 2025-03-04].

JENKINS, Toni; ISAAC, Jahdonna; EDWARDS, Alicia a OKOYE, Ginette A., 2023. Hidradenitis Suppurativa. Online. *Dermatologic Clinics*. Roč. 41, č. 3, s. 471-479. ISSN 07338635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.02.001>. [cit. 2025-03-03].

SMITH, Elisabeth; ALLANTAZ, Florence; BENNETT, Lynda; ZHANG, Dongping; GAO, Xiaochong et al., 2010. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. Online. *Current Genomics*. Roč. 11, č. 7, s. 519-527. ISSN 13892029. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/138920210793175921>. [cit. 2025-03-03].

KAAROUD, H.; BOUBAKER, K.; BÉJI, S.; ABDERRAHIM, E.; MOUSSA, F.Ben et al., 2004. Renal amyloidosis followed more than 5 years: Report of 12 cases. Online. *Transplantation Proceedings*. Roč. 36, č. 6, s. 1796-1798. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.07.022>. [cit. 2025-03-03].

KAAROUD, Hayet; HARZALLAH, Amel; HAJJI, Mariem; CHARGUI, Soumaya; BARBOUCH, Samia et al., 2022. Renal Amyloidosis: Epidemiological, Clinical, and Laboratory Profile in Adults from One Nephrology Center. Online. *International Journal of Nephrology*. Roč. 2022, s. 1-9. ISSN 2090-2158. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2022/8493479>. [cit. 2025-03-03].

KACAR, Mark; PATHAK, Shelly a SAVIC, Sinisa, 2019. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. Online. *Rheumatology*. Roč. 58, č. Supplement_6, s. vi31-vi43. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez448>. [cit. 2025-03-03].

KANAZAWA, Nobuo a FURUKAWA, Fukumi, 2007. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. Online. *The Journal of Dermatology*. Roč. 34, č. 9, s. 601-618. ISSN 0385-2407. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00342.x>. [cit. 2025-03-03].

KANAZAWA, Nobuo; ISHII, Taeko; TAKITA, Yasushi; NISHIKAWA, Atsushi a NISHIKOMORI, Ryuta, 2023. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS). Online. *Pediatric Rheumatology*. Roč. 21, č. 1. ISSN 1546-0096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00817-8>. [cit. 2025-03-03].

KARAM, Sabine; HAIDOUS, Mohamad; ROYAL, Virginie a LEUNG, Nelson, 2023. Renal AA amyloidosis: presentation, diagnosis, and current therapeutic options: a review. Online. *Kidney International*. Roč. 103, č. 3, s. 473-484. ISSN 00852538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.10.028>. [cit. 2025-03-03].

KASIFOGLU, T.; BILGE, S. Y.; SARI, I.; SOLMAZ, D.; SENEL, S. et al., 2014. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Online. *Rheumatology*. Roč. 53, č. 4, s. 741-745. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket400>. [cit. 2025-03-03].

KASTNER, Daniel L.; AKSENTIJEVICH, Ivona a GOLDBACH-MANSKY, Raphaela, 2010. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. Online. *Cell*. Roč. 140, č. 6, s. 784-790. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.002>. [cit. 2025-03-03].

KHAN, M F a FALK, R H, 2001. Amyloidosis. Online. *Postgraduate Medical Journal*. Roč. 77, č. 913, s. 686-693. ISSN 1469-0756. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/pmj.77.913.686>. [cit. 2025-03-03].

KHELLAF, Ghalia; BENZIANE, Ali; KACI, Louiza a BENABADJI, Mohamed, 2022. AA renal amyloidosis: Clinical observations over 20 years. Online. *Clinical Nephrology*. Roč. 97, č. 3, s. 167-172. ISSN 0301-0430. Dostupné z: <https://doi.org/10.5414/CN110577>. [cit. 2025-03-03].

KIM, Man Lyang; CHAE, Jae Jin; PARK, Yong Hwan; DE NARDO, Dominic; STIRZAKER, Roslynn A. et al., 2015. Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1 β . Online. *Journal of Experimental Medicine*. Roč. 212, č. 6, s. 927-938. ISSN 1540-9538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1084/jem.20142384>. [cit. 2025-03-03].

KIM, Hanna; SANCHEZ, Gina A. Montealegre a GOLDBACH-MANSKY, Raphaela, 2016. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. Online. *Journal of Molecular Medicine*. Roč. 94, č. 10, s. 1111-1127. ISSN 0946-2716. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1465-5>. [cit. 2025-03-03].

KIMURA, Yukiko a VASTERT, Sebastiaan, 2020. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: PETTY, Ross; LAXER, Ronald; WEDDERBURN, Lucy; MELLINS, Elizabeth a FUHLBRIGGE, Robert. *Textbook of pediatric rheumatology*. 8. Elsevier, s. 216-227. ISBN 978-0-323-636520.

KISILEVSKI, Robert, 2005. Preparation and propagation of amyloid-enhancing factor. Online. *Methods Mol Biol*. Roč. 299, s. 237-241. Dostupné z: <https://doi.org/10.1385/1-59259-874-9:237>. [cit. 2025-03-03].

KISLA EKINCI, Rabia Miray; BALCI, Sibel; BISGIN, Atil; HERSHFIELD, Michael; ATMIS, Bahriye et al., 2018. Renal Amyloidosis in Deficiency of Adenosine Deaminase 2: Successful Experience With Canakinumab. Online. *Pediatrics*. Roč. 142, č. 5. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0948>. [cit. 2025-03-03].

KLASEN, Ina S.; GÖERTZ, Joop H. C.; VAN DE WIEL, Gertrude A. S.; WEEMAES, Corry M. R.; VAN DER MEER, Jos W. M. et al., 2001. Hyper-Immunoglobulin A in the Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. Online. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. Roč. 8, č. 1, s. 58-61. ISSN 1071-412X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.1.58-61.2001>. [cit. 2025-03-03].

KLUVE-BECKERMAN, B.; HARDWICK, J.; DU, L. a BENSON, M. D., 2011. AA amyloidosis: potential therapy with antisense oligonucleotides. Online. *Amyloid*. Roč. 18, č. sup1, s. 200-202. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.574354075>. [cit. 2025-03-03].

KOFMAN, T.; GRIMBERT, P.; CANOUI-POITRINE, F.; ZUBER, J.; GARRIGUE, V. et al., 2011. Renal Transplantation in Patients With AA Amyloidosis Nephropathy: Results From a French Multicenter Study. Online. *American Journal of Transplantation*. Roč. 11, č. 11, s. 2423-2431. ISSN 16006135. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03620.x>. [cit. 2025-03-03].

KOHLER, Birgit Maria; LORENZ, Hanns-Martin a BLANK, Norbert, 2018. IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Online. *European Journal of Rheumatology*. Roč. 5, č. 4, s. 230-234. ISSN 21479720. Dostupné z: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.18036>. [cit. 2025-03-03].

KOLSKY, A; ROWVZENIO, D; LACHMANN, H; VERNEROVA, Z; VOTAVA, F et al., 2013. P02-015 - A novel MVK mutation in a child with AA amyloid. Online. *Pediatr Rheumatol Online J*. Roč. 8, č. 11 (Suppl 1), s. A122. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3952731/>. [cit. 2025-03-03].

KOMATSUDA, A.; WAKUI, H.; OHTANI, H.; MAKI, N.; NIMURA, T. et al., 2003. Amyloid A-type renal amyloidosis in a patient with sarcoidosis: report of a case and review of the literature. Online. *Clinical Nephrology*. Roč. 60, č. 10, s. 284-288. ISSN 0301-0430. Dostupné z: <https://doi.org/10.5414/CNP60284>. [cit. 2025-03-03].

KOO, Kyo Yeon; PARK, Se Jin; WANG, Ji Young; SHIN, Jae Il; JEONG, Hyeon Joo et al., 2012. The First Case of Familial Mediterranean Fever Associated with Renal Amyloidosis in Korea. Online. *Yonsei Medical Journal*. Roč. 53, č. 2, s. 454-458. ISSN 0513-5796. Dostupné z: <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.2.454>. [cit. 2025-03-03].

KOPRIVA, Jitka, 2024. Hidradenitis suppurativa: klinický obraz, diagnostika a léčba. Svět praktické medicíny. *Svět praktické medicíny*. Roč. 6, č. 2, s. 48-52.

KRAINER, Julie; SIEBENHANDL, Sandra a WEINHÄUSEL, Andreas, 2020. Systemic autoinflammatory diseases. Online. *Journal of Autoimmunity*. Roč. 109. ISSN 08968411. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102421>. [cit. 2025-03-03].

- KRASZEWSKA-GŁOMBA, Barbara; MATKOWSKA-KOCJAN, Agnieszka; SZENBORN, Leszek a MALAMITSI-PUCHNER, Ariadne, 2015. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. Online. *Mediators of Inflammation*. Roč. 2015, č. 1. ISSN 0962-9351. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2015/563876>. [cit. 2025-03-03].
- KRIDIN, K.; AMBER, K. T.; COMANESHTER, D. a COHEN, A. D., 2020. Amyloidosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study and review of the literature. Online. *Clinical and Experimental Dermatology*. Roč. 45, č. 5, s. 565-571. ISSN 0307-6938. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/ced.14186>. [cit. 2025-03-03].
- KROL, Petra a DOLEŽALOVÁ, Pavla, 2010. Recidivující horečky u dětí. *Vox pediatrics*. Roč. 10, č. 3, s. 16-20. [cit. 2025-03-03].
- KROL, Petra a DOLEŽALOVÁ, Pavla, 2011. Horečka jako hlavní projev nemoci. Online. *Pediatr. praxi*. Roč. 12, č. 2, s. 111-114. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2011/02/11.pdf>. [cit. 2025-03-03].
- KROL, Petra a DOLEŽALOVÁ, Pavla, 2013. Recidivující febrilie u dětí. Online. *Pediatr. praxi*. Roč. 14, č. 4, s. 221-224. Dostupné z: <https://pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2013/04/02.pdf>. [cit. 2025-03-03].
- KUEMMERLE-DESCHNER, Jasmin B; WITTKOWSKI, Helmut; TYRRELL, Pascal N; KOETTER, Ina; LOHSE, Peter et al., 2013. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. Online. *Arthritis Research & Therapy*. Roč. 15, č. 3, s. R64. ISSN 1478-6354. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/ar4237>. [cit. 2025-03-03].
- KUEMMERLE-DESCHNER, Jasmin B; GAUTAM, Raju; GEORGE, Aneesh T; RAZA, Syed; LOMAX, Kathleen G et al., 2020. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. Online. *Rheumatology*. Roč. 59, č. 10, s. 2711-2724. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa205>. [cit. 2025-03-03].
- KUHNS, Douglas B.; FINK, Danielle L.; CHOI, Uimook; SWEENEY, Colin; LAU, Karen et al., 2016. Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency. Online. *Blood*. Roč. 128, č. 17, s. 2135-2143. ISSN 0006-4971. Dostupné z: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-706028>. [cit. 2025-03-03].
- KUKUY, Olga; LIVNEH, Avi; BEN-DAVID, Aharon; KOPOLOVIC, Juri; VOLKOV, Alexander et al., 2013. Familial Mediterranean Fever (FMF) with Proteinuria: Clinical Features, Histology, Predictors, and Prognosis in a Cohort of 25 Patients. Online. *The Journal of Rheumatology*. Roč. 40, č. 12, s. 2083-2087. ISSN 0315-162X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3899/jrheum.130520>. [cit. 2025-03-03].
- KUKUY, Olga L; BECKERMAN, Pazit; DINOUR, Dganit; BEN-ZVI, Ilan a LIVNEH, Avi, 2021. Amyloid storm: acute kidney injury and massive proteinuria, rapidly progressing to end-stage kidney disease in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. Online. *Rheumatology*. Roč. 60, č. 7, s. 3235-3242. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa772>. [cit. 2025-03-03].
- KURODA, Takeshi; WADA, Yoko; KOBAYASHI, Daisuke; MURAKAMI, Shuichi; SAKAI, Takehito et al., 2009. Effective Anti-TNF- α Therapy Can Induce Rapid Resolution and Sustained Decrease of Gastrointestinal Mucosal Amyloid Deposits in Reactive Amyloidosis Associated with Rheumatoid Arthritis. Online. *The Journal of Rheumatology*. Roč. 36, č. 11, s. 2409-2415. ISSN 0315-162X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090101>. [cit. 2025-03-03].
- KURODA, Takeshi; WADA, Yoko a NAKANO, Masaaki, 2013. *Diagnosis and Treatment of AA Amyloidosis with Rheumatoid Arthritis: State of the Art*. Online. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/54332>. [cit. 2025-03-03].
- KUTLAY, Sim; YILMAZ, Engin; KOYTAK, Elif Sare; TULUNAY, Özden; KEVEN, Kenan et al., 2001. A case of familial Mediterranean fever with amyloidosis as the first manifestation. Online. *American Journal of Kidney Diseases*. Roč. 38, č. 6. ISSN 02726386. Dostupné z: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.29290>. [cit. 2025-03-03].

LA BELLA, Saverio; DI LUDOVICO, Armando; DI DONATO, Giulia; SCORRANO, Giovanna; CHIARELLI, Francesco et al., 2023. Renal involvement in monogenic autoinflammatory diseases: A narrative review. Online. *Nephrology*. Roč. 28, č. 7, s. 363-371. ISSN 1320-5358. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/nep.14166>. [cit. 2025-03-04].

LACHMANN, Helen J., 2017. Periodic fever syndromes. Online. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Roč. 31, č. 4, s. 596-609. ISSN 15216942. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.12.001>. [cit. 2025-03-03].

LACHMANN, Helen J.; GOODMAN, Hugh J. B.; ANDREWS, Peter A.; GALLAGHER, Hugh; MARSH, James et al., 2006. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: A report of two cases. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 54, č. 6, s. 2010-2014. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.21901>. [cit. 2025-03-03].

LACHMANN, Helen J.; GOODMAN, Hugh J.B.; GILBERTSON, Janet A.; GALLIMORE, J. Ruth; SABIN, Caroline A. et al., 2007. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. Online. *New England Journal of Medicine*. Roč. 356, č. 23, s. 2361-2371. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265>. [cit. 2025-03-03].

LACHMANN, H J, 2011. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. Online. *Clinical and Experimental Immunology*. Roč. 165, č. 3, s. 301-309. ISSN 0009-9104. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04438.x>. [cit. 2025-03-03].

LACHMANN, H J; PAPA, R; GERHOLD, K; OBICI, L; TOUITOU, I et al., 2014. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 73, č. 12, s. 2160-2167. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204184>. [cit. 2025-03-03].

LANE, Thirusha; LOEFFLER, Jutta M.; ROWCZENIO, Dorota M.; GILBERTSON, Janet A.; BYBEE, Alison et al., 2013. Brief Report: AA Amyloidosis Complicating the Hereditary Periodic Fever Syndromes. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 65, č. 4, s. 1116-1121. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.37827>. [cit. 2025-03-03].

LANE, Thirusha; PINNEY, Jennifer H.; GILBERTSON, Janet A.; HUTT, David F.; ROWCZENIO, Dorota M. et al., 2017. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. Online. *Amyloid*. Roč. 24, č. 3, s. 162-166. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1342235>. [cit. 2025-03-03].

LANE, Thirusha; WECHALEKAR, Ashutosh D.; GILLMORE, Julian D.; HAWKINS, Philip N. a LACHMANN, Helen J., 2017. Safety and efficacy of empirical interleukin-1 inhibition using anakinra in AA amyloidosis of uncertain aetiology. Online. *Amyloid*. Roč. 24, č. 3, s. 189-193. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1352503>. [cit. 2025-03-03].

LANTTO, Ulla; KOIVUNEN, Petri; TAPIAINEN, Terhi a RENKO, Marjo, 2016. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. Online. *The Journal of Pediatrics*. Roč. 179, s. 172-177.e1. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.097>. [cit. 2025-03-03].

LAVALLE, Salvatore; CARUSO, Sebastiano; FOTI, Roberta; GAGLIANO, Caterina; COCUZZA, Salvatore et al., 2024. Behçet's Disease, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment Approaches: A Comprehensive Review. Online. *Medicina*. Roč. 60, č. 4. ISSN 1648-9144. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/medicina60040562>. [cit. 2025-03-03].

LEE, Pui Y., 2018. Vasculopathy, Immunodeficiency, and Bone Marrow Failure: The Intriguing Syndrome Caused by Deficiency of Adenosine Deaminase 2. Online. *Frontiers in Pediatrics*. Roč. 6. ISSN 2296-2360. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00282>. [cit. 2025-03-03].

LESLIE, Kieron S.; LACHMANN, Helen J.; BRUNING, Elizabeth; MCGRATH, John A.; BYBEE, Alison et al., 2006. Phenotype, Genotype, and Sustained Response to Anakinra in 22 Patients With Autoinflammatory

Disease Associated With CIAS-1/NALP3 Mutations. Online. *Archives of Dermatology*. Roč. 142, č. 12, s. 1591-1597. ISSN 0003-987X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archderm.142.12.1591>. [cit. 2025-03-03].

LEVY, R; GÉRARD, L; KUEMMERLE-DESCHNER, J; LACHMANN, H J; KONÉ-PAUT, I et al., 2015. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 74, č. 11, s. 2043-2049. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204991>. [cit. 2025-03-03].

LICAMELI, Greg; LAWTON, Maranda; KENNA, Margaret a DEDEOGLU, Fatma, 2012. Long-term Surgical Outcomes of Adenotonsillectomy for PFAPA Syndrome. Online. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. Roč. 138, č. 10. ISSN 0886-4470. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/2013.jamaoto.313>. [cit. 2025-03-03].

LIEPNIEKS, Juris J.; KLUVE-BECKERMAN, Barbara a BENSON, Merrill D., 1995. Characterization of amyloid A protein in human secondary amyloidosis: the predominant deposition of serum amyloid A1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Roč. 1270, č. 1, s. 81-86. ISSN 09254439. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(94\)00076-3](https://doi.org/10.1016/0925-4439(94)00076-3). [cit. 2025-03-03].

LINA, Sun; YA'NAN, Han; YING, Yang; FENG FAN, Wang; XIN, Hou et al., 2023. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel pathogenic missense variant of TNFAIP3 and successfully treated with anti-TNF and immunosuppressive therapies. Online. *Cellular Immunology*. Roč. 391-392. ISSN 00088749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2023.104753>. [cit. 2025-03-03].

LIU, Anran a YING, Songcheng, 2023. Aicardi–Goutières syndrome: A monogenic type I interferonopathy. Online. *Scandinavian Journal of Immunology*. Roč. 98, č. 4. ISSN 0300-9475. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/sji.13314>. [cit. 2025-03-03].

LIU, Ting; ZHANG, Lingyun; JOO, Donghyun a SUN, Shao-Cong, 2017. NF-κB signaling in inflammation. Online. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Roč. 2, č. 1, s. 17023. ISSN 2059-3635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>. [cit. 2025-03-03].

LIN, Xuguang; WATANABE, Kenichi; KURAGANO, Masahiro a TOKURAKU, Kiyotaka, 2021. Aggregation of Mouse Serum Amyloid A Protein Was Promoted by Amyloid-Enhancing Factors with the More Genetically Homologous Serum Amyloid A. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 22, č. 3. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms22031036>. [cit. 2025-03-03].

LIU, Yin; JESUS, Adriana A.; MARRERO, Bernadette; YANG, Dan; RAMSEY, Suzanne E. et al., 2014. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. Online. *New England Journal of Medicine*. Roč. 371, č. 6, s. 507-518. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312625>. [cit. 2025-03-03].

LOEZA-URIBE, Michelle Patricia; HINOJOSA-AZAOLA, Andrea; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, Beatriz E.; CRISPÍN, José C.; APODACA-CHÁVEZ, Elia et al., 2024. VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Online. *Reumatología Clínica (English Edition)*. Roč. 20, č. 1, s. 47-56. ISSN 21735743. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2023.12.004>. [cit. 2025-03-03].

LONG, Sarah S, 1999. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)—What it isn't. What is it? Online. *The Journal of Pediatrics*. Roč. 135, č. 1, s. 1-5. ISSN 00223476. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70316-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70316-1). [cit. 2025-03-03].

LU, Jinghua; YU, Yadong; ZHU, Iowis; CHENG, Yifan a SUN, Peter D., 2014. Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis. Online. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Roč. 111, č. 14, s. 5189-5194. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.1322357111>. [cit. 2025-03-03].

MAC MAHON, Julie; MURRAY, Gregg; MCCARTNEY, Yvonne; CROWTHER, Stephen; TOBIN, Anne-Marie et al., 2023. Systemic AA amyloidosis in hidradenitis suppurativa: Should we be screening? Online. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Roč. 37, č. 5. ISSN 0926-9959. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jdv.18807>. [cit. 2025-03-03].

- MAGY, Nadine; LIEPNIEKS, Juris J.; BENSON, Merrill D. a KLUVE-BECKERMAN, Barbara, 2003. Amyloid-enhancing factor mediates amyloid formation on fibroblasts via a nidus/template mechanism. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 48, č. 5, s. 1430-1437. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.10964>. [cit. 2025-03-03].
- MANTHIRAM, Kalpana; LAPIDUS, Sivia a EDWARDS, Kathryn, 2017. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: an update. Online. *Current Opinion in Rheumatology*. Roč. 29, č. 5, s. 493-499. ISSN 1040-8711. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000418>. [cit. 2025-03-03].
- MARONESE, Carlo Alberto; MOLTRASIO, Chiara a MARZANO, Angelo Valerio, 2024. Hidradenitis Suppurativa-Related Autoinflammatory Syndromes. Online. *Dermatologic Clinics*. Roč. 42, č. 2, s. 247-265. ISSN 07338635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.12.004>. [cit. 2025-03-03].
- MARTINS, Carlo O.; LEZCANO, Cecilia; YI, San S.; LANDAU, Heather J.; CHAPMAN, Jessica R. et al., 2018. Novel iatrogenic amyloidosis caused by peptide drug liraglutide: a clinical mimic of AL amyloidosis. Online. *Haematologica*. Roč. 103, č. 12, s. e610-e612. ISSN 0390-6078. Dostupné z: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.203000>. [cit. 2025-03-03].
- MASOUYÉ, I., 1997. Diagnostic Screening of Systemic Amyloidosis by Abdominal Fat Aspiration: An Analysis of 100 Cases. *The American Journal of Dermatopathology*. Roč. 19, č. 1, s. 41-45. ISSN 0193-1091. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/00000372-199702000-00008>. [cit. 2025-03-03].
- MASTERS, Seth L.; SIMON, Anna; AKSENTIJEVICH, Ivona a KASTNER, Daniel L., 2009. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. Online. *Annual Review of Immunology*. Roč. 27, č. 1, s. 621-668. ISSN 0732-0582. Dostupné z: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627>. [cit. 2025-03-03].
- MCDERMOTT, Michael F; AKSENTIJEVICH, Ivona; GALON, Jérôme; MCDERMOTT, Elizabeth M; OGUNKOLADE, B. William et al., 1999. Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. Online. *Cell*. Roč. 97, č. 1, s. 133-144. ISSN 00928674. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7). [cit. 2025-03-03].
- MCGONAGLE, Dennis a MCDERMOTT, Michael F, 2006. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. Online. *PLoS Medicine*. Roč. 3, č. 8, s. e297. ISSN 1549-1676. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>. [cit. 2025-03-03].
- MEDLEJ-HASHIM, Myrna; DELAGUE, Valérie; CHOUERY, Eliane; SALEM, Nabiha; RAWASHDEH, Mohammed et al., 2004. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. Online. *BMC Medical Genetics*. Roč. 5, č. 1, s. 4. ISSN 1471-2350. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-5-4>. [cit. 2025-03-03].
- MEIORIN, Silvia; ESPADA, Graciela a ROSE, Carlos, 2013. Autoinflammatory diseases in Pediatrics. Online. *Archivos Argentinos de Pediatría*. Roč. 111, č. 3, s. 237-243. ISSN 03250075. Dostupné z: <https://doi.org/10.5546/aap.2013.eng.237>. [cit. 2025-03-03].
- MELIKOGLU, Melike; OZDOGAN, Huri; KORKMAZ, Cengiz; KASAPCOPUR, Ozgur; ARISOY, Nil et al., 2000. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 59, č. 11, s. 910-913. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/ard.59.11.910>. [cit. 2025-03-03].
- MENDONÇA, Leonardo Oliveira a FRÉMOND, Marie-Louise, 2024. Interferonopathies: From concept to clinical practice. Online. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Roč. 38, č. 3, s. 101975. ISSN 15216942. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101975>. [cit. 2025-03-03].
- MENSA-VILARO, Anna; TARNG CHAM, Weng; PING TANG, Swee; CHIN LIM, Sern; GONZÁLEZ-ROCA, Eva et al., 2016. First Identification of Intrafamilial Recurrence of Blau Syndrome due to Gonosomal NOD2 Mosaicism. Online. *Arthritis & Rheumatology*. Roč. 68, č. 4, s. 1039-1044. ISSN 2326-5191. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.39519>. [cit. 2025-03-03].

- MILNER, Joshua D., 2015. PLAID: a Syndrome of Complex Patterns of Disease and Unique Phenotypes. Online. *Journal of Clinical Immunology*. Roč. 35, č. 6, s. 527-530. ISSN 0271-9142. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0177-x>. [cit. 2025-03-03].
- MIRIOGLU, Safak; ULUDAG, Omer; HURDOGAN, Ozge; KUMRU, Gizem; BERKE, Ilay et al., 2024. AA Amyloidosis: A Contemporary View. Online. *Current Rheumatology Reports*. Roč. 26, č. 7, s. 248-259. ISSN 1523-3774. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01147-8>. [cit. 2025-03-03].
- MISRA, Pinaki; BLANCAS-MEJIA, Luis M. a RAMIREZ-ALVARADO, Marina, 2019. Mechanistic Insights into the Early Events in the Aggregation of Immunoglobulin Light Chains. Online. *Biochemistry*. Roč. 58, č. 29, s. 3155-3168. ISSN 0006-2960. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00311>. [cit. 2025-03-03].
- MIYAGAWA, Ippei; NAKAYAMADA, Shingo; SAITO, Kazuyoshi; HANAMI, Kentaro; NAWATA, Masao et al., 2013. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. Online. *Modern Rheumatology*. Roč. 24, č. 3, s. 405-409. ISSN 1439-7595. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.844294>. [cit. 2025-03-03].
- MOLL, Monika a KUEMMERLE-DESCHNER, Jasmin B., 2013. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. Online. *Clinical Immunology*. Roč. 147, č. 3, s. 242-275. ISSN 15216616. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.04.008>. [cit. 2025-03-03].
- MOSCHELLA, S. L., 1966. Hidradenitis suppurativa. Complications resulting in death. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. Roč. 198, č. 1, s. 201-203. ISSN 00987484. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.198.1.201>. [cit. 2025-03-03].
- MUCKLE, T.J., 1979. The 'Muckle-Wells' syndrome. *British Journal of Dermatology*. Roč. 100, č. 1, s. 87-92. ISSN 0007-0963. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1979.tb03572.x>. [cit. 2025-03-03].
- NAESENS, Leslie; NEMEGEER, Josephine; ROELENS, Filip; VALLAEYS, Lore; MEUWISSEN, Marije et al., 2022. Mutations in RNU7-1 Weaken Secondary RNA Structure, Induce MCP-1 and CXCL10 in CSF, and Result in Aicardi-Goutières Syndrome with Severe End-Organ Involvement. Online. *Journal of Clinical Immunology*. Roč. 42, č. 5, s. 962-974. ISSN 0271-9142. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01209-5>. [cit. 2025-03-03].
- NAGATA, Michio; SHIMOKAMA, Tatsuro; HARADA, Atsumi; KOYAMA, Akio a WATANABE, Teruo, 2001. Glomerular crescents in renal amyloidosis: An epiphenomenon or distinct pathology? Online. *Pathology International*. Roč. 51, č. 3, s. 179-186. ISSN 1320-5463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2001.01188.x>. [cit. 2025-03-03].
- NAIK, Haley B. a COWEN, Edward W., 2013. Autoinflammatory Pustular Neutrophilic Diseases. Online. *Dermatologic Clinics*. Roč. 31, č. 3, s. 405-425. ISSN 07338635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.04.001>. [cit. 2025-03-03].
- NAKAJIMA, Ayako; SAKAI, Ryoko; INOUE, Eisuke a HARIGAI, Masayoshi, 2020. Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. Online. *International Journal of Rheumatic Diseases*. Roč. 23, č. 12, s. 1676-1684. ISSN 1756-1841. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13974>. [cit. 2025-03-03].
- NAKAMURA, Tadashi; HIGASHI, Syu-ichi; TOMODA, Kunihiko; TSUKANO, Michishi a SHONO, Masahiro, 2010. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Online. *Clinical Rheumatology*. Roč. 29, č. 12, s. 1395-1401. ISSN 0770-3198. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1469-4>. [cit. 2025-03-03].
- NAKAMURA, Tadashi a FENG, Dali, 2013. Diagnosis and Treatment of AA amyloidosis with Rheumatoid Arthritis: State of the Art. Online. In: *Amyloidosis*. IntechOpen. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/chapters/44838>. [cit. 2025-03-03].
- NAVON ELKAN, Paulina; PIERCE, Sarah B.; SEGEL, Reeval; WALSH, Tom; BARASH, Judith et al., 2014. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. Online. *New England Journal of*

Medicine. Roč. 370, č. 10, s. 921-931. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307362>. [cit. 2025-03-03].

NAZZAR ROMERO, Samira a MCCURDY, Deborah, 2024. Overview of Systemic Autoinflammatory Diseases. Online. *Advances in Pediatrics*. Roč. 71, č. 1, s. 213-228. ISSN 00653101. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2024.02.001>. [cit. 2025-03-03].

NEVEN, Bénédicte; PRIEUR, Anne-Marie a QUARTIER DIT MAIRE, Pierre, 2008. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. Online. *Nature Clinical Praactice Rheumatology*. Roč. 4, s. 481-489. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/ncprheum0874>. [cit. 2025-03-03].

NEVYJEL, Marco; PONTILLO, Alessandra; CALLIGARIS, Lorenzo; TOMMASINI, Alberto; D'OSUALDO, Andrea et al., 2007. Diagnostics and Therapeutic Insights in a Severe Case of Mevalonate Kinase Deficiency. Online. *Pediatrics*. Roč. 119, č. 2, s. e523-e527. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2015>. [cit. 2025-03-03].

NIGROVIC, Peter A., 2015. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. Online. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Roč. 112, č. 52, s. 15785-15786. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.1521837113>. [cit. 2025-03-03].

NIGROVIC, Peter A.; LEE, Pui Y. a HOFFMAN, Hal M., 2020. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. Online. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Roč. 146, č. 5, s. 925-937. ISSN 00916749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.017>. [cit. 2025-03-03].

NOMURA, Toshifumi, 2020. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 11. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00847>. [cit. 2025-03-03].

NUVOLONE, Mario a MERLINI, Giampaolo, 2017. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. Online. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Roč. 32, č. 5, s. 770-780. ISSN 0931-0509. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw305>. [cit. 2025-03-03].

OBICI, Laura; MANNO, Carlo; MUDA, Andrea Onetti; PICCO, Paolo; D'OSUALDO, Andrea et al., 2004. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 50, č. 9, s. 2966-2969. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.20490>. [cit. 2025-03-03].

OBICI, Laura; MEINI, Antonella; CATTALINI, Marco; CHICCA, Silvana; GALLIANI, Marco et al., 2011. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 70, č. 8, s. 1511-1512. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143438>. [cit. 2025-03-03].

OBICI, Laura a MERLINI, Giampaolo, 2012. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. Online. *Swiss Medical Weekly*. Roč. 142, č. 1. ISSN 1424-7860. Dostupné z: <https://doi.org/10.4414/smz.2012.13580>. [cit. 2025-03-03].

OBICI, Laura a MERLINI, Giampaolo, 2012. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. Online. *Autoimmunity Reviews*. Roč. 12, č. 1, s. 14-17. ISSN 15689972. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.016>. [cit. 2025-03-03].

OKUDA, Yasuaki; YAMADA, Toshiyuki; UEDA, Mitsuharu a ANDO, Yukio, 2018. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. Online. *Internal Medicine*. Roč. 57, č. 23, s. 3351-3355. ISSN 0918-2918. Dostupné z: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1099-18>. [cit. 2025-03-03].

OMBRELLO, Amanda a AKSENTIJEVICH, Ivona, 2015. AA amyloidosis. In: PICKEN, Maria; HERRERA, Guillermo a DOGAN, Ahmet. *Amyloid and Related Disorders: Surgical Pathology and Clinical Correlations*. 2. New York: Humana Press, s. 31-53. ISBN 978-3-319-19294-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9>.

- ÖZÇAKAR, Z. Birsin; ÖZDEL, Semanur; YILMAZ, Songül; KURT-ŞÜKÜR, E. Didem; EKIM, Mesiha et al., 2016. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. Online. *Clinical Rheumatology*. Roč. 35, č. 2, s. 441-446. ISSN 0770-3198. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2772-2>. [cit. 2025-03-03].
- OZEN, Seza; BAKKALOGLU, Aysin; YILMAZ, Engin; DUZOVA, Ali; BALCI, Banu et al., 2003. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? Online. *J Rheumatol*. Roč. 30, č. 9, s. 2014-2018. [cit. 2025-03-03].
- OZEN, Seza; DEMIRKAYA, Erkan; ERER, Burak; LIVNEH, Avi; BEN-CHETRIT, Eldad et al., 2016. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 75, č. 4, s. 644-651. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>. [cit. 2025-03-03].
- PADEH, Shai; BREZNIAK, Naphtali; ZEMER, Debora; PRAS, Elon; LIVNEH, Avi et al., 1999. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. Online. *The Journal of Pediatrics*. Roč. 135, č. 1, s. 98-101. ISSN 00223476. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70335-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70335-5). [cit. 2025-03-03].
- PALLADINI, Giovanni; RIVA, Eloisa; BASSET, Marco; RUSSO, Francesca; MILANI, Paolo et al., 2017. Prognostication of survival and progression to dialysis in AA amyloidosis. Online. *Amyloid*. Roč. 24, č. sup1, s. 136-137. ISSN 1350-6129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1289917>. [cit. 2025-03-03].
- PANIZO, Nayara; RIVERA, Francisco a LÓPEZ-GÓMEZ, Juan M., 2013. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. Online. *European Journal of Clinical Investigation*. Roč. 43, č. 12, s. 1371-1371. ISSN 0014-2972. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/eci.12156>. [cit. 2025-03-03].
- PAPADOPOULOS, Vasileios P; ANTONIADOU, Christina; RITIS, Konstantinos a SKENDROS, Panagiotis, 2022. MEFV Mutations in IBD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Online. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Roč. 31, č. 1, s. 85-97. ISSN 1842-1121. Dostupné z: <https://doi.org/10.15403/jgld-4070>. [cit. 2025-03-03].
- PAPA, Riccardo a LACHMANN, Helen J., 2018. Secondary, AA, Amyloidosis. Online. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Roč. 44, č. 4, s. 585-603. ISSN 0889857X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.004>. [cit. 2025-03-03].
- PAPA, Riccardo; PENCO, Federica; VOLPI, Stefano a GATTORNO, Marco, 2021. Actin Remodeling Defects Leading to Autoinflammation and Immune Dysregulation. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 11, s. 604206. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604206>. [cit. 2025-03-03].
- PAPA, Riccardo; PENCO, Federica; VOLPI, Stefano; SUTERA, Diana; CAORSI, Roberta et al., 2021. Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers. Online. *Journal of Clinical Medicine*. Roč. 10, č. 9. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm10091963>. [cit. 2025-03-03].
- PARK, Yong Hwan; REMMERS, Elaine F.; LEE, Wonyong; OMBRELLO, Amanda K.; CHUNG, Lawton K. et al., 2020. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to Yersinia pestis. Online. *Nature Immunology*. Roč. 21, č. 8, s. 857-867. ISSN 1529-2908. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0705-6>. [cit. 2025-03-03].
- PEÑA-ROSADO, A.; RIERA-MARTÍ, N.; EXPÓSITO-SERRANO, V. a ROMANÍ, J., 2021. Trastornos autoinflamatorios de la queratinización. Online. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Roč. 112, č. 10, s. 891-900. ISSN 00017310. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.05.015>. [cit. 2025-03-03].
- PERKO, Daša; DEBELJAK, Maruša; TOPLAK, Nataša; AVČIN, Tadej a AKAR, Nejat, 2015. Clinical Features and Genetic Background of the Periodic Fever Syndrome with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis: A Single Center Longitudinal Study of 81 Patients. Online. *Mediators of Inflammation*. Roč. 2015, č. 1. ISSN 0962-9351. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2015/293417>. [cit. 2025-03-03].

- PICKEN, Maria M., 2020. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. Online. *Acta Haematologica*. Roč. 143, č. 4, s. 322-334. ISSN 0001-5792. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000506696>. [cit. 2025-03-03].
- PINNEY, Jennifer H.; SMITH, Colette J.; TAUBE, Jessi B.; LACHMANN, Helen J.; VENNEN, Christopher P. et al., 2013. Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. Online. *British Journal of Haematology*. Roč. 161, č. 4, s. 525-532. ISSN 0007-1048. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>. [cit. 2025-03-03].
- PIRAM, Maryam; KONÉ-PAUT, Isabelle; LACHMANN, Helen J; FRENKEL, Joost; OZEN, Seza et al., 2014. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 73, č. 12, s. 2168-2173. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203666>. [cit. 2025-03-03].
- PLATANIAS, Leonidas C., 2005. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Online. *Nature Reviews Immunology*. Roč. 5, č. 5, s. 375-386. ISSN 1474-1733. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nri1604>. [cit. 2025-03-03].
- POTYŠOVÁ, Z.; MERTA, M.; TESAR, V.; JANČOVÁ, E.; HONSOVÁ, E. et al., 2009. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. Online. *International Urology and Nephrology*. Roč. 41, č. 4, s. 941-945. ISSN 0301-1623. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9524-2>. [cit. 2025-03-03].
- PRIEUR, A.-M.; GRISCELLI, C.; LAMPERT, F.; TRUCKENBRODT, H.; GUGGENHEIM, M. A. et al., 2009. A Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular (CINCA) Syndrome. A Specific Entity Analysed in 30 Patients. Online. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. Roč. 16, č. sup66, s. 57-68. ISSN 0300-9742. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/03009748709102523>. [cit. 2025-03-03].
- PROCOPIO, V.; MANTI, S.; BIANCO, G.; CONTI, G.; ROMEO, A. et al., 2018. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A “non classic” recessive autosomal or “atypical” dominant autosomal inheritance? Online. *Gene*. Roč. 641, s. 279-286. ISSN 03781119. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.068>. [cit. 2025-03-03].
- PUCHTLER, Holde; SWEAT, Faye a LEVINE, M, 1962. On the binding of Congo red by amyloid. *J Histochem Cytochem*. Roč. 10, č. 3, s. 355-364. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/10.3.35>. [cit. 2025-03-03].
- RAINFRAY, M; MEYRIER, A; VALEYRE, D; TAZI, A a BATTESTI, J P, 1988. Renal amyloidosis complicating sarcoidosis. *Thorax*. Roč. 43, č. 5, s. 422-423. ISSN 0040-6376. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/thx.43.5.422>. [cit. 2025-03-03].
- REAL DE ASUA, Diego; GALVAN, Jose Maria; FILIGGHEDU, Maria Teresa; TRUJILLO, Davinia; COSTA, Ramon et al., 2014. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. Online. *Clinical Epidemiology*. Roč. 6, č. 1, s. 369-377. ISSN 1179-1349. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S39981>. [cit. 2025-03-03].
- REDONDO-PACHÓN, M.D.; ENRÍQUEZ, R.; SIRVENT, A.E.; ANDRADA, E.; NOGUERA-PONS, R. et al., 2013. Tocilizumab Treatment for Nephrotic Syndrome Due to Amyloidosis in Behcet's Disease. Online. *Renal Failure*. Roč. 35, č. 4, s. 547-550. ISSN 0886-022X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.773913>. [cit. 2025-03-03].
- RICE, Gillian; PATRICK, Teresa; PARMAR, Rekha; TAYLOR, Claire F.; AEBY, Alec et al., 2007. Clinical and Molecular Phenotype of Aicardi-Goutières Syndrome. Online. *The American Journal of Human Genetics*. Roč. 81, č. 4, s. 713-725. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://doi.org/10.1086/521373>. [cit. 2025-03-03].
- RICHARDS, Duncan B.; COOKSON, Louise M.; BARTON, Sharon V.; LIEFAARD, Lia; LANE, Thirusha et al., 2018. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. Online. *Science Translational Medicine*. Roč. 10, č. 422. ISSN 1946-6234. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan3128>. [cit. 2025-03-03].

- RICHARDS, Duncan; BAMFORD, Mark; LIEFAARD, Lia; HAQUE, Nazneen; LEWIS, Gareth et al., 2020. Identification, preclinical profile, and clinical proof of concept of an orally bioavailable pro-drug of miridesap. Online. *British Journal of Pharmacology*. Roč. 177, č. 8, s. 1853-1864. ISSN 0007-1188. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bph.14956>. [cit. 2025-03-03].
- RÖCKEN, Christoph a SHAKESPEARE, Ann, 2002. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. Online. *Virchows Archiv*. Roč. 440, č. 2, s. 111-122. ISSN 0945-6317. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00428-001-0582-9>. [cit. 2025-03-03].
- RODRIGUES, François; PHILIT, Jean-Baptiste; GIURGEA, Irina; ANGLICHEAU, Dany; ROUX, Jean-Jacques et al., 2020. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: A report of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review of literature. Online. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Roč. 50, č. 6, s. 1370-1373. ISSN 00490172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.005>. [cit. 2025-03-03].
- RODRIGUES, François; CUISSET, Laurence; CADOR-ROUSSEAU, Bérangère; GIURGEA, Irina; NEVEN, Benedicte et al., 2022. AA amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syndrome: a study of 86 cases including 23 French patients and systematic review. Online. *Rheumatology*. Roč. 61, č. 12, s. 4827-4834. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac145>. [cit. 2025-03-03].
- ROWCZENIO, Dorota M.; TROJER, Hadija; OMOYINMI, Ebun; ARÓSTEGUI, Juan I.; ARAKELOV, Grigor et al., 2016. Association of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome With Gonosomal Mosaicism of a Novel 24-Nucleotide TNFRSF1A Deletion. Online. *Arthritis & Rheumatology*. Roč. 68, č. 8, s. 2044-2049. ISSN 2326-5191. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.39683>. [cit. 2025-03-03].
- ROWCZENIO, Dorota M.; GOMES, Sónia Melo; ARÓSTEGUI, Juan I.; MENSA-VILARÓ, Anna; OMOYINMI, Ebun et al., 2017. Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused by Somatic NLRP3 Mosaicism—UK Single Center Experience. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 8, s. 1410. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01410>. [cit. 2025-03-03].
- RUKAVINA, Iva, 2015. SAPHO syndrome: A review. Online. *Journal of Children's Orthopaedics*. Roč. 9, č. 1, s. 19-27. ISSN 1863-2521. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0627-7>. [cit. 2025-03-03].
- RUSSO, R. A. G. a BROGAN, P. A., 2014. Monogenic autoinflammatory diseases. Online. *Rheumatology*. Roč. 53, č. 11, s. 1927-1939. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu170>. [cit. 2025-03-03].
- RYŠAVÁ, Romana, 2013. *Systémové amyloidózy a jejich léčba*. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-341-1.
- SAATCI, U.; BAKKALOGLU, A.; OZEN, S. a BESBAS, N., 1993. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica*. Roč. 82, č. 8, s. 705-706. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb18045.x>. [cit. 2025-03-03].
- SACK, George, 2020. Serum Amyloid A (SAA) Proteins. Online. *Subcellular Biochemistry*. 2020-03-19, roč. 94, s. 421-436. ISBN 978-3-030-41768-0. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_17. [cit. 2025-03-03].
- SAID, Samar M.; SETHI, Sanjeev; VALERI, Anthony M.; LEUNG, Nelson; CORNELL, Lynn D. et al., 2013. Renal Amyloidosis. Online. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Roč. 8, č. 9, s. 1515-1523. ISSN 1555-9041. Dostupné z: <https://doi.org/10.2215/CJN.10491012>. [cit. 2025-03-03].
- SANCHEZ, GINA A MONTEALEGRE a HASHKES, PHILIP J, 2009. Neurological manifestations of the Mendelian-inherited autoinflammatory syndromes. Online. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Roč. 51, č. 6, s. 420-428. ISSN 0012-1622. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03336.x>. [cit. 2025-03-03].
- SAVIC, Sinisa; CASELEY, Emily A. a MCDERMOTT, Michael F., 2020. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. Online. *Nature Reviews Rheumatology*. Roč. 16, č. 4, s. 222-237. ISSN 1759-4790. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0377-5>. [cit. 2025-03-03].

SCARPIONI, Roberto, 2016. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. Online. *World Journal of Nephrology*. Roč. 5, č. 1, s. 66-75. ISSN 2220-6124. Dostupné z: <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i1.66>. [cit. 2025-03-03].

SCARPIONI, Roberto a OBICI, Laura, 2018. Renal involvement in autoinflammatory diseases and inflammasome-mediated chronic kidney damage. Online. *Clin Exp Rheumatol*. Roč. 36, č. Suppl 110 (1), s. 54-60. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742060/>. [cit. 2025-03-03].

SCHAFER, BL; BISHOP, RW; KRATUNIS, VJ; KALINOWSKI, SS; MOSLEY, ST et al., 1992. Molecular cloning of human mevalonate kinase and identification of a missense mutation in the genetic disease mevalonic aciduria. *J Biol Chem*. Roč. 267, č. 19, s. 13229-38. [cit. 2025-03-03].

SCHERF, L; GRIFFEL, B a GAFNI, J, 1964. Amyloidosis in Behcets syndrome. *Tel-Hashomer Hosp*. Roč. 3, s. 115-116.

SCHWABE, ARTHUR D. a PETERS, ROBERT S., 1974. Familial Mediterranean fever in Armenias. Analysis of 100 cases. *Medicine*. Roč. 53, č. 6, s. 453-462. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/00005792-197411000-00005>. [cit. 2025-03-03].

SEONG, Seung-Yong a MATZINGER, Polly, 2004. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. Online. *Nature Reviews Immunology*. Roč. 4, č. 6, s. 469-478. ISSN 1474-1733. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nri1372>. [cit. 2025-03-03].

SERRA, Isabel; OLLER, Blanca; MAÑOSA, Míriam; NAVES, Juan E.; ZABANA, Yamile et al., 2010. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: Retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome. Online. *Journal of Crohn's and Colitis*. Roč. 4, č. 3, s. 269-274. ISSN 18739946. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.11.009>. [cit. 2025-03-03].

SHARMA, Prabin, 2017. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. Online. *Annals of Gastroenterology*. Roč. 30, č. 5, s. 504-511. ISSN 17927463. Dostupné z: <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0168>. [cit. 2025-03-03].

SIEGAL, Sheppard, 1947. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology*. Roč. 12, č. 2, s. 234-247. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(49\)80034-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(49)80034-5). [cit. 2025-03-03].

SIKORA, Jakub; KMOCHOVÁ, Tereza; MUŠÁLKOVÁ, Dita; POHLUDKA, Michal; PŘIKRYL, Petr et al., 2022. A mutation in the SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. Online. *Kidney International*. Roč. 101, č. 2, s. 349-359. ISSN 00852538. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.007>. [cit. 2025-03-03].

SIMMS, Robert W.; PROUT, Marianne N. a COHEN, Alan S., 1994. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillière's Clinical Rheumatology*. Roč. 8, č. 3, s. 627-634. ISSN 09503579. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0950-3579\(05\)80119-0](https://doi.org/10.1016/S0950-3579(05)80119-0). [cit. 2025-03-03].

SOHAR, Ezra; GAFNI, Joseph; PRAS, Mordechai a HELLER, Harry, 1967. Familial Mediterranean fever. *The American Journal of Medicine*. Roč. 43, č. 2, s. 227-253. ISSN 00029343. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90167-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2). [cit. 2025-03-03].

SOZERI, Betul; GULEZ, Nesrin; ERGIN, Malik a SERDAROGLU, Erkin, 2016. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. Online. *Molecular and Cellular Pediatrics*. Roč. 3, č. 1. ISSN 2194-7791. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0058-2>. [cit. 2025-03-03].

STANDING, Ariane S.I.; MALINOVA, Dessislava; HONG, Ying; RECORD, Julien; MOULDING, Dale et al., 2017. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. Online. *Journal of Experimental Medicine*. Roč. 214, č. 1, s. 59-71. ISSN 0022-1007. Dostupné z: <https://doi.org/10.1084/jem.20161228>. [cit. 2025-03-03].

TANAKA, Naoko; IZAWA, Kazushi; SAITO, Megumu K.; SAKUMA, Mio; OSHIMA, Koichi et al., 2011. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular

syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 63, č. 11, s. 3625-3632. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.30512>. [cit. 2025-03-03].

TAYLAN, Ali; GURLER, Oguz; TOPRAK, Burak; SISMAN, Ali Riza; YALCIN, Hulya et al., 2015. S100A12, Chitotriosidase, and Resolvin D1 as Potential Biomarkers of Familial Mediterranean Fever. Online. *Journal of Korean Medical Science*. Roč. 30, č. 9, s. 1241-1245. ISSN 1011-8934. Dostupné z: <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1241>. [cit. 2025-03-03].

TCHENIO, X; BERTOCCHI, M; MCGRÉGOR, B; DAOUD, S; MORNEX, J et al., 1996. Type AA renal amyloidosis in sarcoidosis. *Rev Mal Respir*. Roč. 13, č. 6, s. 601-602. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9036507/>. [cit. 2025-03-03].

TENNENT, G A; LOVAT, L B a PEPYS, M B, 1995. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Roč. 92, č. 10, s. 4299-4303. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.10.4299>. [cit. 2025-03-03].

TER HAAR, Nienke M; OSWALD, Marlen; JEYARATNAM, Jerold; ANTON, Jordi; BARRON, Karyl S et al., 2015. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 74, č. 9, s. 1636-1644. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207546>. [cit. 2025-03-03].

TER HAAR, Nienke M.; JEYARATNAM, Jerold; LACHMANN, Helen J.; SIMON, Anna; BROGAN, Paul A. et al., 2016. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. Online. *Arthritis & Rheumatology*. Roč. 68, č. 11, s. 2795-2805. ISSN 2326-5191. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.39763>. [cit. 2025-03-03].

THE INTERNATIONAL FMF CONSORTIUM, 1997. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. Online. *Cell*. Roč. 90, č. 4, s. 797-807. ISSN 00928674. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5). [cit. 2025-03-03].

TOPALOGLU, R; OZALTIN, F; YILMAZ, E; OZEN, S; BALCI, B et al., 2005. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 64, č. 5, s. 750-752. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.026963>. [cit. 2025-03-03].

TOPALOGLU, Rezan; BATU, Ezgi Deniz; ORHAN, Diclehan; OZEN, Seza a BESBAS, Nesrin, 2016. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. Online. *Pediatric Nephrology*. Roč. 31, č. 4, s. 633-640. ISSN 0931-041X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3249-5>. [cit. 2025-03-03].

TOPLAK, Natasa; FRENKEL, Joost; OZEN, Seza; LACHMANN, Helen J; WOO, Patricia et al., 2012. An International registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 71, č. 7, s. 1177-1182. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200549>. [cit. 2025-03-03].

TOSCA CUQUERELLA, Joan; BOSCA-WATTS, Marta Maia; ANTON AUSEJO, Rosario; TEJEDOR ALONSO, Sandra; MORA DE MIGUEL, Francisco et al., 2016. Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. Online. *Journal of Crohn's and Colitis*. Roč. 10, č. 10, s. 1245-1253. ISSN 1873-9946. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw080>. [cit. 2025-03-03].

TOUITOU, Isabelle; SARKISIAN, Tamara; MEDLEJ-HASHIM, Myrna; TUNCA, Mehmet; LIVNEH, Avi et al., 2007. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial mediterranean fever. Online. *Arthritis & Rheumatism*. Roč. 56, č. 5, s. 1706-1712. ISSN 0004-3591. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.22507>. [cit. 2025-03-03].

TOUITOU, Isabelle; GALEOTTI, Caroline; ROSSI-SEMERANO, Linda; HENTGEN, Véronique; PIRAM, Maryam et al., 2013. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. Online. *Orphanet*

Journal of Rare Diseases. Roč. 8, č. 1, s. 162. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-162>. [cit. 2025-03-03].

TSIMARATOS, M.; KONÉ-PAUT, I.; DANIEL, L.; GUBLER, M.-C.; DUSSOL, B. et al., 1999. Crescentic glomerulonephritis in hyper IgD syndrome. Online. *Pediatric Nephrology*. Roč. 13, č. 2, s. 132-134. ISSN 0931-041X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s004670050579>. [cit. 2025-03-03].

TUFAN, Abdurrahman a LACHMANN, Helen J, 2020. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Online. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. Roč. 50, č. 7, s. 1591-1610. ISSN 13036165. Dostupné z: <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11>. [cit. 2025-03-03].

UGURLU, Serdal; HACIOGLU, Aysa; ADIBNIA, Yasaman; HAMURYUDAN, Vedat a OZDOGAN, Huri, 2017. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. Online. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Roč. 12, č. 1. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0642-0>. [cit. 2025-03-03].

UGURLU, Serdal; ERGEZEN, Bilgesu; EGELI, Bugra Han; SELVI, Oguzhan a OZDOGAN, Huri, 2020. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. Online. *Rheumatology*. Roč. 59, č. 12, s. 3892-3899. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa211>. [cit. 2025-03-03].

URIEN, Saik; BARDIN, Christophe; BADER-MEUNIER, Brigitte; MOUY, Richard; COMPEYROT-LACASSAGNE, Sandrine et al., 2013. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. Online. *BMC Pharmacology and Toxicology*. Roč. 14, č. 1, s. 40. ISSN 2050-6511. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-40>. [cit. 2025-03-03].

UYSAL, Berfin a VURUŞKAN, Berna Aytaç, 2022. AA amyloidosis presenting with acute kidney injury, curable or not? Online. *The Turkish Journal of Pediatrics*. Roč. 64, č. 4, s. 781-786. ISSN 2791-6421. Dostupné z: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.3900>. [cit. 2025-03-03].

VAN DER HILST, J. C. H., 2011. Recent Insights into the Pathogenesis of Type AA Amyloidosis. Online. *The Scientific World JOURNAL*. Roč. 11, s. 641-650. ISSN 1537-744X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1100/tsw.2011.64>. [cit. 2025-03-03].

VAN DER HILST, Jeroen; MOUTSCHEN, Michel; MESSIAEN, Peter; LAUWERYS, Bernard a VANDERSCHUEREN, Steven, 2016. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Online. *Biologics: Targets and Therapy*. Roč. 10, s. 75-80. ISSN 1177-5491. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/BTT.S102954>. [cit. 2025-03-03].

VANONI, Federica; THEODOROPOULOU, Katerina a HOFER, Michaël, 2016. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. Online. *Pediatric Rheumatology*. Roč. 14, č. 1. ISSN 1546-0096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>. [cit. 2025-03-03].

VANONI, Federica; CAORSI, Roberta; AEBY, Sandra; COCHARD, Marie; ANTÓN, Jordi et al., 2018. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. Online. *Pediatric Rheumatology*. Roč. 16, č. 1. ISSN 1546-0096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0277-2>. [cit. 2025-03-03].

VOLPI, Stefano; PICCO, Paolo; CAORSI, Roberta; CANDOTTI, Fabio a GATTORNO, Marco, 2016. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. Online. *Pediatric Rheumatology*. Roč. 14, č. 1. ISSN 1546-0096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0094-4>. [cit. 2025-03-03].

VRANA, J. A.; THEIS, J. D.; DASARI, S.; MEREUTA, O. M.; DISPENZIERI, A. et al., 2014. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. Online. *Haematologica*. Roč. 99, č. 7, s. 1239-1247. ISSN 0390-6078. Dostupné z: <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.102764>. [cit. 2025-03-03].

VURAL, S.; GÜNDOĞDU, M.; GÖKPINAR İLİ, E.; DURMAZ, C.D.; VURAL, A. et al., 2019. Association of pyrin mutations and autoinflammation with complex phenotype hidradenitis suppurativa: a case-control study.

- Online. *British Journal of Dermatology*. Roč. 180, č. 6, s. 1459-1467. ISSN 0007-0963. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bjd.17466>. [cit. 2025-03-03].
- WEKELL, Per; BERG, Stefan; KARLSSON, Anna a FASTH, Anders, 2017. Toward an Inclusive, Congruent, and Precise Definition of Autoinflammatory Diseases. Online. *Frontiers in Immunology*. Roč. 8, s. 497. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00497>. [cit. 2025-03-03].
- WELZEL, Tatjana a KUEMMERLE-DESCHNER, Jasmin B., 2021. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? Online. *Journal of Clinical Medicine*. Roč. 10, č. 1, s. 1-17. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm10010128>. [cit. 2025-03-03].
- WENTINK, Anne; NUSSBAUM-KRAMMER, Carmen a BUKAU, Bernd, 2019. Modulation of Amyloid States by Molecular Chaperones. Online. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Roč. 11, č. 7. ISSN 1943-0264. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033969>. [cit. 2025-03-03].
- WESTERMARK, Gunilla T.; FÄNDRICH, Marcus a WESTERMARK, Per, 2015. AA Amyloidosis: Pathogenesis and Targeted Therapy. Online. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. Roč. 10, č. 1, s. 321-344. ISSN 1553-4006. Dostupné z: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163913>. [cit. 2025-03-03].
- WISNIEWSKI, Thomas a FRANGIONE, Blas, 1992. Apolipoprotein E: A pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neuroscience Letters*. Roč. 135, č. 2, s. 235-238. ISSN 03043940. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90444-C](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90444-C). [cit. 2025-03-03].
- WITTKOWSKI, Helmut; KUEMMERLE-DESCHNER, Jasmin B; AUSTERMANN, Judith; HOLZINGER, Dirk; GOLDBACH-MANSKY, Raphaela et al., 2011. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. Online. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Roč. 70, č. 12, s. 2075-2081. ISSN 00034967. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/ard.2011.152496>. [cit. 2025-03-03].
- WURSTER, Victoria M.; CARLUCCI, James G.; FEDER, Henry M. a EDWARDS, Kathryn M., 2011. Long-Term Follow-Up of Children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome. Online. *The Journal of Pediatrics*. Roč. 159, č. 6, s. 958-964. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.004>. [cit. 2025-03-03].
- XU, Dan; LIU, Xiaoyu; LU, Chengyang; LUO, Jing; WANG, Caihong et al., 2019. Reduction of peripheral natural killer cells in patients with SAPHO syndrome. Online. *Clin Exp Rheumatol*. Roč. 37, č. 1, s. 12-18. [cit. 2025-03-03].
- YAMADA, Yumi; UENO, Toshinori; IRIFUKU, Taisuke; NAKASHIMA, Ayumu; DOI, Shigehiro et al., 2018. Tocilizumab histologically improved AA renal amyloidosis in a patient with multicentric Castelman disease: A case report . Online. *Clinical Nephrology*. Roč. 90, č. 3, s. 232-236. ISSN 0301-0430. Dostupné z: <https://doi.org/10.5414/CN109273>. [cit. 2025-03-03].
- YASIN, Shima; FALL, Ndate; BROWN, Rachel A; HENDERLIGHT, Maggie; CANNA, Scott W et al., 2020. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. Online. *Rheumatology*. Roč. 59, č. 2, s. 361-366. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez282>. [cit. 2025-03-03].
- YILMAZ, Engin; BALCI, Banu; KUTLAY, Sim; OZEN, Seza; BESBAS, Nesrin et al., 2003. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. Online. *Turk J Pediatr*. Roč. 45, č. 3, s. 198-202. Dostupné z: <https://turkjpdiatr.org/article/view/2888/2846>. [cit. 2025-03-03].
- YU, Hui; LIN, Liangbin; ZHANG, Zhiqiang; ZHANG, Huiyuan a HU, Hongbo, 2020. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. Online. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Roč. 5, č. 1, s. 209. ISSN 2059-3635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>. [cit. 2025-03-03].

- ZEMER, Deborah; PRAS, Mordechai; SOHAR, Ezra; MODAN, Michaela; CABILI, Shaltiel et al., 1986. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*. Roč. 314, č. 16, s. 1001-1005. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJM198604173141601>. [cit. 2025-03-03].
- ZEMER, Deborah; REVACH, Moshe; PRAS, Mordechai; MODAN, Baruch; SCHOR, Stanley et al., 1974. A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*. Roč. 291, č. 18, s. 932-934. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJM197410312911803>. [cit. 2025-03-03].
- ZHANG, Min; PENG, Ling-Long; WANG, Ying; WANG, Jian-Shu; LIU, Jiao et al., 2016. Roles of A20 in autoimmune diseases. Online. *Immunologic Research*. Roč. 64, č. 2, s. 337-344. ISSN 0257-277X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8677-6>. [cit. 2025-03-03].
- ZHANG, Shuo; LI, Chen; ZHANG, Siya; LI, Li; ZHANG, Weihong et al., 2019. Serum levels of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines, and RANKL/OPG in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. Online. *Modern Rheumatology*. Roč. 29, č. 3, s. 523-530. ISSN 1439-7595. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1469580>. [cit. 2025-03-03].
- ZHONG, Linqing; WANG, Wei; LI, Ji; MA, Mingsheng; GOU, Lijuan et al., 2020. The association of MEFV gene mutations with the disease risk and severity of systemic juvenile idiopathic arthritis. Online. *Pediatric Rheumatology*. Roč. 18, č. 1. ISSN 1546-0096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00427-8>. [cit. 2025-03-03].
- ZHOU, Qing; YANG, Dan; OMBRELLO, Amanda K.; ZAVIALOV, Andrey V.; TORO, Camilo et al., 2014. Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2. Online. *New England Journal of Medicine*. Roč. 370, č. 10, s. 911-920. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307361>. [cit. 2025-03-03].
- ZHOU, Qing; AKSENTIJEVICH, Ivona; WOOD, Geryl M.; WALTS, Avram D.; HOFFMANN, Patrycja et al., 2015. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused by a Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mutation. Online. *Arthritis & Rheumatology*. Roč. 67, č. 9, s. 2482-2486. ISSN 2326-5191. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.39190>. [cit. 2025-03-03].
- ZHOU, Qing; WANG, Hongying; SCHWARTZ, Daniella M; STOFFELS, Monique; PARK, Yong Hwan et al., 2016. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. Online. *Nature Genetics*. Roč. 48, č. 1, s. 67-73. ISSN 1061-4036. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/ng.3459>. [cit. 2025-03-03].
- Clinical trial NCT06397001: Study of ASO in Amyloidosis*, 2025. Online. National library of medicine. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06397001?cond=Amyloidosis&intr=ASO&rank=1>). [cit. 2025-03-03].
- Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study, 2005. Online. *Medicine*. Roč. 84, č. 1, s. 1-11. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>. [cit. 2025-03-03].
- Bellus Health: Phase 3 Results of Kiacta for AA Amyloidosis*, 2016. Online. Drug discovery trends. Dostupné z: <https://www.drugdiscoverytrends.com/bellus-health-phase-3-results-of-kiacta-for-aa-amyloidosis/>. [cit. 2025-03-03].

10 Seznam tabulek

Tabulka 1 Aicardiho-Goutieresův syndrom - přehled genů (modifikováno podle (Eleftheriou, D. et al. 2019))	18
Tabulka 2 Amyloidogenní fibrilární proteiny a jejich prekurzory (upraveno dle (Buxbaum, J. N. et al. 2024)).....	34
Tabulka 3 Kauzální příčiny AA amyloidózy (strong-associations) (převzato z (Brunger, A. F. et al. 2020)).....	38
Tabulka 4 Přehled zastoupení neobjasněných příčin AA amyloidóz v literatuře.....	39
Tabulka 5 Rizikové faktory vzniku amyloidózy pro některé AID (převzato z (La Bella, S. et al. 2023))	43
Tabulka 6 Primární diagnózy pacientů s prokázanou AA amyloidózou	75
Tabulka 7 Přehled pacientů s AA amyloidózou při základní diagnóze AID.....	79
Tabulka 8 Přehled pacientů s AA amyloidózou při možném AID.....	81
Tabulka 9 Základní charakteristiky kohort biptovaných pacientů s potvrzenou AA amyloidózou	82
Tabulka 10 Pacienti s amyloidózou evidovaní v registru EUROFEVER - základní charakteristika	84
Tabulka 11 Manifestace amyloidózy dle typu AID v registru EUROFEVER.....	85
Tabulka 12 Pediatrická kohorta pacientů s prokázanou amyloidózou v registru EUROFEVER.....	87
Tabulka 13 Souhrnné zastoupení jednotlivých klinických manifestací dle diagnóz	89
Tabulka 14 Detailní zastoupení jednotlivých klinických manifestací u TRAPS a FMF.....	90
Tabulka 15 Časová prodleva od poslední evidované kontroly pacientů s abnormální hodnotou proteinurie/mikroalbuminurie.....	91
Tabulka 16 Základní charakteristiky pacientů s abnormální hodnotou proteinurie/mikroalbuminurie	93
Tabulka 17 Renální postižení pacientů v registru EUROFEVER.....	94
Tabulka 18 Porovnání základních charakteristik pacientů s AA amyloidózou a abnormálními hladinami proteinurie/mikroalbuminurie.....	95
Tabulka 19 Porovnání diagnostického opoždění primárního AID v kohortě pacientů s AA amyloidózou a proteinurií/mikroalbuminurií	96
Tabulka 20 Počty indikovaných pacientů k vyšetření panelu genů AID metodou NGS v jednotlivých letech	98
Tabulka 21 Významnost rozdílu v koncentraci vybraných analytů mezi pacienty s AID v klidovém mezidobí a zdravými jedinci	100
Tabulka 22 Specialisté indikující vyšetření ve společné ambulanci pro dospělé pacienty s podezřením na AID (do 12/2024)	104
Tabulka 23 Počty nově evidovaných dospělých pacientů s AID v jednotlivých letech.....	104
Tabulka 24 Přehled literatury diskutující příčinnou diagnózu AA amyloidózy – kohorty pacientů...	109
Tabulka 25 Přehled literatury diskutující příčinnou diagnózu AA amyloidózy – diagnózy	110
Tabulka 26 Zastoupení kauzálních diagnóz při AA amyloidóze v období 2004-2012 a 2012-2020, rozděleno na pracoviště VFN a všechna biptující pracoviště v celé ČR	112
Tabulka 27 Zastoupení primární příčin AA amyloidózy pacientů pracoviště VFN v průběhu času...	113
Tabulka 28 Základní charakteristiky pacientů s AA amyloidózou pracoviště VFN v průběhu času ..	114

11 Seznam příloh

- Příloha 1 Protokol barvení kongo červení pro detekci amyloidu (dle UCL)
- Příloha 2 Protokol imunohistochemického barvení pro detekci AA amyloidu (dle UCL)
- Příloha 3 Renal involvement and amyloidosis in autoinflammatory diseases: a RIAID project
- Příloha 4 Dotazník za účelem získání dodatečných informací o pacientech s potvrzenou AA amyloidózou v registru EUROFEVER
- Příloha 5 Dotazník za účelem získání dodatečných informací o pacientech s proteinurií/mikroalbuminurií v registru EUROFEVER
- Příloha 6 Seznam vyšetřovaných genů v rámci panelu AID (metoda NGS) – původní panel (2018)
- Příloha 7 Protokol izolace genomové DNA kitem Wizard genomic DNA purification kit (dle VFN)
- Příloha 8 Protokol přípravy knihovny pomocí duálních indexů pro sekvenaci NGS (dle VFN)
- Příloha 9 Přehled vyšetřovaných analytů v rámci multiplexové analýzy (Luminex, n=48)
- Příloha 10 Přehled vyšetřovaných parametrů metodou ELISA (n=15)
- Příloha 11 Protokol vyšetření koncentrace IL1 α metodou ELISA
- Příloha 12 Protokol vyšetření koncentrace IL1 β metodou ELISA
- Příloha 13 Seznam uskutečněných aktivit k rozšíření povědomí o autoinflamatorních onemocněních
- Příloha 14 Česká verze edukační brožury o FMF a PFAPA syndromu
- Příloha 15 Klasifikační kritéria AID uplatňována pro pacienty v registru EUROFEVER (dle Gattorno, M. et al. 2019)
- Příloha 16 Seznam vyšetřovaných genů v rámci panelu AID (metoda NGS) – nově zavedený panel (2024)
- Příloha 17 Seznam genů analyzovaných klinickým exomem (VFN)
- Příloha 18 Index aktivity autoinflamatorního onemocnění (AIDAI)

12 Seznam publikací

12.1 Seznam publikací s IF se vztahem k dizertační práci

Fingerhutová, S., Franova, J., Hlavackova, E., Jancova, E., Prochazkova, L., Berankova, K., Tesarova, M., Honsova, E., Dolezalova, P. (2019). Muckle-Wells Syndrome Across Four Generations in One Czech Family: Natural Course of the Disease. *Front Immunol*, 10, 802. DOI: [10.3389/fimmu.2019.00802](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00802)
IF = 5.085 (2019)

Ter Haar, N. M., Eijkelboom, C., Cantarini, L., Papa, R., Brogan, P. A., Kone-Paut, I., Modesto, C., Hofer, M., Iagaru, N., Fingerhutová, S., Insalaco, A., Licciardi, F., Uziel, Y., Jelusic, M., Nikishina, I., Nielsen, S., Papadopoulou-Alataki, E., Olivieri, A. N., Cimaz, R., Susic, G., Stanevica, V., Van Gijn, M., Vitale, A., Ruperto, N., Frenkel, J., Gattorno, M., the Pediatric Rheumatology International Trial. (2019). Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*, 78(10), 1405-1411. DOI: [10.1136/annrheumdis-2018-214472](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214472)
IF = 16.102 (2019)

Fingerhutová, Š., Jančová, E., Doležalová, P. (2022). Anakinra in Paediatric Rheumatology and Periodic Fever Clinics: Is the Higher Dose Safe? *Frontiers in Pediatrics*, 10, 823847. DOI: [10.3389/fped.2022.823847](https://doi.org/10.3389/fped.2022.823847)
IF = 2.600 (2022)

Vyzhga, Y., Wittkowski, H., Hentgen, V., Georgin-Lavialle, S., Theodoropoulou, A., Fuehner, S., Jesenak, M., Frenkel, J., Papadopoulou-Alataki, E., Anton, J., Olivieri, A. N., Brunner, J., Sanchez, J., Kone-Paut, I., Fingerhutová, S., Pillet, P., Meinzer, U., Khubchandani, R., Jansson, A., Haas, J., Berendes, R., Kallinich, T., Horneff, G., Lilienthal, E., Papa, R., Foell, D., Lainka, E., Caorsi, R., Gattorno, M., Hofer, M. (2024). Unravelling the clinical heterogeneity of undefined recurrent fever over time in the European registries on Autoinflammation. *Pediatr Rheumatol Online J*, 22(1), 55. DOI: [10.1186/s12969-024-00987-z](https://doi.org/10.1186/s12969-024-00987-z)
IF = 2.800 (2023)

12.2 Seznamu publikací bez IF se vztahem k dizertační práci

Fingerhutová, Š., Doležalová, P. (2023) Periodické horečky, autoinflamatorní nemoci. *Čes-slov Pediat*, 78(4), 199-205.

Fingerhutová, Š., Jančová, E., Tesařová, M., Dvořáková, L., Doležalová, P. (2018). Periodické horečky a jiná autoinflamatorní onemocnění. *Čas. Lék. Čes*, 157, 122-129.

Fingerhutová, Š., Dallos, T., Bouchalová, K., Brejchová, I., Fráňová, J., Jančová, E., Jarošová, K., Kobrová, K., Macků, M., Malcová, H., Minxová, L., Němcová, D., Schuller, M., Skalická, E., Vargová, V., Doležalová, P. (2018). Péče o pacienty s autoinflamatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Čes. Revmatol*, 26 (1), 8-22.

Fingerhutová, Š., Dallos, T., Bouchalová, K., Brejchová, I., Fráňová, J., Jančová, E., Jarošová, K., Kobrová, K., Macků, M., Malcová, H., Minxová, L., Němcová, D., Schuller,

M., Skalická, E., Vargová, V., Doležalová, P. (2018) Péče o pacienty s autoinflamatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Čes-slov Pediat*, 73(4), 209-220.

Fingerhutová, Š., Doležalová, P. (2017). Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění. *Dermatol. Praxi*, 11(4), 192-198.

Fingerhutová, Š., Król, P., Doležalová, P. (2017). Diagnostická úskalí PFAPA syndromu. *VOX Paediatricae*, 17 (6), 24-28.

12.3 Seznam publikací s IF bez vztahu k dizertační práci

Caorsi, R., Consolaro, A., Speziani, C., Sozeri, B., Ulu, K., Faugier-Fuentes, E., Menchaca-Aguayo, H., Ozen, S., Sener, S., Rahman, S., Islam, M.I., Haerynck, F., Simonini, G., Viviana Mastri, M., Avcin, T., Srden, S., Pedrosa Fernandes, T.A., Stanevicha, V., Vojinovic, J., Sobh, A., Fingerhutova, S., Minxova, L., Gargo, A., Fonseca, A.R., Pandya, D., Varbanova, B., Sanchez-Manubens, J., Ganeva, M., Montin, D., Boyarchuk, O., Minghini, A., Bracaglia, C., Brogan, P., Candotti, F., Catalini, M., Meyts, I., Minoia, F., Taddio, A., Wouters, C., De Benedetti, F., Bovis, F., Ravelli, A., Ruperto, N., Gattorno, M., Bilginer, Y., Laila, K., Islam, M.M., Meertens, B., Hoste, L., Dehoorne, J., Schelstraete, P., Vandekerckhove, K., Willems, J., Matthijs, I., Beretta, G.F., Magalhaes, C.S., Chubata, O., Ricci, F., Vukovic, A., Temelkova, K., Avramovic, M.Z., Emersic, N., Bizjak, M., Vesel, T., Rodrigues, M.F., De Almeida, R.G., Lukjanovica, K., Elnagdy, M.H., Soliman, A., Terifajova, E., Brejchova, I., Magner, M., Myrup, Ch., Vougiouka, O., Jelusic, M., La Torre, F., Rigante, D., Maggio, M.C., Verdoni, L., Rubio-Perez, N., Vega Cornejo, G., Villarreal Trevino, A.V., Brito, I., Oliveira-Ramos, F., Alexeeva, E., Chasnyk, V., Arkachaisri, T., Boyko, Y., Vyzhga, Y., Samsonenko, S. (2024). The HyperPed-COVID international registry: Impact of age of onset, disease presentation and geographical distribution on the final outcome of MIS-C. *Journal of Autoimmunity*, **147**, 103265.

DOI: [10.1016/j.jaut.2024.103265](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103265)

IF = 7.900 (2023)

Bracaglia, C., Marucci, G., Del Chierico, F., Russo, A., Pardeo, M., Pires Marafon, D., Quagliariello, A., Caiello, I., Rea, F., Fingerhutova, S., Insalaco, A., Prencipe, G., Dolezalova, P., De Benedetti, F., Putignani, L. (2023). Microbiota transplant to control inflammation in a patient with NLRC4 gain-of-function-induced disease. *J Allergy Clin Immunol*, 152(1), 302-303.

DOI: [10.1016/j.jaci.2023.03.031](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.031)

IF = 11.400 (2023)

Ramanan, A.V., Quartier, P., Okamoto, N., Foeldvari, I., Spindler, A., Fingerhutova, S., Anton, J., Wang, Z., Meszaros, G., Araujo, J., Liao, R., Keller, S., Brunner, H.I., Ruperto, N. (2023) Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet*, 402(10401), 555-570.

DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00921-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00921-2)

IF = 98.400 (2023)

David, J., Stara, V., Hradsky, O., Tuckova, J., Slaba, K., Jabandziev, P., Sasek, L., Huml, M., Zidkova, I., Pavlicek, J., Palatova, A., Klaskova, E., Banszka, K., Terifajova, E., Vyhnaneck, R., Bloomfield, M., Fingerhutova, S., Dolezalova, P., Prochazkova, L., Chramostova, G.,

Fencel, F., Lebl, J. (2022). Nationwide observational study of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic. *Eur J Pediatr*, 181(10), 3663-3672.

DOI: [10.1007/s00431-022-04593-7](https://doi.org/10.1007/s00431-022-04593-7)

IF = 3.600 (2022)

Israni, M., Nicholson, B., Mahlaoui, N., Obici, L., Rossi-Semerano, L., Lachmann, H., Hayward, G., Avramović, MZ., Guffroy, A., Dalm, V., Rimmer, R., Solis, L., Villar, C., Gennery, AR., Skeffington, S., Nordin, J., Warnatz, K., Korganow, AS., Antón, J., Cattalini, M., Amin, T., Berg, S., Soler-Palacin, P., Burns, SO., Campbell, M. (2023). RITA-ERN Transition Working Group Consortium. Current Transition Practice for Primary Immunodeficiencies and Autoinflammatory Diseases in Europe: a RITA-ERN Survey. *J Clin Immunol*, 43(1), 206-216.

Collaborators RITA-ERN Transition Working Group Consortium: C Wouters, I Meyts, J E van der Werff Ten Bosch, L Goffin, B Ogunjimi, O Gilliaux, J Kelecic, M Jelusic, Š Fingerhutová, A Sediva, T Herlin, R J Seppänen Mikko, K Aalto, H Ritterbusch, A Insalaco, V Moschese, A Plebani, R Cimaz, C Canessa, R M Dellepiane, M Carrabba, F Barzaghi, J A M van Laar, N M Wulfraat, L Marques, C Carreras, J Sánchez-Manubens, L Alsina, M E Seoane Reula, A Mendez-Echevarria, L I Gonzales-Granado, M Santamaria, O Neth, O Ekwall, O Brodzki, H Hague, L A Devlin, P Brogan, P D Arkwright, A Riordan, L McCann, E McDermott, S N Faust, E Carne

DOI: [10.1007/s10875-022-01345-y](https://doi.org/10.1007/s10875-022-01345-y).

IF = 7.200 (2023)

Fingerhutova, S., Srp, R., Hurnakova, J., Hrdinova, H., Nemcova, D., Vinsova, N., Sladka Svestkova, N., Dolezalova, P. (2023). Can ultrasound help to overcome uncertainty in clinical joint assessment in juvenile idiopathic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*, 41(1), 177-185.

DOI: [10.55563/clinexprheumatol/5lk4x2](https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/5lk4x2)

IF = 3.400 (2023)

Kearsley-Fleet, L., Chang, M. L., Lawson-Tovey, S., Costello, R., Fingerhutova, S., Svestkova, N., Belot, A., Aeschlimann, F. A., Melki, I., Kone-Paut, I., Eulert, S., Kallinich, T., Berkun, Y., Uziel, Y., Raffener, B., Oliveira Ramos, F., Clemente, D., Dackhammar, C., Wulfraat, N. M., Waite, H., Strangfeld, A., Mateus, EF., Machado, PM., Natter, M., Hyrich, KL. (2022). Outcomes of SARS-CoV-2 infection among children and young people with pre-existing rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*, 81(7), 998-1005.

DOI: [10.1136/annrheumdis-2022-222241](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222241)

IF = 27.400 (2022)

Lacina, L., Brabek, J., Fingerhutova, S., Zeman, J., Smetana, K., Jr. (2021). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) - Potential role for cytokines such as IL-6. *Physiol Res*, 70(2), 153-159.

DOI: [10.33549/physiolres.934673](https://doi.org/10.33549/physiolres.934673)

IF = 2.139 (2021)

Franova, J., Fingerhutova, S., Kobrova, K., Srp, R., Nemcova, D., Hoza, J., Uher, M., Saifridova, M., Linkova, L., Dolezalova, P. (2016). Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J*, 14(1), 36.

DOI: [10.1186/s12969-016-0099-z](https://doi.org/10.1186/s12969-016-0099-z)
IF = 2.283 (2016)

12.4 Seznam publikací bez IF bez vztahu k dizertační práci

David, J., Fingerhutová, Š. (2023) Postcovidové obtíže u dětí a mladistvých. *Pediatr. Praxi*, 24(5),287-290.

David, J., Fingerhutová, Š. (2023). Diferenciální diagnostika postcovidových obtíží v pediatrii. *Vox pediatricae*, 21-22.

David, J., Stará, V., Hradský, O., Pešková, Š., Toni, L., Šedivý, V., Šibíková, M., Malcová, H., Tučková, J., Slabá, K., Jabandžiev, P., Šašek, L., Huml, M., Žídková, I., Pavlíček, J., Palátová, A., Klásková, E., Banszka, K., Terifajová, E., Vyhnánek, R., Bloomfield, M., Fingerhutová, Š., Doležalová, P., Procházková, L., Chramostová, G., Gratz, R., Chalupský, M., Weberová Chvilová, M., Radvanová, J., Ryba, L., Vlachy, P., Žáček, M., Fencel, F. Lebl, J. (2022). Epidemiologie a klinický průběh syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi spojeného s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) v České republice. *Česko-slovenská Pediatrie*, 77(6), 333-339.

Fingerhutová, Š., Doležalová, P. (2021). Spondyloartritidy v dětském věku. *Farmakoter Revue*, 6(6), 726–730.

Fingerhutová, Š., Doležalová, P. (2018). Aktuální možnosti léčby juvenilní idiopatické artritidy adalimumabem. *Farmakoter Revue*, 3(4),433-437.

Fingerhutová, Š., Kryl, J., Klement, P., Koumarová, L., Štulík, J., Szitányi, P., Zeman, J., Doležalová P. (2016). Spondylodiscitida v dětském věku: Kazuistika a přehled literatury. *Čes-slov Pediat*, 71(5-6), 281-286.

El-Lababidi, N., Bartošová, J., Fingerhutová, Š., Fruhauf, P., Zeman, J. (2016). Od naražení palce nohy k diagnostice cystické fibrózy. *Čes-slov Pediat*, 71(5-6),268-274.

12.5 Ostatní

12.5.1 Příspěvky do monografií

Fingerhutová, Šárka. Juvenilní spondyloartritidy. In: Pavelka a kolektiv. Spondyloartritidy. Praha: Maxdorf, 2021, 213-220. ISBN 978-80-7345-679-5.

Fingerhutová, Šárka. Syndrom aktivace makrofágů. In: Doležalová P., Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta, 2019, 224-227. ISBN 978-80-204-5540-6

Fingerhutová, Šárka. Autoinflamatorní onemocnění. In: Doležalová P., Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta, 2019, 321-246. ISBN 978-80-204-5540-6

Fingerhutová, Šárka. Protrahované a recidivující horečky, horečka neznámého původu. In: Doležalová P., Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta, 2019, 359-364. ISBN 978-80-204-5540-6

V editorském řízení: Fingerhutová, Š., Doležalová, P. Autoinflamatorní onemocnění. In: Kopečková, K. a kolektiv. Vzácná onemocnění. Praha: Grada Publishing a.s., 2025. ISBN 978-80-271-5469-2

V editorském řízení: Fingerhutová, Šárka. Horečka neznámého původu – diferenciální diagnostika. In: Šumník, Z., Jabandžiev, P., Janota, J. et al. ed. Pediatrie. Praha: Galén 2025. ISBN 978-80-7492-752-2.

V editorském řízení: Fingerhutová, Š., Doležalová, P. Autoinflamatorní onemocnění. In: Šumník, Z., Jabandžiev, P., Janota, J. et al. ed. Pediatrie. Praha: Galén 2025. ISBN 978-80-7492-752-2.

12.5.2 Prezentace tématu dizertační práce na zahraničních kongresech

Fingerhutova S, Lachmann H, Papadopoulou-Alataki E, Frenkel J, Cantarini L, Obici L, Fabio G, Koné-Paut I, Amaryan G, Armbrust W, Hoppenreijds E, Kuemmerle-Deschner J, Moreno E, Alessio M, Ruperto N, Gattorno M, Dolezalova P. Renal involvement in autoinflammatory diseases: data from the Eurofever registry (RIAID project). 13th ISSAID meeting. Paris, France. 8-10.4.2025

Fingerhutova S, Chrastina P, Dvorakova L, Singelova K, Jancova E, Dolezalova P. Urine mevalonate excretion – a specific and sensitive screening test for mevalonate kinase deficiency. 31st European Paediatric Rheumatology Congress. Gothenburg, Sweden. 11-14.9.2024

Dolezalova A, Fingerhutova S., Stiburkova B, Masinova J, Vinsova N, Seferna P, Pavlikova M, Hulejova H, Dolezalova P. Clinical characteristics and biomarkers of patients with non-hereditary periodic fever syndromes in a Czech single centre cohort 31st European Paediatric Rheumatology Congress. Gothenburg, Sweden. 11-14.9.2024

Fingerhutova S, Jancova E, Rysava R, Dolezalova P. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases: data from the Czech national registry of renal biopsies. ISSAID. 15-18.5.2023

Dolezalova A, Fingerhutova S, Stiburkova B, Tesarova M, Masinova J, Hulejova H, Ondruskova N, Vinsova N, Pavlikova M, Dolezalova P. Are there biomarkers to distinguish between PFAPA, surf and infections? Results of the pilot study. 29th European Paediatric Rheumatology Congress. Rotterdam, The Netherlands. 28.9.-1.10.2023

Fingerhutova S., Jancova E., Doležalova P.: Efficacy, safety and tolerance of anakinra in paediatric rheumatology and periodic fever clinics: real life experience 27th PReS eCongress 2021. 19.-21.9.2021

Fingerhutová S, Franova J, Hlavackova E, Jancova E, Prochazkova E, Tesarova M, Dolezalova P. CAPS across generations: natural course of disease. ACR/ARHP annual meeting. Chicago, IL. 19-24.10.2018

Fingerhutova S, Dvorakova L, Chrastina P, Jancova E, Keslova P, Klocperk A, Schuller M, Kolsky A, Dolezalova P. Mevalonate-kinase deficiency in the Czech republic. Pediatric Rheumatology Symposium. Houston, Texas. 17-20.5.2017

Fingerhutova S, Dvorakova L, Chrastina P, Jancova E, Keslova P, Klocperk A, Schuller M, Kolsky A, Dolezalova P. Severe Phenotype of Mevalonate-kinase Deficiency in the Czech Republic. 24thrd European Paediatric Rheumatology Congress. Athens, Greece. 14.-17.9.2017

Fingerhutova S, Lucakova Z, Chrastina P, Dvorakova L, Dolezalova P. Natural course of mevalonic acid excretion and influence of pre-analytical sample handling of the patient with MKD. ISSAID. Cyprus. 4.-7.5.2017.

Fingerhutova S, Lachmann H, Papadopoulou-Alataki E, Frenkel J, Cantarini L, Obici L, Fabio G, Koné-Paut I, Amaryan G, Armbrust W, Hoppenreijds E, Kuemmerle-Deschner J, Moreno E, Alessio M, Ruperto N, Gattorno M, Dolezalova P. Renal involvement and amyloidosis in autoinflammatory diseases: data from the Eurofever registry. 23rd European Paediatric Rheumatology Congress. Genoa, Italy. 28.9.-1.10.2016

Fingerhutova S, Franova J, Prochazkova L, Hlavackova E, Dolezalova P. Cryopyrinopathy detected in 10 family members of 4 generations: importance of interdisciplinary collaboration. 23rd European Paediatric Rheumatology Congress. Genoa, Italy. 28.9.-1.10.2016

Fingerhutova S, Kolsky A, Rowczenio D, Lachmann H, Vernerova Z, Votava F, Dolezalova P. PReS-FINAL-2239: Renal AA amyloidosis in a child with hyper-IgD syndrome and a novel MVK mutation. 20th European Paediatric Rheumatology Congress. Ljubljana, Slovenia. 25.-29.9.2013

12.6 Ocenění autora

Cena České pediatrické společnosti za vědeckou a publikační aktivitu mladých pediatriů 2020

13 Přílohy

13.1 Příloha 1 Protokol barvení kongo červení pro detekci amyloidu (dle UCL)

Příprava fixovaného vzorku k barvení

1. Deparafinace – ponořit preparát se vzorkem do dvou za sebou následujících lázní s xylenem (každá na dobu 5 minut)
2. Zavodnění – hydratovat vzorek lázněmi s alkoholem, po každé lázni vzorky nechat vysušit
 - a. Lázeň se 100% alkoholem (5 minut)
 - b. Lázeň se 100% alkoholem (5 minut)
 - c. Lázeň s 90% alkoholem (5 minut)
 - d. Lázeň s 70% alkoholem (5 minut)
 - e. Lázeň s 50% alkoholem (5 minut)

Barvení kongo červení

1. Ponořit připravené preparáty s bioptovanými vzorky do Mayerova hematoxylinu (10 minut).
2. Během čekání připravit 50 ml roztoku saturovaného NaCl, nechat přefiltrovat přes filtrační papír.
ETOH (96%) 40 ml + PCR-čistá voda 10 ml + NaCl 1 g
3. Ponechat vzorky promývat 5 minut pod pomalu tekoucí vodou, na dalších 5 minut je pak ponořit do čisté přefiltrované vody. Ověřit přítomnost modře obarvených struktur.
4. Opláchnout v čisté přefiltrované vodě. (1 minuta)
5. Připravit 50 ml 0,01% alkalického alkoholového roztoku NaCl.
0,5 ml 1% NaOH + 50 ml dříve připraveného saturovaného roztoku NaCl
(příprava 1% NaOH: 0,1 g pelet NaOH + 10 ml PCR-čisté vody)
6. Vložit preparáty do připraveného 0,01% alkalického alkoholového roztoku NaCl. (20 minut)
7. Během čekání připravit 50 ml roztoku kongo červeně, nechat přefiltrovat přes filtrační papír
ETOH (96%) 40 ml + čistá přefiltrovaná voda 10 ml + 1 g NaCl + 0,1 g kongo červeně
8. Těsně před užitím připravit 50 ml 0,01% roztoku kongo červeně s NaOH
0,5 ml 1% NaOH + 50 ml dříve připraveného roztoku kongo červeně
(příprava 1% NaOH: 0,1 g pelet NaOH + 10 ml čisté přefiltrované vody)
9. Vyjmout vzorky z alkalického alkoholového roztoku NaCl, krátce a jemně osušit papírovými ručníky a ponořit do roztoku kongo červeně s NaOH. (20 minut)
10. Obarvené preparáty vyjmout z lázně a krátce opláchnout, dehydratovat pomocí lázní s alkoholem.
3x lázeň se 100% alkoholem (každá lázeň 0,5-1 minuta)
11. Inkubovat ve dvou lázních s xylenem. (každá 5 minut)
12. Připravit si krycí skla odpovídající velikosti, která pomocí pinzety s tupými konci opláchnout v lázni s xylenem, nechat osušit. Poté aplikovat malé množství pojícího media a krycí sklo přiložit na podložné. Odstranit vzduchové bubliny a ponechat schnout minimálně 2 hodiny.
13. Pozorovat obarvené řezy ve světelném mikroskopu a pod polarizovaným světlem.

Výsledek barvení: jádra – modrá, amyloid – červený

13.2 Příloha 2 Protokol imunohistochemického barvení pro detekci AA amyloidu (dle UCL)

1. Příprava fixovaného vzorku k barvení
 - 1.1 Skla s preparáty nechat přes noc v teplotě 37 °C.
 - 1.2 Vše uspořádat společně s kontrolami do pořadače.
 - 1.3 Deparafinace – ponořit preparáty do dvou za sebou následujících lázní s xylenem. (každá na dobu 5 minut).
 - 1.4 Zavodnění – hydratovat vzorek lázněmi s alkoholem.
 - f. Lázeň se 100% alkoholem (5 minut)
 - g. Lázeň se 100% alkoholem (5 minut)
 - h. Lázeň s 90% alkoholem (2 minuty)
 - i. Lázeň s 70% alkoholem (2 minuty)
 - j. Lázeň s 50% alkoholem (2 minuty)
 - 1.5 Promýt vodou.
2. Blokace endogenní peroxidázy
 - 2.1 Ponořit vzorky do 0,3% roztoku H₂O₂ (30 minut).
(100 ml destilované vody + 1 ml 30% H₂O₂)
 - 2.2 Promýt vodou.
3. Připravit si speciální plastové stojany Sequenza.
4. Do mísy se stojany nalít roztok PBS (Phosphate Buffered Saline).
5. Ke sklům se vzorky přiložit speciální nálevky systému Sequenza, vzorky v nich zajistit zacvaknutím.
6. K blokaci nespecifických vazeb s pozadím přidat do každé nálevky 100 µl 2,5% normal horse serum.
7. Přikrýt krytem a nechat 20 minut působit.
8. Přidat primární protilátky – AA (REU 86.2) mouse v ředění 1:100. Aplikovat 100 µl ke každému vzorku a přikrýt krytem.
9. Vše ponechat přes noc ve 4 °C.
10. Vzorky ve stojanu opláchnout pomocí TTBS (Tris-Buffered Saline). (5 minut)
11. Přidat sekundární protilátky (Vector impress kit) - 2 kapky do odpovídajících vzorků, ponechat 30 minut působit.
12. Opláchnout pomocí TTBS (Tris-Buffered Saline). (5 minut)
13. Vyjmout vzorky ze Sequenzy stojanů.
14. K označení protilátek použít DAB – 100 µl do každého vzorku. (inkubovat 10 minut)
1 ml DAB (3,3' diaminobenzidin tetrahydrochlorid) + 9 ml stable peroxide buffer
15. Všechny vzorky promýt pomocí TPBS k ukončení probíhající reakce.
16. a) Pokud je vzorek již barven kongo červení, ponechat jej 1 minutu v hematoxilinu, promýt ve vodě (5 minut) a na dalších 10 minut jej nechat stát ve stojanu s vodou.
16. b) Pokud je vzorek jinak nenabarven, ponechat jej 1 minutu v hematoxilinu, dále jej promýt ve vodě (5 minut) a pak ve stoupající koncentraci alkoholu 50%, 70%, 90% a 3 lázních 100% alkoholu (každá lázeň na 5 minut), pokračovat 2 lázněmi s xylenem (každá 5 minut).

13.3 Příloha 3 Renal involvement and amyloidosis in autoinflammatory diseases: a RIAID project

Background:

As a complication of long-term chronic or recurrent inflammation associated with autoinflammatory diseases (AID) amyloid A amyloidosis (AA amyloidosis) rarely manifests during childhood. Nevertheless, there have been a few case-reports of children with hereditary periodic fevers (HPF) who developed renal amyloidosis when aged less than 6 years. It is anticipated that proteinuria due to renal amyloidosis is the first detectable marker of organ amyloid A deposition. True incidence of this severe complication of HPF is not known.

Aim of the project:

In this project we aim to assess the frequency and characteristics of renal AA amyloidosis in a large cohort of patients with AID reported to the EUROFEVER registry. Following data will be analyzed for the whole cohort and for individual HPF subsets:

Methods:

First step (to be kindly requested from Printo): EUROFEVER database (data collected up to the date of analysis) search for patients in whom following data or abnormal results have been reported in any of the recorded visits:

- Presence of **amyloidosis** (under Clinical manifestations, J - Other complications),
- abnormal **24h-proteinuria** or **24h/proteinurie and/or microalbuminurie** in new version of EUROFEVER questionnaire (under Laboratory and other diagnostic procedures, 1. Routine blood or under Routine blood examinations in new version of EUROFEVER questionnaire),
- abnormal **urine protein/creatinine ratio** (under Laboratory and other diagnostic procedures, 2. Specific blood examinations or under Specific blood examinations in new version of EUROFEVER questionnaire),
- abnormal **GFR Schwartz formula** (under Laboratory and other diagnostic procedures, 3. Urine and metabolic examinations or under Urine and metabolic examinations in new version of EUROFEVER questionnaire).
- Abnormal **serum creatinin** (under Urine and metabolic examinations in new version of EUROFEVER questionnaire).

All patient data for the identified patients to be provided by Printo.

Second step: Subsequent analysis will be performed by the project investigator either in collaboration with Printo or individually (as per the discussion with Printo).

- Retrieval of missing data from respective investigators by direct / email communication
- Descriptive statistics will be used to evaluate characteristics of patients with amyloidosis and/or renal pathology in the whole cohort and in individual disease groups. Namely, age at HPF symptom onset, age at renal symptoms onset, age at the diagnosis of amyloidosis, prior and subsequent treatment of HPF will be assessed.
- Logistic regression analysis will show parameters potentially associated with the development of amyloidosis in the cohort

13.4 Příloha 4 Dotazník za účelem získání dodatečných informací o pacientech s potvrzenou AA amyloidózou v registru EUROFEVER

RIAID-Amyloidosis

Fields marked with * are mandatory.

Dear colleagues,

At the PReS AID working group meeting in Goteborg, further results were reported on the project on **renal impairment in autoinflammatory diseases (RIAID)**. The main aim of the project has been to assess the frequency of renal pathologies in a large cohort of AID patients reported to the Eurofever registry.

Available data on patients with amyloidosis recorded in the Eurofever registry were processed and evaluated. In order to better understand the process of amyloidosis evolution, we would like to ask you to complete a short questionnaire with additional data from the clinical record on your patient(s) with this chronic complication at the EU Survey.

Please respond separately for each of your patients. After submitting the survey for one patient you can open the link once more for the next patient.

Thank you very much for your great contribution to the project!

Best regards

Instructions for the EU survey questionnaire:

*If you want to complete the survey in more than one session, please do not forget to **save your answers** before leaving your current session. This can be done by **clicking on 'Save as Draft'**. Once saved, you will see a link that can be sent to you via email. If you are interested in seeing all survey questions, please follow the instructions on the right-side panel to create a PDF of the entire survey.*

Please, write the dates in the form DD-MMM-YYYY.

- **Patients with confirmed amyloidosis reported in Eurofever registry are listed below. Please, select the corresponding patient identification number from the following identification codes. Answer for each patient separately**

- ☐ 76473452
- ☐ 0121DD07
- ☐ 0A0E3C99
- ☐ 0CE3668B
- ☐ 1335AE72
- ☐ 2098AA62
- ☐ 24C61BB9
- ☐ 265FC19D
- ☐ 2FB5F3B8

• 1. How was the presence of amyloidosis confirmed?

- ☐ Renal biopsy
- ☐ Rectal biopsy
- ☐ Another biopsy
- ☐ Different test

• Renal biopsy (date)

• Rectal biopsy (date)

• Another biopsy (site, date)

Different test (specify)

• 2. Provide age of the patient at the time of the confirmation of amyloidosis (years).

• 3. What other organs have been affected by amyloidosis? Please provide the date of the clinical presentation.

- ☐ Heart
- ☐ Gastrointestinal tract
- ☐ Central nervous system
- ☐ Other
- ☐ None

Heart (date)

Gastrointestinal tract (date)

Central nervous system (date)

4. What were the reasons to suspect amyloidosis?

Proteinuria

- ☐ Yes
☐ No

Level of proteinuria that led to biopsy (with units)

Other urinary findings

- ☐ Yes
☐ No

Specify

Renal insufficiency (abnormal level of creatinine, decreased level of eGFR)

- ☐ Yes
☐ No

Raised creatinine? (units)

Decreased GFR (units)

Other? (specify)

Persistently high SAA

- ☐ Yes
☐ No

Please specify the value in afebrile period

Other

- ☐ Yes
☐ No

Other - specify

*** 5. Is the patient still alive?**

- ☐ Yes, followed in your centre
☐ Yes, not followed in your centre
☐ No
☐ Unknown

Date of death

Cause of death

*** 6. How was the disease controlled PRIOR to the diagnosis of amyloidosis?**

- ☐ Inflammatory activity was persistently elevated
☐ Inflammatory activity was fluctuating
☐ There had been insufficient data to assess disease activity
☐ Inflammatory activity was normal
☐ Other (specify)

Other (specify)

*** 7. What treatment did the patient receive before the diagnosis of amyloidosis?**

- ☐ Anakinra
☐ Canakinumab
☐ Colchicin
☐ Dialysis
☐ Other

Anakinra: Daily dose (in case of paediatric patient daily dose /kg)

Canakinumab: Dose / interval (in case of paediatric patient dose/kg/interval)

Colchicin: Daily dose

Dialysis: Date started

Other: Specify drug and its dose

• 8. Was the treatment changed AFTER the diagnosis of amyloidosis?

- ☐ Yes
☐ No

• What treatment did the patient receive AFTER the diagnosis of amyloidosis
(multiple choice question)

- ☐ Anakinra
☐ Canakinumab
☐ Colchicin
☐ Dialysis
☐ Renal transplant
☐ Other

Anakinra: Daily dose (in case of paediatric patient daily dose /kg)

Canakinumab: Dose / interval (in case of paediatric patient dose/kg/interval)

Colchicin: Daily dose

Dialysis (specify)

- ☐ Newly started from
☐ Continued
☐ Withdrawn from

Newly started from (date)

Withdrawn from (date)

Renal transplant (date)

Other: Specify drug and its dose

9. How has the disease been controlled AFTER the diagnosis of amyloidosis when compared to the time before its confirmation? Please refer to the most recent data.

Date of the assessment

Inflammatory activity

- ☐ improved
☐ unchanged
☐ worsened

Proteinuria

- ☐ improved
☐ unchanged
☐ worsened

Renal insufficiency

- ☐ improved
☐ unchanged
☐ worsened

13.5 Příloha 5 Dotazník za účelem získání dodatečných informací o pacientech s proteinurií/mikroalbuminurií v registru EUROFEVER

RIAID-Proteinuria

Fields marked with * are mandatory.

Dear colleagues,

At the PReS AID working group meeting in Goteborg, further results were reported on the project on **renal impairment in autoinflammatory diseases (RIAID)**. The main aim of the project has been to assess the frequency of renal pathologies in a large cohort of AID patients reported to the Eurofever registry.

Data from patients with abnormal proteinuria/microalbuminuria values entered to the Eurofever registry were processed and evaluated. Patients were selected for further evaluation if these abnormal findings remained present at all completed follow-ups, were documented at one follow-up and further information was missing or were present at the last follow-up submitted to the registry.

In most cases, a significant time has passed since these reported follow-ups, so it is possible that these patients may have manifested amyloidosis that has not yet been reported to the registry. We would therefore like to ask you to complete a short questionnaire regarding the course of the condition in these patients at the EU Survey.

For your convenience, the date of the last visit to which the patient selection related is also provided.

Please respond separately for each of your patients. After submitting the survey for one patient you can open the link once more for the next patient.

Thank you very much for your great contribution to the project!

Best regards

Instructions for the EU survey questionnaire:

*If you want to complete the survey in more than one session, please do not forget to **save your answers** before leaving your current session. This can be done by **clicking on 'Save as Draft'**. Once saved, you will see a link that can be sent to you via email. If you are interested in seeing all survey questions, please follow the instructions on the right-side panel to create a PDF of the entire survey.*

Please, write the dates in the form DD-MMM-YYYY.

- * Patients with abnormal level/levels of proteinuria and/or microalbuminuria reported in Eurofever registry are listed below. Please, select the corresponding patient identification number from the following identification codes. Answer for each patient separately.

☐ 00D77E51

☐ 0243A135

The date corresponding to the last visit when an abnormal proteinuria and/or microalbuminuria value/s was/were recorded can be found by ID code in the attached table for your convenience.

[ID and dates.xlsx](#)

*** 1. The last abnormal proteinuria/microalbuminuria value in your patient corresponded to the parameter:**

- ☐ Proteinuria
- ☐ Protein/creatinine ratio
- ☐ Microalbuminuria
- ☐ Albumin/creatinine ratio

Proteinuria (unites)

Protein/creatinine ratio

Microalbuminuria (unites)

Albumin/creatinine ratio

*** 2. Have abnormal values normalized over time?**

- ☐ Yes
- ☐ No

*** 3. Did finding of proteinuria lead to the renal biopsy?**

- ☐ Yes (biopsy date)
- ☐ No

*** Biopsy date:**

*** 4. Has the patient been diagnosed with amyloidosis which has not yet been entered in Eurofever registry?**

- ☐ Yes
- ☐ No

*** 5. Has the patient been diagnosed with renal insufficiency which has not yet been entered in Eurofever registry?**

- ☐ Yes (date)
- ☐ No

Date

13.6 Příloha 6 Seznam vyšetřovaných genů v rámci panelu autoinflamatorních onemocnění (metoda NGS) – původní panel (2018)

ADAM17, AP3B1, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C2, C3, C4A, C5, C6, C7, C8A, C8B, C9, CARD8, CARD14, CASP8, CASP10, CECR1 (ADA2), CFH, CFHR5, CFI, CFP, COL3A1, COL5A1, COL5A2, CTLA4, DNASE2, DOCK8, ELANE, ELN, FAS, FASLG, FOXP3, G6PC3, HAX1, IKBKG, IL10, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL21, IL22, IL36RN, LPIN2, LRBA, LYST, MALT1, MASP2, MBL2, MEFV, MVK, NCF2, NLRC4, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NOD2, NRAS, OTULIN (FAM105B), PLCG2, PLOD1, PRF1, PRG4, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSTPIP1, RAB27A, SEC16A, SERPING1, SH2D1A, SLC29A3, STX11, STXBP2, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TRAP1, TRNT1, TTC7A, UNC13D, WAS, WDR1, XIAP (**89 genů**)

13.7 Příloha 7 Protokol izolace genomové DNA kitem Wizard genomic DNA purification kit (dle VFN)

IZOLACE GENOMOVÉ DNA KITEM WIZARD GENOMIC DNA PURIFICATION KIT FIRMY PROMEGA

WIZARD GENOMIC DNA PURIFICATION KIT obsahuje následující roztoky: Cell Lysis Solution, Nuclei Lysis Solution, Protein Precipitation Solution a DNA Rehydration Solution. Tyto roztoky se uchovávají při laboratorní teplotě (v místnosti 208, nad izolačním boxem). K zamezení kontaminace si pracovní roztoky před použitím odléváme v potřebném množství do kádínek, které jsou k tomu určené (umístěné v boxu).

Roztok RBC Lysis Solution je původní roztok z KITu Puregene Gentra DNA Kit a je umístěn nad boxem v místnosti 208.

Při izolacích se dále používá isopropanol, umístěný v mrazíku 42 ve 4. šuplíku, a glykogen, umístěný v mrazíku 13 v 1. šuplíku, místnost 208.

Skladování nesrážlivé krve pro izolaci: do 21 dní 2-8°C.

1. **Krev vytemperovat** při laboratorní teplotě cca **30 min**.
2. **Do sterilní označené 15/50 ml falkonky** nalít **9/18 ml RBC Lysis Solution** a přidat **3/6 ml nesrážlivé krve**, zkumavku **5-6x obrátit**.
3. **Inkubovat 10 min** při laboratorní teplotě v boxu.
4. **Centrifugovat při 2000 x g (RCF) 10 min** při laboratorní teplotě.
5. **Slít supernatant** do odpadní nádoby (nad peletou nechat cca 10 µl)
6. Peletu **zvortexovat** aby vznikla suspenze.
7. **Nalít 9/18 ml Cell Lysis Solution**, zkumavku **5-6x obrátit**.
8. **Inkubovat 10 min** při laboratorní teplotě v boxu.
9. **Centrifugovat při 2000 x g (RCF) 10 min** při laboratorní teplotě.
10. **Slít supernatant** do odpadní nádoby (nad peletou nechat cca 10 µl)
11. Peletu **zvortexovat** aby vznikla suspenze.
12. **Opakovat krok 7-11**, prodloužit inkubaci na **1-2 hodiny** při laboratorní teplotě v boxu.
13. Po zvortexování pelety **přidat 3/6 ml** (tj. původní objem krve) **Nuclei Lysis Solution** (viskózní), **zvortexovat**.
14. Přidat **1/2 ml Protein Precipitation Solution**, **vortexovat 10-20 s** (suspenze má mléčnou barvu, dochází k vysrážení proteinů).
15. **Centrifugovat 2000 x g (RCF) 10 min** při laboratorní teplotě (vznikne supernatant + hnědá peleta)
16. **Připravit nové falkonky 15/50 ml**, do kterých si připravíme **4/8 ml isopropanolu + 40/80 µl glykogenu**.
17. **Supernatant přepipetovat** do nové sterilní 15/50 ml zkumavky (s isopropanolem a glykogenem) a opatrně zkumavku asi **20x pomalu obracet** (vysráží se DNA).
18. **Centrifugovat 2000 x g (RCF) 2-10 min** při laboratorní teplotě.
19. **Supernatant slít** do odpadní nádoby, **otočit zkumavku** a nechat **okapat a oschnout 20 minut** v boxu na buničině.
20. **Připravit zásobní mikrozukavky**.
21. K oschlé peletě **přidat 150/300 µl DNA Rehydration Solution** (při menší peletě snížit množství roztoku), **přepipetovat** do připravených mikrozukavek.
22. **Vzorky inkubovat při 65°C cca 1 hod** na termobloku (lze i 6 h), poté **inkubujeme při 37°C do druhého dne**
23. Po kontrole rozpustnosti DNA **změřit koncentraci** na nanodropu.

13.8 Příloha 8 Protokol přípravy knihovny pomocí duálních indexů pro sekvenaci NGS (dle VFN)



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 1 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

Účinnost dokumentu od: 10.6.2021

Změny jsou vyznačeny šedým podbarvením textu.

Návod popisuje postup přípravy sekvenační knihovny dvěma způsoby: standardně pomocí hybridizace (I.) nebo pomocí PCR (II. – pouze pro analýzu mitochondriální DNA).

I. POMOCÍ HYBRIDIZACE (VŠECHNY PANELY)

QUBIT, MĚŘENÍ KONCENTRACE ZÁSObNÍ gDNA

- 190 μ l pracovního roztoku + 10 μ l standardu 1 nebo 2
- 198 μ l pracovního roztoku + 2 μ l zásobní gDNA vzorku
- připravit pracovní roztok s ohledem na počet vzorků
- Qubit dsDNA BR Reagent ředit pufrem Qubit dsDNA BR Buffer 1:200
- vše zaznamenáváme do protokolu *F-KDDL-DMP-M-MZ100 Ředění vzorků DNA na NGS*

ŘEDĚNÍ ZÁSObNÍ gDNA

CHEMIKÁLIE: Low TE pufr

- ředit zásobní gDNA Low TE pufrem na $c = 10 \pm 2$ ng/ μ l do objemu 60 μ l. (Minimální vstupní množství DNA do reakce je 500 ng.)
- vše zaznamenáváme do protokolu *F-KDDL-DMP-M-MZ100 Ředění vzorků DNA na NGS*

QUBIT, MĚŘENÍ KONCENTRACE NAŘEDĚNÉ gDNA

- 190 μ l pracovního roztoku + 10 μ l standardu 1 nebo 2
- 198 μ l pracovního roztoku + 2 μ l naředěné gDNA vzorku
- připravit pracovní roztok s ohledem na počet vzorků
- Qubit dsDNA BR Reagent ředit pufrem Qubit dsDNA BR Buffer 1:200
- vše zaznamenáváme do protokolu *F-KDDL-DMP-M-MZ100 Ředění vzorků DNA na NGS*

1. DEN: FRAGMENTACE, PŘEČIŠTĚNÍ, OPRAVA KONCŮ, LIGACE ADAPTÉRŮ, PŘEČIŠTĚNÍ

CHEMIKÁLIE: Agencourt AMPure XP systém, !!temperovat na RT- cca. 30 min!! – alternativa je Agencourt SPRIselect, který je možné používat ve stejných poměrech a není třeba ho temperovat neboť se uchovává při RT
80% Ethanol (naředit asi 50 ml)
NEBNext Ultra II End Prep Enzyme Mix
NEBNext Ultra II End Prep Reaction Buffer (rozpustit na ledu)
NEBNext Ultra II Ligation Master Mix



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 2 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

NEBNext Ligation Enhancer (rozpustit na ledu)

iAdapter (15 μ M) (rozpustit na ledu), (N-KDDL-DMP-M-52)

Low TE pufr

- vše zaznamenáváme do protokolu *F-KDDL-DMP-M-MZ99 Záznam o provedení přípravy vzorků k analýze NGS* (dny 1 – 4)

FRAGMENTACE

- přenést 55 μ l ředěné gDNA do mikrozkupek pro fragmentaci na stroji Covaris (8 micro TUBE-50 AFA Fiber Strip) a fragmentovat pomocí programu HiSeq_v2_strip_300_bp_180207

PŘEČIŠTĚNÍ

- přenést fragmentovanou DNA do stripů
- před použitím důkladně zvortexovat Agencourt AMPure XP system
- přidat 70 μ l Agencourt AMPure XP system, protřepat, stočit a inkubovat 10 min při RT
- umístit stripy do magnetického stojánu a počkat až se roztok projasní, odstranit supernatant
- přidat 200 μ l 80% ethanolu, počkat 30 sec až se roztok projasní, odstranit supernatant, nechat stát v magnetickém stojánu
- zopakovat předchozí krok
- vysušit kuličky
- eluovat DNA přidáním 39 μ l Low TE pufru, protřepat, stočit a inkubovat 2 min při RT
- umístit stripy do magnetického stojánu a počkat až se roztok projasní, odebrat 35 μ l supernatantu do čistého stripu, zbytek vyhodit



NYNÍ JE MOŽNÉ VZORKY ZAMRAZIT NA -20 °C NEBO POKRAČOVAT!!

OPRAVA KONCŮ

- ke každému vzorku o objemu 35 μ l přidat 7 μ l na ledu připraveného premixu

	na jeden vzorek/ μ l
NEBNext Ultra II End Prep Reaction Buffer	4.9
NEBNext Ultra II End Prep Enzyme Mix	2.1

- umístit vzorky do cycleru a spustit program NGS-SEQ/END_REP

teplota víka 10 °C nad teplotou bloku		
inkubace	20 °C	30 min
inkubace	65 °C	30 min
	4 °C	forever



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 3 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

LIGACE ADAPTORŮ

- ke každému vzorku o objemu 42 µl přidat 23,5 µl na ledu připraveného premixu

	na jeden vzorek/µl
NEBNext Ultra II Ligation Master Mix	21
NEBNext Ligation Enhancer	0.7
iAdapter (c = 15 µM)	1.53
H ₂ O	0.27
CELKEM	23,5

- umístit vzorky do cycleru a spustit program NGS-SEQ/ADA_LIG

teplota víka 10 °C nad teplotou bloku		
inkubace	20 °C	15 min
	4 °C	forever

STOP NYNÍ JE MOŽNÉ VZORKY ZAMRAZIT NA -20 °C NEBO POKRAČOVAT!!

PŘEČIŠTĚNÍ (VELIKOSTNÍ SELEKCE)

- před použitím důkladně zvortexovat Agencourt AMPure XP system
- přidat 17 µl AMPure XP, protřepat stočit a inkubovat 5 min při RT
- umístit vzorky do magnetického stojánu, počkat až se roztok projasní a přenést supernatant do nového stripu
- přidat 6,8 µl AMPure XP, protřepat stočit a inkubovat 5 min při RT
- umístit vzorky do magnetického stojánu, počkat až se roztok projasní a odstranit supernatant
- přidat 200 µl 80% ethanolu, počkat 30 sec až se roztok projasní, odstranit supernatant, nechat stát v magnetickém stojánu
- zopakovat předchozí krok
- vysušit kuličky
- eluovat DNA přidáním 28 µl Low TE pufru, protřepat, stočit a inkubovat 2 min při RT
- umístit stripy do magnetického stojánu a počkat až se roztok projasní, odebrat 25 µl supernatantu do čistého stripu, zbytek vyhodit

STOP NYNÍ JE MOŽNÉ VZORKY ZAMRAZIT NA -20 °C NEBO POKRAČOVAT!!



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KDPDM-DPM-M-48 | strana 4 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

2. DEN: PCR, PŘEČIŠTĚNÍ, KONTROLA DÉLKY A KONCENTRACE (Qubit, Agilent)

- CHEMIKÁLIE:** KAPA HiFi Start Ready Mix (2x)
směs duálních barkodů ($c = 10 \text{ pmol}/\mu\text{l}$) (*N-KDDL-DMP-M-52 Příprava roztoků a adapterů pro NGS*)
AMPure XP, **!!temperovat na RT- cca. 30 min!!** – alternativa je Agencourt SPRIselect, který je možné používat ve stejných poměrech a není třeba ho temperovat neboť se uchovává při RT
80 % ethanol
Low TE pufr
Qubit dsDNA BR Buffer
Qubit dsDNA BR Reagent
Qubit standard 1 a 2 **!!temperovat na RT- cca. 30 min!!**
Agilent DNA 1000 Kit **!!temperovat na RT- cca. 30 min!!**

PCR

- ke každému vzorku pipetovat 25 μl KAPA HiFi Start Ready Mix a 1 μl unikátní směsi duálních barkodů i5 a i7
- **NEVORTEXOVAT!! PIPETOU PROMÍCHAT!!**
- umístit vzorky do cycleru a spustit program NGS-SEQ/PCR_AMP

poč. denaturace	98 °C	30 s	8x
denaturace	98 °C	10 s	
annealing	65 °C	30 s	
elongace	72 °C	30 s	
elongace	72 °C	5 min	
	4 °C	forever	

PŘEČIŠTĚNÍ

- přidat 50 μl AMPure XP protřepat, stočit a inkubovat 5 min při RT
- umístit vzorky do magnetického stojánu, počkat až se roztok projasní a odstranit supernatant
- přidat 200 μl 80% ethanolu, počkat 30 sec až se roztok projasní, odstranit supernatant, nechat stát v magnetickém stojánu
- zopakovat předchozí krok
- vysušit kuličky cca. 5 min
- eluovat DNA přidáním 33 μl Low TE pufru, protřepat, stočit a inkubovat 2 min při RT
- umístit stripy do magnetického stojánu a počkat až se roztok projasní, odebrat 30 μl supernatantu do čistého stripu, zbytek vyhodit

QUBIT, MĚŘENÍ KONCENTRACE

- 190 μl pracovního roztoku + 10 μl standardu 1 nebo 2
- 198 μl pracovního roztoku + 2 μl DNA vzorku



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 5 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

- připravit pracovní roztok s ohledem na počet vzorků
- Qubit dsDNA BR Reagent ředit pufrém Qubit dsDNA BR Buffer 1:200

ANALÝZA NA AGILENT BIOANALYZER 2100

- použít Agilent DNA 1000 kit

STOP NYNÍ JE MOŽNÉ VZORKY ZAMRAZIT NA -20 °C NEBO POKRAČOVAT!!

3. DEN: TVORBA KNIHOVNY, HYBRIDIZACE

CHEMIKÁLIE: SeqCap(příslušné hybridizační sondy)

Duální barbloky – krabička 42, -20°C (N-KDDL-DMP-M-52)

Human Cot-1 DNA

2x Hybridization Buffer – vial 5 (součást kitu NimbleGen SeqCap EZ Hybridization and Wash kit)

Hybridization Component A – vial 6 (součást kitu NimbleGen SeqCap EZ Hybridization and Wash kit)

PCR voda

Nahřát termoblok na 95°C

PŘÍPRAVA DNA SAMPLE LIBRARY POOL - KNIHOVNY

- Celkové množství DNA na jednu knihovnu je cca 1 µg. V 1,5 ml LoBind zkumavce smíchat vzorky s ohledem na jejich koncentraci tak, aby byl každý zastoupen ve stejném množství. (viz. tabulka v *F-KDDL-DMP-M-MZ99 Záznam o provedení přípravy vzorků k analýze NGS*). Počet vzorků na jednu knihovnu se liší v závislosti na typu následně použitých hybridizačních prób.

Pozn.: Je-li změřená koncentrace vzorku nižší než cca < 3,2 ng/µl, vnesete se do enrichmentu všechen.

- Připravit mix barbloků potřebných pro použité barkody. Dle typu použitých barkodů namíchat odpovídající barbloky i5 a i7 o zás. koncentraci 1000 pmol/µl. Typy i5 a i7 musí být zastoupeny v poměru 1:1! (viz. tabulka v *F-KDDL-DMP-M-MZ101 Využití kombinace indexů i5 a i7 v NGS*)
- Přidat 2 µl směsi barbloků do zkumavky obsahující knihovnu vzorků.
- ke knihovně přidat 5 µl Human Cot-1 DNA
- Zkumavku obsahující knihovnu, barbloky a Human Cot-1 DNA vysušíme při 60°C v rotační vakuové odparce
- Do každé vysušené zkumavky přidat:
 - 7,5 µl 2x Hybridization Buffer
 - 3 µl Hybridization Component A
- Výslednou směs vortexovat 10 sek, pak stočit 10 sek na max. rychlost
- Vložit zkumavku do termobloku vyhřátého na 95°C na 10 min
- mezitím nechat na ledu rozmraznout alikvot SeqCap příslušných hybridizačních prób a rozdělit do jednotlivých stripů (dle počtu připravovaných knihoven) po 4,5 µl
- Zkumavku s knihovnou stočit 10 s na max. rychlost



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 6 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

- Přenést jednotlivé knihovny do 0,2 ml stripů, které obsahují 4,5 µl alikvot hybridizačních prób
- Vortexovat 3 sek pak stáčet 10 sek na max. rychlosti
- Umístit vzorky do cycleru a spustit program NGS_SEQ/HYB_47

teplota vřka	57 °C	
teplota bloku	47 °C	24-72 hod.

forever

- je nezbytné pokračovat dalšími kroky, knihovny po hybridizaci nesmí být zchlazeny

4. DEN: PROMÝVÁNÍ VZORKŮ PO HYBRIDIZACI, LM-PCR, PŘEČIŠTĚNÍ, Qubit

CHEMIKÁLIE:

10x Stringent Wash Buffer

10x Wash Buffer I

10x Wash Buffer II Hybridization and Wash kit

10x Wash Buffer III

2,5x Bead Wash Buffer

Pure Capture Beads !!temperovat na RT- cca. 30 min!!

KAPA HiFi Hot Start Ready Mix

Post LM-PCR Oligo 1&2 Nimble Gen SeqCap EZ Accessory Kit v2

AMPure XP !!temperovat na RT- cca. 30 min!! – alternativa je Agencourt SPRIselect, který je možné používat ve stejných poměrech a není třeba ho temperovat neboť se uchovává při RT

80 % ethanol, cca 5 ml

Qubit dsDNA HS Buffer

Qubit dsDNA HS Reagent

Qubit HS standard 1 a 2 !!temperovat na RT- cca. 30 min!!

Agilent DNA HS Kit !!temperovat na RT- cca. 30 min!!

- připravit roztoky na promývání kuliček a vzorků (takto připravené pracovní roztoky lze skladovat až 2 týdny při RT)

	1 knihovna / µl	
	zás. Ø	H ₂ O
2.5x Bead Wash Buffer	200	300
10x Stringent Wash Buffer	40	360
10x Wash Buffer I	30	270
10x Wash Buffer II	20	180
10x Wash Buffer III	20	180

na 47 °C předeřít 400 µl/knihovnu 1x Stringent Wash Buffer a 100 µl/knihovnu 1x Wash Buffer

PŘÍPRAVA KULIČEK (SEQCAP PURE CAPTURE BEAD KIT)

- vortexovat kuličky 15 s
- odebrat alikvot 100 µl na jednu knihovnu do 1,5 ml zkumavky, umístit zkumavku na magnetický stojánek, počkat až se roztok projasní a odstranit supernatant



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 7 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

- přidat 200 µl na jednu knihovnu 1x Bead Wash Buffer, vortexovat 10 s, umístit zkumavku na magnetický stojánek, počkat až se roztok projasní a odstranit supernatant
- zopakovat předchozí krok
- přidat 100 µl na jednu knihovnu 1x Bead Wash Buffer, vortexovat a rozdělit na alikvoty 100 µl do stripů
- umístit stripy do magnetického stojánu, počkat až se roztok projasní a odstranit supernatant
- neprodleně navázat dalším krokem, aby nedošlo k vysušení kuliček

INKUBACE VZORKŮ DNA PO HYBRIDIZACI S PŘIPRAVENÝMI KULIČKAMI

- po proběhlé hybridizaci přenést 15 µl vzorku DNA ke kuličkám z předešlého kroku, krátce protřepat a stočit
- inkubovat 45 min při teplotě 47 °C, teplota vika 57 °C, během inkubace vzorek krátce protřepat a stočit v 15-ti minutových intervalech

PROMYTÍ KULIČEK S NAVÁZANÝM VZORKEM DNA

- po 45 min inkubace přidat ke vzorku DNA 100 µl 1x Wash Buffer I vyhřátého na teplotu 47°C, protřepat, stočit a umístit vzorek do magnetického stojánu. Po vyčechení odstranit supernatant.
- ke kuličkám přidat 200 µl 1x Stringent Wash Buffer, vyhřátého na 47 °C, protřepat, stočit a inkubovat 5 min při 47 °C v PCR bloku
- umístit vzorek do magnetického stojánu a po vyčechení odstranit supernatant
- zopakovat předchozí promytí Stringent Wash Bufferem
- přidat 200 µl 1x Wash Buffer I, třepat 2 min, stočit, umístit vzorek do magnetického stojánu a po vyčechení odstranit supernatant
- přidat 200 µl 1x Wash Buffer II, třepat 1 min, stočit, umístit vzorek do magnetického stojánu a po vyčechení odstranit supernatant
- přidat 200 µl 1x Wash Buffer III, třepat 30 sec, stočit, umístit vzorek do magnetického stojánu a po vyčechení odstranit supernatant
- ke každému vzorku přidat 45 µl PCR H₂O

🔴 **NYNÍ JE MOŽNÉ VZORKY ZAMRAZIT NA -20 °C NEBO POKRÁČOVAT!!**

LM-PCR

- PCR každého vzorku rozdělit na dvě paralelní reakce

	1x
KAPA HiFi Hot Start Ready Mix (2x)	50 µl
Post LM-PCR Oligo 1&2	10 µl

- reakční objem PCR premixu rozdělit do stripů 2 x 30 µl



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 8 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

- k PCR premixu přidat 2 x 20 µl vzorku knihovny (s kuličkami), zbývající kuličky je možné zamrazit nebo vyhodit
- umístit vzorky do cycleru a spustit program NGS_SEQ/LM_PCR

počáteční denaturace	94 °C	2 min	9x
denaturace	94 °C	10 sec	
annealing	60 °C	70 sec	
elongace	72 °C	45 sec	
závěrečná elongace	72 °C	5 min	
	4 °C	forever	

- po skončení LM-PCR je možné vzorky skladovat v lednici až 72 hod nebo pokračovat

PŘEČIŠTĚNÍ

- do jedné 1,5 ml LoBind zkumavky přidat oba alikvoty téhož vzorku po LM-PCR
- přidat 180 µl AMPure XP kuliček, protřepat, stočit a inkubovat 15 min při RT
- umístit vzorky do magnetického stojánu a po vyčerpání odstranit supernatant
- Přidat 500 µl 80 % ethanolu, inkubovat 30 sec a odstranit supernatant
- zopakovat předchozí krok
- vysušit kuličky
- eluovat DNA přidáním 35 µl PCR H₂O, protřepat, stočit a inkubovat 2 min při RT
- umístit zkumavky do magnetického stojánu a počkat až se roztok projasní, odebrat 32 µl supernatantu do nové 1,5 ml LoBind zkumavky

QUBIT, MĚŘENÍ KONCENTRACE

- 190 µl pracovního roztoku + 10 µl standardu 1 nebo 2
- 198 µl pracovního roztoku + 2 µl DNA vzorku
- připravit pracovní roztok s ohledem na počet vzorků
- Qubit dsDNA HS Reagent ředit pufrem Qubit dsDNA HS Buffer 1:200

ANALÝZA NA AGILENT BIOANALYZER 2100

- použít Agilent High Sensitivity Kit



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DPM

Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2

Návod | N-KPDPM-DPM-M-48 | strana 9 z 15 | verze 5

PŘÍPRAVA KNIHOVNY POMOCÍ DUÁLNÍCH INDEXŮ PRO SEKVENACI NGS

5. DEN: PŘÍPRAVA FINÁLNÍ SMĚSI KNIHOVEN

Vstupní objem dílčích knihoven se upřesní výpočtem (viz. protokol *F-KDDL-DMP-M-MZ102 Výpočty k přípravě směsi finálních knihoven vzorků pro sekvenaci přístupem NGS*). Je třeba zohlednit typ sekvenačního kitu a jeho kapacita, koncentrace dílčích knihoven, délka vstupních fragmentů a předpokládaný počet čtení

- připravit pracovní 0 NaOH o koncentraci 0,2 M (zásobní c (0 NaOH) = 10 M)

10 M NaOH	5 μ l
PCR H ₂ O	245 μ l

- připravit pracovní 0 kontroly PhiX o koncentraci 0,2 nM (zásobní c PhiX = 1 nM)

1 nM PhiX	1 μ l
PCR H ₂ O	4 μ l

- připravit směs dílčích knihoven o vstupní koncentraci 4 nM a objemu 5 μ l (viz protokol „Výpočet finálních knihoven“)
- přidat 5 μ l 0,2 M NaOH k naředěné kontrole PhiX a směsi dílčích knihoven, krátce protřepat, stočit a inkubovat 5 min při RT
- k denaturované kontrole PhiX a směsi dílčích knihoven přidat 990 μ l HT1 pufru, směs promíchat jemným převrácením a uchovávat na ledu
- smíchat ředěnou denaturovanou kontrolu PhiX a ředěnou denaturovanou směs knihoven do objemu 640 μ l, finální c PhiX = 0,2 pM, finální c směsi knihoven = 14 pM

ředění knihovny na c=14 pM, V=640 μ l	
denat., ředěná knihovna (20 pM)	448 μ l
denat., ředěná PhiX (1 pM)	128 μ l
HT1 pufr	70 μ l

13.9 Příloha 9 Přehled vyšetřovaných analytů v rámci multiplexové analýzy (Luminex, n=48)

Hu IL-1b, Hu IL-1ra, Hu IL-2, Hu IL-4, Hu IL-5, Hu IL-6, Hu IL-7, Hu IL-8, Hu IL-9, Hu IL-10, Hu IL-12(p70), Hu IL-13, Hu IL-15, Hu IL-17, Hu Eotaxin, Hu FGF basic, Hu G-CSF, Hu GM-CSF, Hu IFN-g, Hu IP-10, Hu MCP-1(MCAF), Hu MIP-1a, Hu PDGF-bb, Hu MIP-1b, Hu RANTES, Hu TNF-a, Hu VEGF, Hu IL-1a, Hu IL-2Ra, Hu IL-3, Hu IL-12p40, Hu IL-16, Hu IL-18, Hu CTACK, Hu GROa, Hu HGF, Hu IFN-a2, Hu LIF, Hu MCP-3, Hu M-CSF, Hu MIF, Hu MIG, Hu b-NGF, Hu SCF, Hu SCGF-b, Hu SDF-1a, Hu TNF-b, Hu TRAIL

13.10 Příloha 10 Přehled vyšetřovaných parametrů metodou ELISA (n=15)

(analyty jsou uvedeny v pořadí, v jakém byly postupně vyšetřovány)

Hu IL-18, Hu IP-10, Hu IL-2Ra, Hu MIG, Hu Il-12p40, Hu IL-1b, Hu IL-1a, Hu HGF, Hu M-CSF, Hu IL-1ra, Hu TRAIL, Hu FGF basic, Hu LIF, Hu G-CSF, Hu MIP-1a

13.11 Příloha 11 Protokol vyšetření koncentrace IL1 α metodou ELISA



3607 Parkway Lane, Suite 200
Peachtree Corners, GA 30092
www.RayBiotech.com | info@raybiotech.com
770-729-2992 | 1-888-494-8555

ISO 13485:2016

Human IL-1 alpha ELISA Kit

Catalog Number: ELH-IL1a

User Manual

Last Revised: 22-Jan-24



Protocol Video

Please read entire manual carefully before starting experiment.

Introduction

Monocytes are the main source of secreted IL-1. They express predominantly IL-1 beta while human keratinocytes express large amounts of IL-1 alpha. IL-1 is produced also by activated macrophages from different sources (alveolar macrophages, Kupffer cells, adherent spleen and peritoneal macrophages) and also by peripheral neutrophil granulocytes. IL-1 alpha and IL-1 beta are biologically more or less equivalent pleiotropic factors that act locally and also systemically. The main biological activity of IL-1 is the stimulation of T-helper cells, which are induced to secrete IL-2 and to express IL-2 receptors.

The RayBio® Human IL-1 alpha ELISA kit is an in vitro enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative measurement of human IL-1 alpha in serum, plasma, and cell culture supernatants. This assay employs an antibody specific for human IL-1 alpha coated on a 96-well plate. Standards and samples are pipetted into the wells and IL-1 alpha present in a sample is bound to the wells by the immobilized antibody. The wells are washed and biotinylated anti-human IL-1 alpha antibody is added. After washing away unbound biotinylated antibody, HRP-conjugated streptavidin is pipetted to the wells. The wells are again washed, a TMB substrate solution is added to the wells and color develops in proportion to the amount of IL-1 alpha bound. The Stop Solution changes the color from blue to yellow, and the intensity of the color is measured at 450 nm.

Short on sample, or need higher sensitivity? Check out the IQELISA® Immuno-PCR assay platform and our Simoa® Single Molecule Protein Detection Services.

Storage

The entire kit may be stored at -20°C for up to 1 year from the date of shipment. Avoid repeated freeze-thaw cycles. The kit may be stored at 4°C for up to 6 months. For extended storage, it is recommended to store at -80°C. For prepared reagent storage, see table below.

Reagents

Component	Size / Description	Storage / Stability After Preparation
Human IL-1 alpha Microplate	96 wells (12 strips x 8 wells) coated with anti-Human IL-1 alpha.	1 month at 4°C*
Human IL-1 alpha Standard Protein	2 vials of Human IL-1 alpha. 1 vial is enough to run each standard in duplicate.	1 week at -80°C
Human IL-1 alpha Detection Antibody	2 vials of biotinylated anti-Human IL-1 alpha. Each vial is enough to assay half the microplate.	5 days at 4°C
Wash Buffer	25 ml of 20X concentrated solution.	1 month at 4°C
HRP-Streptavidin	200 µl 500X concentrated HRP-conjugated streptavidin.	Do not store and reuse.
TMB One-Step Substrate Reagent	12 ml of 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) in buffer solution.	N/A
Stop Solution	8 ml of 0.2 M sulfuric acid.	N/A
Assay Diluent A	30 ml of diluent buffer, 0.09% sodium azide as preservative.	N/A
Assay Diluent B	15 ml of 5X concentrated buffer.	1 month at 4°C

*Return unused wells to the pouch containing desiccant pack, reseal along entire edge.

Additional Materials Required

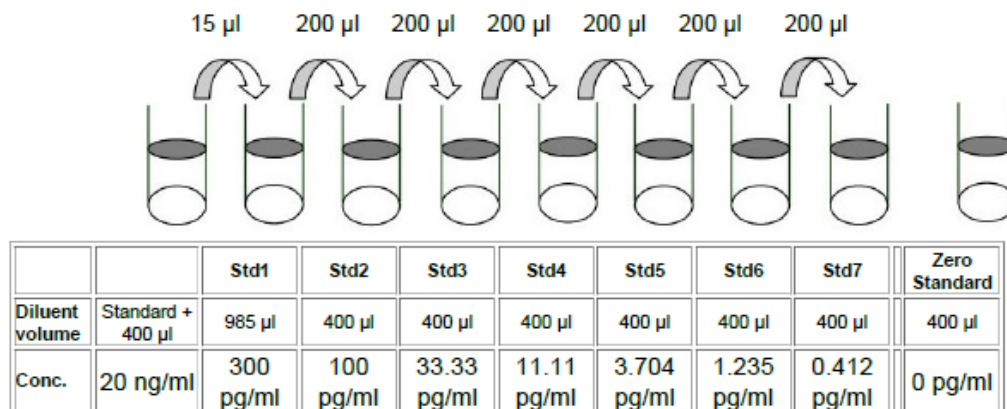
1. Microplate reader capable of measuring absorbance at 450 nm.
2. Precision pipettes to deliver 2 µl to 1 ml volumes.
3. Adjustable 1-25 ml pipettes for reagent preparation.
4. 100 ml and 1 liter graduated cylinders.
5. Absorbent paper.
6. Distilled or deionized water.
7. Log-log graph paper or computer and software for ELISA data analysis.
8. Tubes to prepare standard or sample dilutions.

Reagent Preparation

1. Bring all reagents and samples to room temperature (18 - 25°C) before use.
2. Assay Diluent B should be diluted 5-fold with deionized or distilled water before use.
3. Sample dilution: Assay Diluent A should be used for dilution of serum and plasma samples. 1X Assay Diluent B should be used for dilution of cell culture supernatant samples. The suggested dilution for normal serum/plasma is 2 fold.

Note: Levels of IL-1 alpha may vary between different samples. Optimal dilution factors for each sample must be determined by the investigator.

4. Preparation of standard: Briefly spin a vial of standard protein. Add 400 µl Assay Diluent A (for serum/plasma samples) or 1X Assay Diluent B (for cell culture medium) into the Standard Protein vial to prepare a 20 ng/ml standard. Dissolve the powder thoroughly by a gentle mix. Add 15 µl IL-1 alpha standard from the vial of Standard Protein, into a tube with 985 µl Assay Diluent A or 1X Assay Diluent B to prepare a 300 pg/ml stock standard solution. Pipette 400 µl Assay Diluent A or 1X Assay Diluent B into each tube. Use the stock standard solution to produce a dilution series (shown below). Mix each tube thoroughly before the next transfer. Assay Diluent A or 1X Assay Diluent B serves as the zero standard (0 pg/ml).



5. If the Wash Buffer (20X) contains visible crystals, warm to room temperature and mix gently until dissolved. Dilute 20 ml of Wash Buffer into deionized or distilled water to yield 400 ml of 1X Wash Buffer.
6. Briefly spin the Detection Antibody vial before use. Add 100 µl of 1X Assay Diluent B into the vial to prepare a detection antibody concentrate. Pipette up and down to mix gently (the concentrate can be stored at 4°C for 5 days). The detection antibody concentrate should be diluted 80-fold with 1X Assay Diluent B and used in step 5 of Part VI Assay Procedure.

7. Briefly spin the HRP-Streptavidin concentrate vial and pipette up and down to mix gently before use, as precipitates may form during storage. HRP-Streptavidin concentrate should be diluted 500-fold with 1X Assay Diluent B.

For example: Briefly spin the HRP-Streptavidin vial and pipette up and down to mix gently. Add 30 μ l of HRP-Streptavidin concentrate into a tube with 15 ml 1X Assay Diluent B to prepare a final 500 fold diluted HRP-Streptavidin solution (don't store the diluted solution for next day use). Mix well.

Assay Procedure

1. Bring all reagents and samples to room temperature (18 - 25°C) before use. It is recommended that all standards and samples be run at least in duplicate.
2. Label removable 8-well strips as appropriate for your experiment.
3. Add 100 μ l of each standard (see Reagent Preparation step 3) and sample into appropriate wells. Cover wells and incubate for 2.5 hours at room temperature with gentle shaking.
4. Discard the solution and wash 4 times with 1X Wash Solution. Wash by filling each well with Wash Buffer (300 μ l) using a multi-channel Pipette or autowasher. Complete removal of liquid at each step is essential to good performance. After the last wash, remove any remaining Wash Buffer by aspirating or decanting. Invert the plate and blot it against clean paper towels.
5. Add 100 μ l of 1X prepared biotinylated antibody (Reagent Preparation step 6) to each well. Incubate for 1 hour at room temperature with gentle shaking.
6. Discard the solution. Repeat the wash as in step 4.
7. Add 100 μ l of prepared Streptavidin solution (see Reagent Preparation step 7) to each well. Incubate for 45 minutes at room temperature with gentle shaking.
8. Discard the solution. Repeat the wash as in step 4.
9. Add 100 μ l of TMB One-Step Substrate Reagent to each well. Incubate for 30 minutes at room temperature in the dark with gentle shaking.
10. Add 50 μ l of Stop Solution to each well. Read at 450 nm immediately.

Assay Procedure Summary

1. Prepare all reagents, samples and standards as instructed.
2. Add 100 μ l standard or sample to each well. Incubate 2.5 hours at room temperature.
3. Add 100 μ l prepared biotin antibody to each well. Incubate 1 hour at room temperature.
4. Add 100 μ l prepared Streptavidin solution. Incubate 45 minutes at room temperature.
5. Add 100 μ l TMB One-Step Substrate Reagent to each well. Incubate 30 minutes at room temperature.
6. Add 50 μ l Stop Solution to each well. Read at 450 nm immediately.

13.12 Příloha 12 Protokol vyšetření koncentrace IL1 β metodou ELISA



3607 Parkway Lane, Suite 200
Peachtree Corners, GA 30092
www.RayBiotech.com | info@raybiotech.com
770-729-2992 | 1-888-494-8555

ISO 13485:2016

Human IL-1 beta ELISA Kit

Catalog Number: ELH-IL1b
User Manual
Last Revised: 22-Jan-24



Protocol Video

Please read entire manual carefully before starting experiment.

Introduction

Monocytes are the main source of secreted IL-1. They express predominantly IL-1 beta while human keratinocytes express large amounts of IL-1 alpha. IL-1 is produced also by activated macrophages from different sources (alveolar macrophages, Kupffer cells, adherent spleen and peritoneal macrophages) and also by peripheral neutrophil granulocytes. IL-1 alpha and IL-1 beta are biologically more or less equivalent pleiotropic factors that act locally and also systemically. IL-1 beta is a potent immunomodulator, which mediates a wide range of immune and inflammatory responses including the activation of B and T cells.

The RayBio® Human IL-1 beta ELISA kit is an in vitro enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative measurement of human IL-1 beta in serum, plasma (human IL-1 beta concentration is low in normal serum and plasma samples and may not be detectable in this assay), and cell culture supernatants. This assay employs an antibody specific for human IL-1 beta coated on a 96-well plate. Standards and samples are pipetted into the wells and IL-1 beta present in a sample is bound to the wells by the immobilized antibody. The wells are washed and biotinylated anti-human IL-1 beta antibody is added. After washing away unbound biotinylated antibody, HRP-conjugated streptavidin is pipetted to the wells. The wells are again washed, a TMB substrate solution is added to the wells and color develops in proportion to the amount of IL-1 beta bound. The Stop Solution changes the color from blue to yellow, and the intensity of the color is measured at 450 nm.

Short on sample, or need higher sensitivity? Check out the IQELISA® Immuno-PCR assay platform and our Simoa® Single Molecule Protein Detection Services.

Storage

The entire kit may be stored at -20°C for up to 1 year from the date of shipment. Avoid repeated freeze-thaw cycles. The kit may be stored at 4°C for up to 6 months. For extended storage, it is recommended to store at -80°C. For prepared reagent storage, see table below.

Reagents

Component	Size / Description	Storage / Stability After Preparation
Human IL-1 beta Microplate	96 wells (12 strips x 8 wells) coated with anti-Human IL-1 beta.	1 month at 4°C*
Human IL-1 beta Standard Protein	2 vials of Human IL-1 beta. 1 vial is enough to run each standard in duplicate.	1 week at -80°C
Human IL-1 beta Detection Antibody	2 vials of biotinylated anti-Human IL-1 beta. Each vial is enough to assay half the microplate.	5 days at 4°C
Wash Buffer	25 ml of 20X concentrated solution.	1 month at 4°C
HRP-Streptavidin	200 µl 300X concentrated HRP-conjugated streptavidin.	Do not store and reuse.
TMB One-Step Substrate Reagent	12 ml of 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) in buffer solution.	N/A
Stop Solution	8 ml of 0.2 M sulfuric acid.	N/A
Assay Diluent A	30 ml of diluent buffer, 0.09% sodium azide as preservative.	N/A
Assay Diluent B	15 ml of 5X concentrated buffer.	1 month at 4°C

*Return unused wells to the pouch containing desiccant pack, reseal along entire edge.

Additional Materials Required

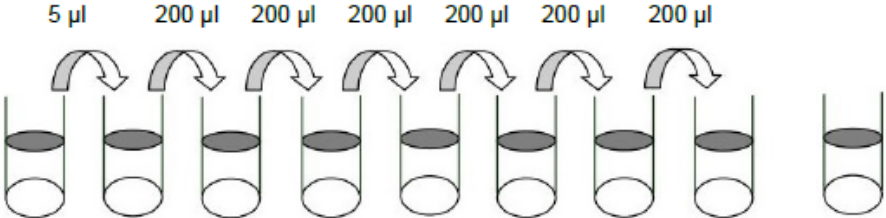
1. Microplate reader capable of measuring absorbance at 450 nm.
2. Precision pipettes to deliver 2 µl to 1 ml volumes.
3. Adjustable 1-25 ml pipettes for reagent preparation.
4. 100 ml and 1 liter graduated cylinders.
5. Absorbent paper.
6. Distilled or deionized water.
7. Log-log graph paper or computer and software for ELISA data analysis.
8. Tubes to prepare standard or sample dilutions.

Reagent Preparation

1. Bring all reagents and samples to room temperature (18 - 25°C) before use.
2. Assay Diluent B should be diluted 5-fold with deionized or distilled water before use.
3. Sample dilution: Assay Diluent A should be used for dilution of serum and plasma samples. 1X Assay Diluent B should be used for dilution of cell culture supernatant samples. The suggested dilution for normal serum/plasma is 2 fold.

Note: Levels of IL-1 beta may vary between different samples. Optimal dilution factors for each sample must be determined by the investigator.

4. Preparation of standard: Briefly spin a vial of standard protein. Add 880 µl Assay Diluent A (for serum/plasma samples) or 1X Assay Diluent B (for cell culture medium) into the Standard Protein vial to prepare a 20 ng/ml standard. Dissolve the powder thoroughly by a gentle mix. Add 5 µl IL-1 beta standard from the vial of Standard Protein, into a tube with 995 µl Assay Diluent A or 1X Assay Diluent B to prepare a 100 pg/ml stock standard solution. Pipette 300 µl Assay Diluent A or 1X Assay Diluent B into each tube. Use the stock standard solution to produce a dilution series (shown below). Mix each tube thoroughly before the next transfer. Assay Diluent A or 1X Assay Diluent B serves as the zero standard (0 pg/ml).



		Std1	Std2	Std3	Std4	Std5	Std6	Std7	Zero Standard
Diluent volume	Standard + 880 µl	995 µl	300 µl	300 µl	300 µl	300 µl	300 µl	300 µl	300 µl
Conc.	20 ng/ml	100 pg/ml	40 pg/ml	16 pg/ml	6.40 pg/ml	2.56 pg/ml	1.02 pg/ml	0.41 pg/ml	0 pg/ml

5. If the Wash Buffer (20X) contains visible crystals, warm to room temperature and mix gently until dissolved. Dilute 20 ml of Wash Buffer into deionized or distilled water to yield 400 ml of 1X Wash Buffer.
6. Briefly spin the Detection Antibody vial before use. Add 100 µl of 1X Assay Diluent B into the vial to prepare a detection antibody concentrate. Pipette up and down to mix gently (the concentrate can be stored at 4°C for 5 days). The detection antibody concentrate should be diluted 80-fold with 1X Assay Diluent B and used in step 5 of Part VI Assay Procedure.

7. Briefly spin the HRP-Streptavidin concentrate vial and pipette up and down to mix gently before use, as precipitates may form during storage. HRP-Streptavidin concentrate should be diluted 300-fold with 1X Assay Diluent B.

For example: Briefly spin the HRP-Streptavidin vial and pipette up and down to mix gently. Add 50 μ l of HRP-Streptavidin concentrate into a tube with 15 ml 1X Assay Diluent B to prepare a final 300 fold diluted HRP-Streptavidin solution (don't store the diluted solution for next day use). Mix well.

Assay Procedure

1. Bring all reagents and samples to room temperature (18 - 25°C) before use. It is recommended that all standards and samples be run at least in duplicate.
2. Label removable 8-well strips as appropriate for your experiment.
3. Add 100 μ l of each standard (see Reagent Preparation step 3) and sample into appropriate wells. Cover wells and incubate for 2.5 hours at room temperature with gentle shaking.
4. Discard the solution and wash 4 times with 1X Wash Solution. Wash by filling each well with Wash Buffer (300 μ l) using a multi-channel Pipette or autowasher. Complete removal of liquid at each step is essential to good performance. After the last wash, remove any remaining Wash Buffer by aspirating or decanting. Invert the plate and blot it against clean paper towels.
5. Add 100 μ l of 1X prepared biotinylated antibody (Reagent Preparation step 6) to each well. Incubate for 1 hour at room temperature with gentle shaking.
6. Discard the solution. Repeat the wash as in step 4.
7. Add 100 μ l of prepared Streptavidin solution (see Reagent Preparation step 7) to each well. Incubate for 45 minutes at room temperature with gentle shaking.
8. Discard the solution. Repeat the wash as in step 4.
9. Add 100 μ l of TMB One-Step Substrate Reagent to each well. Incubate for 30 minutes at room temperature in the dark with gentle shaking.
10. Add 50 μ l of Stop Solution to each well. Read at 450 nm immediately.

Assay Procedure Summary

1. Prepare all reagents, samples and standards as instructed.
2. Add 100 μ l standard or sample to each well. Incubate 2.5 hours at room temperature.
3. Add 100 μ l prepared biotin antibody to each well. Incubate 1 hour at room temperature.
4. Add 100 μ l prepared Streptavidin solution. Incubate 45 minutes at room temperature.
5. Add 100 μ l TMB One-Step Substrate Reagent to each well. Incubate 30 minutes at room temperature.
6. Add 50 μ l Stop Solution to each well. Read at 450 nm immediately.

13.13 Příloha 13 Seznam uskutečněných aktivit k rozšíření povědomí o autoinflamatorních onemocněních

Monografie

Fingerhutová, Š. Autoinflamatorní onemocnění. In: Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Mladá fronta, 2019, s.321-246- ISBN 978-80-204-5540-6

Fingerhutová, Š. Protrahované a recidivující horečky, horečka neznámého původu. In: Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Mladá fronta, 2019, s.359-364- ISBN 978-80-204-5540-6

V editorském řízení:

Fingerhutová, Š., Doležalová P. Autoinflamatorní onemocnění. In: Kopečková K a kolektiv. Vzácná onemocnění. Grada Publishing a.s., 2025. v tisku ISBN 978-80-271-5469-2

Fingerhutová Š. Horečka neznámého původu – diferenciální diagnostika. In: Šumník Z, Jabandžiev P, Janota J et al. ed. Pediatrie. Praha: Galén 2025. ISBN 978-80-7492-752-2.

Fingerhutová Š, Doležalová P. Autoinflamatorní onemocnění. In: Šumník Z, Jabandžiev P, Janota J et al. ed. Pediatrie. Praha: Galén 2025. ISBN 978-80-7492-752-2.

Periodika

Fingerhutová, Šárka; Doležalová Pavla, 2023. Periodické horečky, autoinflamatorní nemoci. *Čes-slov Pediat.* Roč. 78, č. 4, s. 199-205. ISSN 0069-2328

Fingerhutová, Šárka; Dallos, Tomáš; Bouchalová, Kateřina; Brejchová, Ivana; Fráňová, Jana; Jančová, Eva; Jarošová, Kateřina; Kobrová, Kateřina; Macků, Marie; Malcová, Hana; Minxová, Lenka; Němcová, Dana; Schüller, Marcel; Skalická, Eva; Vargová, Veronika; Doležalová, Pavla, 2018. Péče o pacienty s autoinflamatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Čes-slov Pediat.* Roč. 73, č. 4, s. 209-220. ISSN 0069-2328

Fingerhutová Šárka; Jančová, Eva; Tesařová, Markéta; Dvořáková, Lenka; Doležalová, Pavla, 2018. Periodické horečky a jiná autoinflamatorní onemocnění. *Cas Lek Cesk.* Roč. 157, č. 3, s. 122-129. ISSN 0008-7335

Fingerhutová, Šárka; Dallos, Tomáš; Bouchalová, Kateřina; Brejchová, Ivana; Fráňová, Jana; Jančová, Eva; Jarošová, Kateřina; Kobrová, Kateřina; Macků, Marie; Malcová, Hana; Minxová, Lenka; Němcová, Dana; Schüller, Marcel; Skalická, Eva; Vargová, Veronika; Doležalová, Pavla, 2018. Péče o pacienty s autoinflamatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Čes. Revmatol.* Roč. 26, č.1, s. 8-22. ISSN 1210-7905

Fingerhutová, Šárka; Doležalová, Pavla, 2017. Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění.

Dermatol. Praxi. Roč. 11, č. 4, s. 192-198. ISSN 1802-2960

Fingerhutová, Šárka; Król, Petra; Doležalová, Pavla, 2017. Diagnostická úskalí PFAPA syndromu. *VOX Paediatricae*. Roč. 17, č. 6, s. 24-28. ISSN 1213-2241

Kongresy a semináře

Sobi mezi obory Praha (29.11.2024)

Fingerhutová Š.: Vize IL-1

Únor 2024 Edumedic online seminář: Recidivující horečky v dětském věku

Zimní revmatologické dny Ostrava, spoluautor (5.-7.9.2022)

Doležalová P, Fingerhutová Š.: Autoinflamatorní onemocnění: Věk není překážkou

XIV. Setkání českých a slovenských dětských revmatologů, revmatologických sester a fyzioterapeutů, Mikulov (28.-30.4.2022)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Optimalizace léčby anakinrou u syndromu aktivace makrofágů:

Krajská revmatologická konference – revma/derma/pneumo (21.10.2021)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Kdy léčit horečku biologiky?

Mezioborový seminář Plzeň - revma/derma/pneumo konaný ve spolupráci s OS ČLK Plzeň-město a FN Plzeň (31.10.2019)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Kdy léčit (u dětí) horečku biologiky

XIII. Setkání českých a slovenských dětských revmatologů, revmatologických sester a fyzioterapeutů, Mikulov (10.-12.10.2019)

Fingerhutová Š., Malcová H., Minxová L., Němcová D., Pískovský T., Doležalová P.: Dětská sarkoidóza

Pediatrický kongres s mezinárodní účastí Olomouc (26.-28.9.-2019)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Stačí jedna mutace?.aneb Familiární středomořská horečka v českém prostředí

XXXVI. kongres pediatriů a dětských sester v Olomouci (17.-18.5.2019)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Role pediatra v diagnostice autoinflamatorních onemocnění (AID)

Třeboňské revmatologické dny (9.-11.1.2019)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Sarkoidóza u dětí

62. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů (20.-22.9.2018)

Fingerhutová Š., Jančová E., Doležalová P.: Diagnostické obtíže u dospělých pacientů se syndromy periodické horečky

13. kongres českých pediatriů a sester s mezinárodní účastí Cubex centrum Praha (13.-15.9.2018)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění

Podbrdské pediatrické dny (14.-15.6.2018)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Periodické horečky, PFAPA

Zimní revmatologické dny v Plzni (10.-12.1.2018)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění

XII. Setkání českých a slovenských dětských revmatologů, revmatologických sester a fyzioterapeutů (11.5.-14.5.2017)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Syndrom PFAPA, diagnostický a terapeutický algoritmus

12. Kongres českých pediatriů a sester Hradec Králové (15.-17.9.2016)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Autoinflamatorní onemocnění

Nefrologický kongres Praha (6.6.2016)

Fingerhutová Š.: Amyloidóza u autoinflamatorních onemocnění

Dermatologický kongres v Olomouci (březen 2016)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění

Třeboňské revmatologické dny (leden 2016)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Autoinflamatorní onemocnění

Jáchymovské dny (listopad 2015)

Fingerhutová Š., Doležalová P.: Autoinflamatorní onemocnění: klasifikace a terapeutická doporučení

Třeboňské revmatologické dny (leden 2015)

Fingerhutová Š., Kolský A., Rowczenio D., Lachmann H., Vernerová Z., Votava F.,

Doležalová P.: AA amyloidóza jako komplikace autoinflamatorních onemocnění

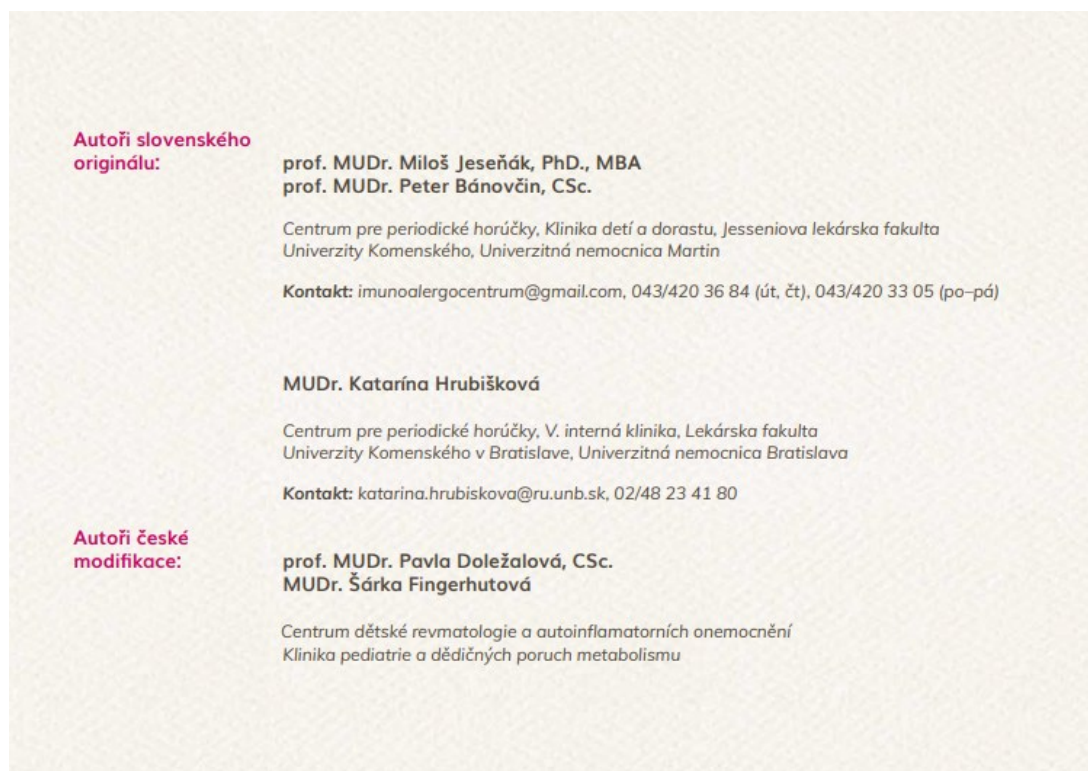
Doležalová P., Fingerhutová Š.: Autoinflamatorní onemocnění v ambulanci revmatologa – projekt depistáže onemocnění

Revmatologické dny Mikulov (říjen 2014)

Fingerhutová Š., Kolský A., Rowczenio D., Lachmann H., Vernerová Z., Votava F.,

Doležalová P.: AA amyloidóza jako komplikace autoinflamatorních onemocnění

13.14 Příloha 14 Česká verze edukační brožury o familiární středomořské horečce (FMF) a syndromu periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií (PFAPA)



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 charakterizována opakovaným výskytem horečky trvající několik dní společně s různorodými projevy zánětu (např. bolest břicha, kloubů či svalů, vyrážka, otok mizních 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 nevysvětlené 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 středoevropské 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 různých 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 břišní (může napodobovat zánět slepého střeva)



Bolest na hrudníku při zánětu pohrudnice (**pleuritida**) nebo osrdečníku (**perikarditida**)

- přibližně u 20–40 % pacientů
- projeví se obvykle bodavou bolestí buď uprostřed hrudníku (při postižení osrdečníku) 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 ataku 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 případech 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.



17

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.

18



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

Vhodná léčba dokáže předcházet rozvoji amyloidózy.

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. biopsií 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 nemocí. 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.

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, střevo, 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.



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.



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.



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 odpověď na léčbu.



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

Poznámky

Familiární středomořská horečka

Základní informace
pro pacienty

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA
MUDr. Katarína Hrubíšková
prof. MUDr. Peter Bánovčin, 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

CZ210B236017/08/2021

Syndrom PFAPA a periodické horečky

základní fakta



prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA • MUDr. Lenka Kapustová • prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.
prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc. • MUDr. Šárka Fingerhutová

Autoři slovenského
originálu:

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

Centrum pro periodické horečky – odborné pracoviště MZ SR pro vzácné nemoci, Klinika dětí
a dorostu, Jesseniova lékařská fakulta v Martině Univerzity Komenského v Bratislavě,
Univerzitní nemocnice Martin

Kontakt: imunoalergocentrum@gmail.com, 043/420 36 84 (út, čt)

Recenze:

MUDr. Dušana Moravčíková

Detská reumatologická ambulancia, II. Detská klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity,
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

Autoři české
modifikace:

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

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

Syndrom PFAPA a periodické horečky

základní fakta

OBSAH

Co jsou to syndromy periodické horečky?	6
Jaká onemocnění patří do skupiny periodických horeček?	8
Co znamená pojem „autoinflamatorní“?	9
Co je to syndrom PFAPA?	10
Jak se syndrom PFAPA projevuje?	12–13
Jaká je příčina syndromu PFAPA?	15
Jak se syndrom PFAPA diagnostikuje?	16–17
Je syndrom PFAPA infekční?	18
Jak se syndrom PFAPA léčí?	20–21
Co jiného se dá v léčbě udělat a co se naopak nedoporučuje?	22
Jaká je prognóza syndromu PFAPA?	24
Očkování dětí se syndromem PFAPA?	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. vyrážka, bolest břicha, hlavy, kloubů či svalů, otok mizních uzlin). Tyto epizody horeček (=zvýšení tělesné teploty nad 38,0 °C při měření v podpaží, nad 38,5 °C při měření v konečniku, zvukovodu či ústech) trvají různě dlouho, v závislosti na konkrétní nemoci. V laboratorních testech je obvykle přítomno více nebo méně výrazné zvýšení ukazatelů zánětu (např. C-reaktivní protein, CRP). O syndromu periodické horečky je možné uvažovat v případě, že se u dítěte vyskytly alespoň **3 nevysvětlené epizody horečky během 6 měsíců**.



6

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

Typické projevy probíhajícího zánětu



zánět v krku



bolest hlavy



bolest břicha



horečka



bolest svalů



vyrážka

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

7

Jaká onemocnění patří do skupiny periodických horeček?

Nejčastějším typem periodické horečky ve střeoevropské populaci je **syndrom PFAPA**. Další periodické horečky jsou velmi vzácnými vrozenými onemocněními. V celosvětovém měřítku je mezi nimi nejčastější tzv. **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).

V současnosti se do skupiny periodických horeček řadí stále větší počet syndromů a nemocí



8

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta



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. C-reaktivního proteinu, CRP, nebo sérového amyloidu A, SAA).

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

9

Co je to syndrom PFAPA?

Syndrom PFAPA byl popsán před více než 30 lety a podle svého objevitele se někdy označuje také jako **Marshallův syndrom**. Je onemocněním malých dětí (batolat a předškoláků), které má omezenou dobu trvání a nezanechává žádné dlouhodobé následky. Nejčastěji začíná **kolem 2 let života (do 5 let věku)** a vymizí nejpozději do nástupu puberty.

Onemocnění začíná typicky mezi 2. - 4. rokem života



Název syndromu je složen z prvních písmen anglických slov, která popisují typické příznaky:



P.

P = Periodic
(periodická, pravidelně se opakující)

F.

F = Fever
(horečka)

A.

A = Aphthae
(afty v ústech)

P.

P = Pharyngitis
(zánět hltanu, angína)

A.

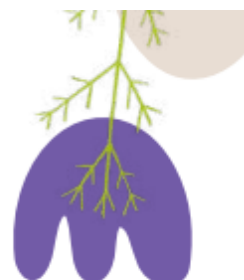
A = Adenitis
(zánět krčních mízních uzlin)



12

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

Jak se syndrom PFAPA projevuje?



U některých dětí je možné před nástupem horečnaté epizody pozorovat **tzv. prodromální příznaky**, které bývají velmi různorodé – např. podrážděnost či jiná změna chování, nevolnost, nechutenství, únava. Epizody horečky trvají několik dnů, ne však déle než týden. Uvedené hlavní projevy (angína/faryngitida, zvětšení krčních uzlin, afty) se u každého dítěte vyskytují v unikátní kombinaci případně ještě s dalšími projevy, jako jsou bolesti hlavy nebo břicha či kožní vyrážka. Rýma, kašel a bolesti ucha, které běžně provázejí akutní dětské infekty, se u epizod PFAPA syndromu nevyskytují.

Intervaly mezi epizodami horečky jsou individuální a v průběhu života dítěte se mění.

V období mezi epizodami (tzv. afebrilní mezidobí) je dítě zcela zdravé. V začátku onemocnění se horečky obvykle vyskytují v přibližně měsíčních intervalech, u části dětí přicházejí s předvídatelnou pravidelností. Intervaly mezi epizodami se postupně prodlužují až zcela vymizí bez jakýchkoli dlouhodobých následků. Zkracování intervalů mezi epizodami či zhoršování projevů nepatří do typického obrazu syndromu PFAPA a mělo by vést k dalšímu vyšetření.

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

13

Jaká je příčina syndromu PFAPA?

Příčina tohoto onemocnění není známá, i když významnou roli v nepřiměřené aktivaci celkového zánětu hraje mízní tkáň krčních mandlí a hltanu. Předpokládá se, že na vzniku onemocnění se **podílí kombinace vrozených (genetických) faktorů a různých podnětů zevního prostředí**. Asi u třetiny dětí byly podobné příznaky přítomny v dětství i u rodičů, proto se předpokládá, že se na vzniku onemocnění může podílet větší počet genů. **Důležitou informací pro lékaře je tedy výskyt podobných projevů v rodině.** Konkrétní otázky se týkají výskytu opakovaných horečnatých angín, případně vytržení krčních mandlí (tonzilektomie), a to zejména pokud se odehrály v předškolním či mladším školním věku rodičů.



Jak se syndrom PFAPA diagnostikuje?

O syndromu periodické horečky včetně syndromu PFAPA lze uvažovat až po určité době trvání opakovaných horečnatých epizod. **Klíčem ke stanovení diagnózy jsou informace z pozorování dítěte zaznamenávané průběžně rodiči** (např. do teplotní tabulky), případně zprávy o nálezů ve fyzikálním vyšetření dítěte lékařem. Pro syndrom PFAPA je typická stejná kombinace příznaků u každé opakující se epizody, která je pro každé dítě individuální. **Neexistuje žádný jednotlivý test, který by onemocnění PFAPA potvrdil.** Podstatou je vyloučení jiných onemocnění, která se také mohou projevovat opakovanými horečkami. K tomu **v době horečky pomohou testy zaměřené zejména na infekce** (výtěr z krku nejlépe ráno na lačno k vyloučení infekční angíny způsobené streptokokem, vyšetření moči k vyloučení





močové infekce, případně další mikrobiologická vyšetření). Hodnoty ukazatelů zánětu v krvi (CRP, sedimentace, zvýšený počet bílých krvinek v krevním obraze) jsou u syndromu PFAPA v době horečky obvykle zvýšené, někdy i do velmi vysokých hodnot, a tak v průběhu epizody nepomohou odlišit periodickou horečku od infekčního onemocnění. **Další vyšetření jsou zaměřená na správnou funkci imunitního systému** a spolu se znalostí předchozích zdravotních problémů dítěte pomohou s vysokou mírou pravděpodobnosti vyloučit vrozené poruchy imunity, tzv. imunodeficity, případně vzácnější vrozené periodické horečky. Mezi nimi se syndromu PFAPA nejvíce podobná syndrom hyperIgD (HIDS), který ale obvykle začíná již v kojeneckém věku. **Epizody horečky u něho trvají déle, mohou**

být spojeny s projevy infekce dýchacích cest (rýma, kašel), které se u epizod syndromu PFAPA nevyskytují. Vhodným orientačním vyšetřením pro vyloučení HIDS je speciální chemická analýza moči na přítomnost mevalonátu. Na rozdíl od chronických zánětlivých či jiných celkových onemocnění je dítě se syndromem PFAPA po odeznění epizody v pořádku, laboratorní nálezy se zcela normalizují. **Proto je důležitý kontrolní odběr krve v afebrilním mezidobí, alespoň 2 týdny po skončení horečky.**

Za diagnostický test je u syndromu PFAPA považována i příznivá odpověď na jednorázové podání protizánětlivého hormonu kůry nadledvin (tzv. glukokortikoidy) po kterém u většiny dětí dojde během několika hodin k plnému ústupu příznaků až do doby další ataky.

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta



17

Je syndrom PFAPA infekční?



Syndrom PFAPA **není infekční**. Dítě nemusí po podání léčby a poklesu horečky zůstat v domácím léčení. Na druhou stranu i dítě s tímto syndromem může onemocnět běžnou infekcí horních dýchacích cest – ta se však většinou projeví dalšími příznaky, jako je rýma a kašel. Angínu způsobenou streptokokem potvrdí vyšetření výtěru z krku. V případě infekce příznaky obvykle neustoupí tak znatelně, jako u syndromu PFAPA, nebo se do několika dnů vrátí. **Pokud horečky po podání léku ze skupiny glukokortikoidů neklesnou, je třeba zvážit jiné příčiny než syndrom PFAPA.**

18

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

Jak se syndrom PFAPA léčí?

Léčba syndromu PFAPA se odvíjí od četnosti a délky epizod horečky i od závažnosti potíží dítěte. Tyto faktory určují míru zátěže pro dítě i celou rodinu. Při mírném průběhu a krátkém trvání epizod (do 2 dnů) může stačit podávání léků proti horečce (antipyretik).

U většiny dětí se však uplatní epizodické podávání glukokortikoidů jednorázově hned v začátku typické epizody.

Glukokortikoidy je nejvhodnější podat v tabletě, kterou je menším dětem obvykle třeba rozdrtit a podat na lžičce oblíbené, obvykle sladké tekutiny.



V případě častých epizod nebo při nedostatečné odpovědi na léčbu glukokortikoidy a zejména u dětí ve školním věku může lékař doporučit odstranění krčních mandlí, které obvykle vede k trvalému ústupu projevů syndromu PFAPA. Jedná se o chirurgické odstranění celých krčních mandlí (tonzilektomie), nikoli pouze jedné nebo části tonzil (tonzilomie).

20

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta



Dětem, které nedokáží spolknout tabletu, je možné lék zkusit podat v podobě čípku. Tato cesta podání je ale méně spolehlivá a obvykle vyžaduje podání vyšší dávky než je nezbytné. Za příznivý efekt léčby epizodickým podáváním glukokortikoidů považujeme rychlé odeznění ataky a následné bezpříznakové období v trvání minimálně cca 3 týdnů.

Při epizodickém podávání **v intervalech delších než 3 týdny nejsou pozorovány nežádoucí účinky léčby glukokortikoidy,** které se mohou projevit při dlouhodobém každodenním podávání tohoto léku.

Tato informace nezohledňuje zdravotní stav konkrétního pacienta, a proto nenahrazuje individuální konzultaci/vyšetření u ošetřujícího lékaře.



Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

21

Co jiného se dá v léčbě udělat a co se naopak nedoporučuje?



Dieta nemá na syndrom PFAPA vliv a nedoporučuje se držet žádné specifické diety.

Onemocnění není vyvolané potravinami a nemá alergický podklad. Dietní opatření nemají na průběh syndromu PFAPA žádný vliv. Podobně jako jinak zdravým dětem je vhodné během zimního období **doplňovat vitamín D**. Léky podporující imunitu se obecně spíše nedoporučují, i když jejich podávání může lékař zvažovat v případě nepříliš časté kombinace PFAPA syndromu s běžnými infekcemi horních dýchacích cest. V takovém případě je obvykle doporučeno i vyšetření ORL specialistou zaměřené na nosní mandle, jejichž zvětšení bývá spojeno s častými projevy rýmy a kašle, případně záněty středouší.



22

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

Jaká je prognóza syndromu PFAPA?



Prognóza onemocnění je **velmi příznivá**. Intervaly mezi epizodami se po několika letech průběhu začínou prodlužovat **až postupně zcela vymizí**. Syndrom PFAPA je definitivně potvrzen, až když všechny jeho projevy s konečnou platností ustoupí. U většiny dětí k tomu dochází ještě před nástupem do školy nebo v prvních letech školní docházky, výjimečně i později. Zkracování intervalů mezi epizodami nebo zhoršování jejich průběhu by mělo vést k hledání jiné příčiny, než je syndrom PFAPA, zejména k vyloučení geneticky podmíněných periodických horeček.



24

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

Jak s očkováním dětí se syndromem PFAPA?

Děti se syndromem PFAPA jsou očkovány podle platného očkovacího kalendáře **stejně jako děti bez tohoto syndromu**. Úprava intervalů či věku aplikace dané dávky vakcíny nejsou třeba. Pro očkování platí stejná pravidla jako pro jinak zdravé děti – není vhodné očkovat při epizodě a těsně po ní. Vhodné je tedy očkovat v afebrilním meziobdobí. **Očkování nemá vliv na průběh syndromu PFAPA a obvykle ani na vyvolání ataky.** Jednorázové podání glukokortikoidů v doporučené dávce nemá negativní vliv na účinnost očkování a ani nevede k nežádoucím událostem po očkování.

Děti se syndromem PFAPA jsou očkovány **stejně jako děti bez tohoto syndromu**.

Syndrom PFAPA a periodické horečky – základní fakta

25

Syndrom PFAPA a periodické horečky

základní fakta

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA
MUDr. Lenka Kapustová
prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.
prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.
MUDr. Šárka Fingerhutová

 **NOVARTIS**

CZ210824687 1/08/2021

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

13.15 Příloha 15 Klasifikační kritéria autoinflamatorních onemocnění uplatňována pro pacienty v registru EUROFEVER (dle (Gattorno, M. et al. 2019))

Supplementary Methods

Inclusion/exclusion criteria for the enrolment of patients in Eurofever

CAPS

- a) Inflammatory disease associated to mutation of NLRP3 gene, or
- b) at least 1 of the 3 following situations:
 - 1. Recurrent urticaria (or urticaria-like persisting rash) of early onset (<1 year of age) with suspicion of (or proven) central nervous system involvement (e.g. recurrent headaches, irritability in infants, sterile meningitis with neutrophils) and/or hypertrophic arthropathy
 - 2. Recurrent episodes of cold-induced fever with urticaria of early onset (<5 years of age) with familial history suggesting autosomal dominant history
 - 3. Recurrent episodes of urticaria (or urticaria-like persisting rash) and fulfilling at least 2 of the following 4 criteria:
 - urticaria-episodes associated with fever
 - early onset (<5 years of age)
 - familial history suggesting autosomal dominant history
 - recurrent arthritis/arthralgias/myalgia

FMF

There will be 2 possible groups:

- 1. All patients with two MEFV mutations
- 2. Clinically diagnosed patients with one or no MEFV mutations:

For children: children who have 2 of the following (Yalçinkaya et al, Rheumatology, 2009):

- Fever: Axillary temperature of >38°C, 6–72 h of duration, >3 attack
- Abdominal pain, 6–72 h of duration, >3 attacks
- Chest pain: 6–72 h of duration, >3 attacks

- Arthritis: 6–72 h of duration, >3 attacks, oligoarthritis
- Family history of FMF

For adults: Tel-Hashomer criteria (Livneh et al A&R 2007)

MKD

1. Proven MKD:

- 2 pathogenic mutations in both alleles of MVK and/or residual MK enzyme activity below 20% of normal
- 1 pathogenic mutation in MVK and strongly elevated urinary mevalonic acid during fever.

2. Clinical suspicion: meets all characteristics mentioned below:

- Recurrent febrile episodes during >6 months with documented elevation of acute phase proteins
- Onset before age 6 y
- One or more of: painful lymphadenopathy, vomiting, diarrhea
- One or more of: elevated serum IgA, elevated serum IgD, elevated urinary mevalonic acid

TRAPS

1. Inflammatory disease associated to mutation of TNFRSF1A gene

OR

2. Presence of at least three of the following:

- Positive family history
- Duration of episodes > 7 days
- eye involvement (conjunctivitis and/or periorbital edema)
- unexplained AA amyloidosis

PFAPA

Patients fulfilling all the following criteria:

1. Periodic Fever for at least 6 months. Daily fever of at least 38.5°C (axillar) for 2 to 7 days.
2. Pharyngitis, cervical adenitis and/or oral aphthosis.

3. Exclusion of other causes of recurrent fever (clinical or by laboratory depending on history).
4. Exclusion of infections, immunodeficiency and cyclic neutropenia.
5. Full recovery between episodes.
6. Normal linear growth.

Undefined periodic fevers

- 1) Patients with recurrent attacks of fever at least 38.5°C (axillar) for a period of at least 6 months, associated with increased acute phase reactants during the episodes and normal clinical and laboratory features in between the attacks, not fulfilling the inclusion criteria for PFAPA, MKD, FMF, TRAPS, CAPS
- 2) Exclusion of other causes of recurrent or periodic fever

13.16 Příloha 16 Seznam vyšetřovaných genů v rámci panelu autoinflamatorních onemocnění (metoda NGS) – nově zavedený panel (2024)

ACP5, ADAM17, ADAR, AGS7, ALPI, ALPK1, ANGPT1, AP1S3, AP3B1, AP3D1, ARF1, ARHGAP42, ARPC1B, ATAD3A, BACH2, BLOC1S6, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C2orf69, C3, C4A, C4b, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CARD8, CARD14, CASP8, CASP10, CDC42, CEBPE, CECR1 (ADA2), CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, COL7A1, COPA, CSF2, CTLA4, DDX38, DNASE1L3, DNASE2, DOCK11, DOCK8, DPP9, ELANE, ELF4, F12, FAS, FASLG, FCN3, FMNL2, FOXP3, G6PC3, HAVCR2, HAX1, HCK, HEM1 (NCKAP1L), HOIL1 (HOIP/RBCK1), HPS1, HPS4, HPS6, HS3ST6, HSPA1L, HTR1A, IF1H1, IFIH1, IFIT1, IKBKG, IL10, IL10RA, IL10RB, IL18BP, IL1R1, IL1RN, IL21, IL36RN, IL37, ITGAM, JAK1, LACC1, LPIN2, LRBA, LSM11, LYN, LYST, MALT1, MASP2, MBL2, MEFV, MVK, MYOF, NCF2, NCKAP1, NCKAP1L, NCSTN, NFAT5, NFKB1, NLRC4, NLRP1, NLRP3, NLRP12, NOD2, NPC1, NRAS, OAS1, OTULIN (FAM105B), PIK3CG, PLCG2, PLG, PMKD, PMVK, POLA1, POMP, PRF1, PRG4, PSEN1, PSENEN, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSMB10, PSMG2, PSTPIP1, PTPN2, RAB27A, RC3H1, RELA, RHOG, RIPK1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF213, RNF31, RNU7-1, SAMHD1, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SHARPIN, SLC29A3, SLC7A7, STAT2, STAT4, STX11, STXBP2, STXBP3, SYK, TAP1, TAP2, TAPBP, TBK1, TGFB1, TLR7, TLR8, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF1A, TREX1, TRIM22, TRNT1, TTC7A, UBA1, UNC13D, USP18, WAS, WDR1, XIAP, ZNFX1 (**186 genů**)

13.17 Příloha 17 Seznam genů analyzovaných klinickým exomem (VFN)



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Ústav biologie a lékařské genetiky | Albertov 2048/4, 128 00 Praha 2

<https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/laborator/>

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

FOCUSED EXOME (ID:S07084713): 4800 genů

A2M, A2M-AS1, A2ML1, A4GALT, A4GNT, AAAS, AADAC, AADACL2, AAGAB, AANAT, AARS, AARS2, AASS, ABAT, ABCA1, ABCA10, ABCA12, ABCA13, ABCA2, ABCA3, ABCA4, ABCA7, ABCB1, ABCB11, ABCB4, ABCB5, ABCB6, ABCB7, ABCB8, ABCC1, ABCC10, ABCC11, ABCC12, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCC6, ABCC8, ABCC9, ABCD1, ABCD3, ABCD4, ABCG1, ABCG2, ABCG5, ABCG8, ABHD12, ABHD14A-ACY1, ABHD5, ABI3BP, ABL1, ABO, ACAA1, ACACA, ACACB, ACAD8, ACAD9, ACADL, ACADM, ACADS, ACADS8, ACADVL, ACAN, ACAT1, ACAT2, ACBD5, ACBD6, ACCS, ACE, ACHE, ACKR1, ACLY, ACO2, ACOX1, ACP2, ACP5, ACSF3, ACSL4, ACSL5, ACSM2B, ACSM3, ACTA1, ACTA2, ACTB, ACTC1, ACTG1, ACTN2, ACTN3, ACTN4, ACVR1, ACVR1B, ACVR1C, ACVR2B, ACVR2B-AS1, ACVRL1, ACY1, ADA, ADAM10, ADAM12, ADAM17, ADAM19, ADAM33, ADAM7, ADAM9, ADAMTS10, ADAMTS13, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS2, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ADAMTSL4, ADAR, ADARB1, ADC, ADCK3, ADCK4, ADCY10, ADCY3, ADCY5, ADCY6, ADCY9, ADCYAP1, ADD1, ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH6, ADH7, ADHFE1, ADIPOQ, ADIPOQ-AS1, ADIPOR1, ADIPOR2, ADK, ADM, ADNAP, ADORA1, ADORA2A, ADORA3, ADPRM, ADRA1A, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, ADRBK2, ADSL, ADTRP, AFF1, AFF2, AFF3, AFG3L2, AFP, AGA, AGBL1, AGBL4, AGER, AGGF1, AGK, AGL, AGMO, AGO1, AGO2, AGPAT2, AGPS, AGRN, AGRP, AGT, AGTR1, AGTR2, AGXT, AGXT2, AHCY, AHI1, AHR, AHRH, AHSG, AHSP, AICDA, AIF1, AIFM1, AIMP1, AIP, AIP1, AIRE, AK1, AK2, AK9, AKAP10, AKAP13, AKAP2, AKAP3, AKAP9, AKR1B1, AKR1C2, AKR1C3, AKR1C4, AKR1D1, AKR7A2, AKR7A3, AKT1, AKT2, AKT3, ALAD, ALAS2, ALB, ALCAM, ALDH16A1, ALDH18A1, ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH2, ALDH3A1, ALDH3A2, ALDH3B1, ALDH3B2, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDH8A1, ALDH9A1, ALDOA, ALDOB, ALG1, ALG11, ALG12, ALG13, ALG14, ALG2, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, ALK, ALKBH7, ALLC, ALMS1, ALOX12, ALOX12B, ALOX15, ALOX5, ALOX5AP, ALOXE3, ALPL, ALS2, ALS2CL, ALX1, ALX3, ALX4, AMACR, AMELX, AMELY, AMER1, AMH, AMHR2, AMN, AMPD1, AMPD3, AMT, ANG, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL5, ANK1, ANK2, ANK3, ANKH, ANKK1, ANKRD1, ANKRD11, ANKRD26, ANKS1A, ANKS1B, ANKS6, ANO10, ANO3, ANO5, ANO6, ANO7, ANTXR1, ANTXR2, ANXA11, ANXA5, AOA, AOC1, AOX1, AP1S1, AP1S2, AP2A1, AP3B1, AP3B2, AP4B1, AP4B1-AS1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5Z1, APAF1, APBA2, APBB1, APBB3, APC, APCDD1, APEX1, APH1A, APH1B, APIP, APLNR, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOBEC2, APOBEC3B, APOBEC3G, APOBEC3H, APOC1, APOC2, APOC3, APOC4, APOC4-APOC2, APOD, APOE, APOF, APOH, APOL1, APOL3, APOM, APOOL, APP, APR1, APTX, AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP5, AR, ARAF, ARC, AREL1, ARF4, ARFGEF2, ARG1, ARHGAP24, ARHGAP26, ARHGAP31, ARHGAP6, ARHGAP9, ARHGAP10, ARHGAP11, ARHGAP12, ARHGAP28, ARHGAP6, ARHGAP7, ARHGAP9, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5A, ARIH1, ARL11, ARL13B, ARL14EP, ARL2BP, ARL6, ARL6IP5, ARMC4, ARMS2, ARNT, ARPC3, ARSA, ARSB, ARSE, ARSF, ART4, ARVCF, ARX, AS3MT, ASAH1, ASAH2, ASB10, ASCC1, ASCC3, ASCL1, ASH1L, ASIC3, ASIP, ASL, ASNS, ASPA, ASPM, ASPN, ASPRV1, ASPSCR1, ASS1, ASTE1, ASTN2, ASXL1, ASXL3, ATCAY, ATF1, ATF3, ATF5, ATF6, ATG16L1, ATG7, ATG9B, ATIC, ATL1, ATM, ATN1, ATOH7, ATP10A, ATP10D, ATP13A2, ATP13A4, ATP1A2, ATP1A3, ATP1B1, ATP2A1, ATP2A2, ATP2A3, ATP2B2, ATP2B3, ATP2B4, ATP2C1, ATP5A1, ATP5B, ATP5C1, ATP5E, ATP5G1, ATP5G2, ATP5G3, ATP5I, ATP5J, ATP5J2-PTCD1, ATP5O, ATP5S, ATP5SL, ATP6AP2, ATP6V0A1, ATP6V0A2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATP6V1G2-DDX39B, ATP7A, ATP7B, ATP8A2, ATP8B1, ATPAF2, ATR, ATRNL1, ATRX, ATXN1, ATXN10, ATXN2, ATXN3, ATXN3L, ATXN7, ATXN8OS, AUH, AURKA, AURKC, AUTS2, AVP, AVPR1A, AVPR1B, AVPR2, AXDND1, AXIN1, AXIN2, AXL, B2M, B3GALNT1, B3GALNT2, B3GALT6, B3GALT7, B3GALT8, B3GALT9, B3GALT10, B3GALT11, B3GALT12, B3GALT13, B3GALT14, B3GALT15, B3GALT16, B3GALT17, B3GALT18, B3GALT19, B3GALT20, B3GALT21, B3GALT22, B3GALT23, B3GALT24, B3GALT25, B3GALT26, B3GALT27, B3GALT28, B3GALT29, B3GALT30, B3GALT31, B3GALT32, B3GALT33, B3GALT34, B3GALT35, B3GALT36, B3GALT37, B3GALT38, B3GALT39, B3GALT40, B3GALT41, B3GALT42, B3GALT43, B3GALT44, B3GALT45, B3GALT46, B3GALT47, B3GALT48, B3GALT49, B3GALT50, B3GALT51, B3GALT52, B3GALT53, B3GALT54, B3GALT55, B3GALT56, B3GALT57, B3GALT58, B3GALT59, B3GALT60, B3GALT61, B3GALT62, B3GALT63, B3GALT64, B3GALT65, B3GALT66, B3GALT67, B3GALT68, B3GALT69, B3GALT70, B3GALT71, B3GALT72, B3GALT73, B3GALT74, B3GALT75, B3GALT76, B3GALT77, B3GALT78, B3GALT79, B3GALT80, B3GALT81, B3GALT82, B3GALT83, B3GALT84, B3GALT85, B3GALT86, B3GALT87, B3GALT88, B3GALT89, B3GALT90, B3GALT91, B3GALT92, B3GALT93, B3GALT94, B3GALT95, B3GALT96, B3GALT97, B3GALT98, B3GALT99, B3GALT100, B3GALT101, B3GALT102, B3GALT103, B3GALT104, B3GALT105, B3GALT106, B3GALT107, B3GALT108, B3GALT109, B3GALT110, B3GALT111, B3GALT112, B3GALT113, B3GALT114, B3GALT115, B3GALT116, B3GALT117, B3GALT118, B3GALT119, B3GALT120, B3GALT121, B3GALT122, B3GALT123, B3GALT124, B3GALT125, B3GALT126, B3GALT127, B3GALT128, B3GALT129, B3GALT130, B3GALT131, B3GALT132, B3GALT133, B3GALT134, B3GALT135, B3GALT136, B3GALT137, B3GALT138, B3GALT139, B3GALT140, B3GALT141, B3GALT142, B3GALT143, B3GALT144, B3GALT145, B3GALT146, B3GALT147, B3GALT148, B3GALT149, B3GALT150, B3GALT151, B3GALT152, B3GALT153, B3GALT154, B3GALT155, B3GALT156, B3GALT157, B3GALT158, B3GALT159, B3GALT160, B3GALT161, B3GALT162, B3GALT163, B3GALT164, B3GALT165, B3GALT166, B3GALT167, B3GALT168, B3GALT169, B3GALT170, B3GALT171, B3GALT172, B3GALT173, B3GALT174, B3GALT175, B3GALT176, B3GALT177, B3GALT178, B3GALT179, B3GALT180, B3GALT181, B3GALT182, B3GALT183, B3GALT184, B3GALT185, B3GALT186, B3GALT187, B3GALT188, B3GALT189, B3GALT190, B3GALT191, B3GALT192, B3GALT193, B3GALT194, B3GALT195, B3GALT196, B3GALT197, B3GALT198, B3GALT199, B3GALT200, B3GALT201, B3GALT202, B3GALT203, B3GALT204, B3GALT205, B3GALT206, B3GALT207, B3GALT208, B3GALT209, B3GALT210, B3GALT211, B3GALT212, B3GALT213, B3GALT214, B3GALT215, B3GALT216, B3GALT217, B3GALT218, B3GALT219, B3GALT220, B3GALT221, B3GALT222, B3GALT223, B3GALT224, B3GALT225, B3GALT226, B3GALT227, B3GALT228, B3GALT229, B3GALT230, B3GALT231, B3GALT232, B3GALT233, B3GALT234, B3GALT235, B3GALT236, B3GALT237, B3GALT238, B3GALT239, B3GALT240, B3GALT241, B3GALT242, B3GALT243, B3GALT244, B3GALT245, B3GALT246, B3GALT247, B3GALT248, B3GALT249, B3GALT250, B3GALT251, B3GALT252, B3GALT253, B3GALT254, B3GALT255, B3GALT256, B3GALT257, B3GALT258, B3GALT259, B3GALT260, B3GALT261, B3GALT262, B3GALT263, B3GALT264, B3GALT265, B3GALT266, B3GALT267, B3GALT268, B3GALT269, B3GALT270, B3GALT271, B3GALT272, B3GALT273, B3GALT274, B3GALT275, B3GALT276, B3GALT277, B3GALT278, B3GALT279, B3GALT280, B3GALT281, B3GALT282, B3GALT283, B3GALT284, B3GALT285, B3GALT286, B3GALT287, B3GALT288, B3GALT289, B3GALT290, B3GALT291, B3GALT292, B3GALT293, B3GALT294, B3GALT295, B3GALT296, B3GALT297, B3GALT298, B3GALT299, B3GALT300, B3GALT301, B3GALT302, B3GALT303, B3GALT304, B3GALT305, B3GALT306, B3GALT307, B3GALT308, B3GALT309, B3GALT310, B3GALT311, B3GALT312, B3GALT313, B3GALT314, B3GALT315, B3GALT316, B3GALT317, B3GALT318, B3GALT319, B3GALT320, B3GALT321, B3GALT322, B3GALT323, B3GALT324, B3GALT325, B3GALT326, B3GALT327, B3GALT328, B3GALT329, B3GALT330, B3GALT331, B3GALT332, B3GALT333, B3GALT334, B3GALT335, B3GALT336, B3GALT337, B3GALT338, B3GALT339, B3GALT340, B3GALT341, B3GALT342, B3GALT343, B3GALT344, B3GALT345, B3GALT346, B3GALT347, B3GALT348, B3GALT349, B3GALT350, B3GALT351, B3GALT352, B3GALT353, B3GALT354, B3GALT355, B3GALT356, B3GALT357, B3GALT358, B3GALT359, B3GALT360, B3GALT361, B3GALT362, B3GALT363, B3GALT364, B3GALT365, B3GALT366, B3GALT367, B3GALT368, B3GALT369, B3GALT370, B3GALT371, B3GALT372, B3GALT373, B3GALT374, B3GALT375, B3GALT376, B3GALT377, B3GALT378, B3GALT379, B3GALT380, B3GALT381, B3GALT382, B3GALT383, B3GALT384, B3GALT385, B3GALT386, B3GALT387, B3GALT388, B3GALT389, B3GALT390, B3GALT391, B3GALT392, B3GALT393, B3GALT394, B3GALT395, B3GALT396, B3GALT397, B3GALT398, B3GALT399, B3GALT400, B3GALT401, B3GALT402, B3GALT403, B3GALT404, B3GALT405, B3GALT406, B3GALT407, B3GALT408, B3GALT409, B3GALT410, B3GALT411, B3GALT412, B3GALT413, B3GALT414, B3GALT415, B3GALT416, B3GALT417, B3GALT418, B3GALT419, B3GALT420, B3GALT421, B3GALT422, B3GALT423, B3GALT424, B3GALT425, B3GALT426, B3GALT427, B3GALT428, B3GALT429, B3GALT430, B3GALT431, B3GALT432, B3GALT433, B3GALT434, B3GALT435, B3GALT436, B3GALT437, B3GALT438, B3GALT439, B3GALT440, B3GALT441, B3GALT442, B3GALT443, B3GALT444, B3GALT445, B3GALT446, B3GALT447, B3GALT448, B3GALT449, B3GALT450, B3GALT451, B3GALT452, B3GALT453, B3GALT454, B3GALT455, B3GALT456, B3GALT457, B3GALT458, B3GALT459, B3GALT460, B3GALT461, B3GALT462, B3GALT463, B3GALT464, B3GALT465, B3GALT466, B3GALT467, B3GALT468, B3GALT469, B3GALT470, B3GALT471, B3GALT472, B3GALT473, B3GALT474, B3GALT475, B3GALT476, B3GALT477, B3GALT478, B3GALT479, B3GALT480, B3GALT481, B3GALT482, B3GALT483, B3GALT484, B3GALT485, B3GALT486, B3GALT487, B3GALT488, B3GALT489, B3GALT490, B3GALT491, B3GALT492, B3GALT493, B3GALT494, B3GALT495, B3GALT496, B3GALT497, B3GALT498, B3GALT499, B3GALT500, B3GALT501, B3GALT502, B3GALT503, B3GALT504, B3GALT505, B3GALT506, B3GALT507, B3GALT508, B3GALT509, B3GALT510, B3GALT511, B3GALT512, B3GALT513, B3GALT514, B3GALT515, B3GALT516, B3GALT517, B3GALT518, B3GALT519, B3GALT520, B3GALT521, B3GALT522, B3GALT523, B3GALT524, B3GALT525, B3GALT526, B3GALT527, B3GALT528, B3GALT529, B3GALT530, B3GALT531, B3GALT532, B3GALT533, B3GALT534, B3GALT535, B3GALT536, B3GALT537, B3GALT538, B3GALT539, B3GALT540, B3GALT541, B3GALT542, B3GALT543, B3GALT544, B3GALT545, B3GALT546, B3GALT547, B3GALT548, B3GALT549, B3GALT550, B3GALT551, B3GALT552, B3GALT553, B3GALT554, B3GALT555, B3GALT556, B3GALT557, B3GALT558, B3GALT559, B3GALT560, B3GALT561, B3GALT562, B3GALT563, B3GALT564, B3GALT565, B3GALT566, B3GALT567, B3GALT568, B3GALT569, B3GALT570, B3GALT571, B3GALT572, B3GALT573, B3GALT574, B3GALT575, B3GALT576, B3GALT577, B3GALT578, B3GALT579, B3GALT580, B3GALT581, B3GALT582, B3GALT583, B3GALT584, B3GALT585, B3GALT586, B3GALT587, B3GALT588, B3GALT589, B3GALT590, B3GALT591, B3GALT592, B3GALT593, B3GALT594, B3GALT595, B3GALT596, B3GALT597, B3GALT598, B3GALT599, B3GALT600, B3GALT601, B3GALT602, B3GALT603, B3GALT604, B3GALT605, B3GALT606, B3GALT607, B3GALT608, B3GALT609, B3GALT610, B3GALT611, B3GALT612, B3GALT613, B3GALT614, B3GALT615, B3GALT616, B3GALT617, B3GALT618, B3GALT619, B3GALT620, B3GALT621, B3GALT622, B3GALT623, B3GALT624, B3GALT625, B3GALT626, B3GALT627, B3GALT628, B3GALT629, B3GALT630, B3GALT631, B3GALT632, B3GALT633, B3GALT634, B3GALT635, B3GALT636, B3GALT637, B3GALT638, B3GALT639, B3GALT640, B3GALT641, B3GALT642, B3GALT643, B3GALT644, B3GALT645, B3GALT646, B3GALT647, B3GALT648, B3GALT649, B3GALT650, B3GALT651, B3GALT652, B3GALT653, B3GALT654, B3GALT655, B3GALT656, B3GALT657, B3GALT658, B3GALT659, B3GALT660, B3GALT661, B3GALT662, B3GALT663, B3GALT664, B3GALT665, B3GALT666, B3GALT667, B3GALT668, B3GALT669, B3GALT670, B3GALT671, B3GALT672, B3GALT673, B3GALT674, B3GALT675, B3GALT676, B3GALT677, B3GALT678, B3GALT679, B3GALT680, B3GALT681, B3GALT682, B3GALT683, B3GALT684, B3GALT685, B3GALT686, B3GALT687, B3GALT688, B3GALT689, B3GALT690, B3GALT691, B3GALT692, B3GALT693, B3GALT694, B3GALT695, B3GALT696, B3GALT697, B3GALT698, B3GALT699, B3GALT700, B3GALT701, B3GALT702, B3GALT703, B3GALT704, B3GALT705, B3GALT706, B3GALT707, B3GALT708, B3GALT709, B3GALT710, B3GALT711, B3GALT712, B3GALT713, B3GALT714, B3GALT715, B3GALT716, B3GALT717, B3GALT718, B3GALT719, B3GALT720, B3GALT721, B3GALT722, B3GALT723, B3GALT724, B3GALT725, B3GALT726, B3GALT727, B3GALT728, B3GALT729, B3GALT730, B3GALT731, B3GALT732, B3GALT733, B3GALT734, B3GALT735, B3GALT736, B3GALT737, B3GALT738, B3GALT739, B3GALT740, B3GALT741, B3GALT742, B3GALT743, B3GALT744, B3GALT745, B3GALT746, B3GALT747, B3GALT748, B3GALT749, B3GALT750, B3GALT751, B3GALT752, B3GALT753, B3GALT754, B3GALT755, B3GALT756, B3GALT757, B3GALT758, B3GALT759, B3GALT760, B3GALT761, B3GALT762, B3GALT763, B3GALT764, B3GALT765, B3GALT766, B3GALT767, B3GALT768, B3GALT769, B3GALT770, B3GALT771, B3GALT772, B3GALT773, B3GALT774, B3GALT775, B3GALT776, B3GALT777, B3GALT778, B3GALT779, B3GALT780, B3GALT781, B3GALT782, B3GALT783, B3GALT784, B3GALT785, B3GALT786, B3GALT787, B3GALT788, B3GALT789, B3GALT790, B3GALT791, B3GALT792, B3GALT793, B3GALT794, B3GALT795, B3GALT796, B3GALT797, B3GALT798, B3GALT799, B3GALT800, B3GALT801, B3GALT802, B3GALT803, B3GALT804, B3GALT805, B3GALT806, B3GALT807, B3GALT808, B3GALT809, B3GALT810, B3GALT811, B3GALT812, B3GALT813, B3GALT814, B3GALT815, B3GALT816, B3GALT817, B3GALT818, B3GALT819, B3GALT820, B3GALT821, B3GALT822, B3GALT823, B3GALT824, B3GALT825, B3GALT826, B3GALT827, B3GALT828, B3GALT829, B3GALT830, B3GALT831, B3GALT832, B3GALT833, B3GALT834, B3GALT835, B3GALT836, B3GALT837, B3GALT838, B3GALT839, B3GALT840, B3GALT841, B3GALT842, B3GALT843, B3GALT844, B3GALT845, B3GALT846, B3GALT847, B3GALT848, B3GALT849, B3GALT850, B3GALT851, B3GALT852, B3GALT853, B3GALT854, B3GALT855, B3GALT856, B3GALT857, B3GALT858, B3GALT859, B3GALT860, B3GALT861, B3GALT862, B3GALT863, B3GALT864, B3GALT865, B3GALT866, B3GALT867, B3GALT868, B3GALT869, B3GALT870, B3GALT871, B3GALT872, B3GALT873, B3GALT874, B3GALT875, B3GALT876, B3GALT877, B3GALT878, B3GALT879, B3GALT880, B3GALT881, B3GALT882, B3GALT883, B3GALT884, B3GALT885, B3GALT886, B3GALT887, B3GALT888, B3GALT889, B3GALT890, B3GALT891, B3GALT892, B3GALT893, B3GALT894, B3GALT895, B3GALT896, B3GALT897, B3GALT898, B3GALT899, B3GALT900, B3GALT901, B3GALT902, B3GALT903, B3GALT904, B3GALT905, B3GALT906, B3GALT907, B3GALT908, B3GALT909, B3GALT910, B3GALT911, B3GALT912, B3GALT913, B3GALT914, B3GALT915, B3GALT916, B3GALT917, B3GALT918, B3GALT919, B3GALT920, B3GALT921, B3GALT922, B3GALT923, B3GALT924, B3GALT925, B3GALT926, B3GALT927, B3GALT928, B3GALT929, B3GALT930, B3GALT931, B3GALT932, B3GALT933, B3GALT934, B3GALT935, B3GALT936, B3GALT937, B3GALT938, B3GALT939, B3GALT940, B3GALT941, B3GALT942, B3GALT943, B3GALT944, B3GALT945, B3GALT946, B3GALT947, B3GALT948, B3GALT949, B3GALT950, B3GALT951, B3GALT952, B3GALT953, B3GALT954, B3GALT955, B3GALT956, B3GALT957, B3GALT958, B3GALT959, B3GALT960, B3GALT961, B3GALT962, B3GALT963, B3GALT964, B3GALT965, B3GALT966, B3GALT967, B3GALT968, B3GALT969, B3GALT970, B3GALT971, B3GALT972, B3GALT973, B3GALT974, B3GALT975, B3GALT976, B3GALT977, B3GALT978, B3GALT979, B3GALT980, B3GALT981, B3GALT982, B3GALT983, B3GALT984, B3GALT985, B3GALT986, B3GALT987, B3GALT988, B3GALT989, B3GALT990, B3GALT991, B3GALT992, B3GALT993, B3GALT994, B3GALT995, B3GALT996, B3GALT997, B3GALT998, B3GALT999, B3GALT1000, B3GALT1001, B3GALT1002, B3GALT1003, B3GALT1004, B3GALT1005, B3GALT1006, B3GALT1007, B3GALT1008, B3GALT1009, B3GALT1010, B3GALT1011, B3GALT1012, B3GALT1013, B3GALT1014, B3GALT1015, B3GALT1016, B3GALT1017, B3GALT1018, B3GALT1019, B3GALT1020, B3GALT1021, B3GALT1022, B3GALT1023, B3GALT1024, B3GALT1025, B3GALT1026, B3GALT1027, B3GALT1028, B3GALT1029, B3GALT1030, B3GALT1031, B3GALT1032, B3GALT1033, B3GALT1034, B3GALT1035, B3GALT1036, B3GALT1037, B3GALT1038, B3GALT1039, B3GALT1040, B3GALT1041, B3GALT1042, B3GALT1043, B3GALT1044, B3GALT1045, B3GALT1046, B3GALT1047, B3GALT1048, B3GALT1049, B3GALT1050, B3GALT1051, B3GALT1052, B3GALT1053, B3GALT1054, B3GALT1055, B3GALT1056, B3GALT1057, B3GALT1058, B3GALT1059, B3GALT1060, B3GALT1061, B3GALT1062, B3GALT1063, B3GALT1064, B3GALT1065, B3GALT1066, B3GALT1067, B3GALT1068, B3GALT1069, B3GALT1070, B3GALT1071, B3GALT1072, B3GALT1073, B3GALT1074, B3GALT1075, B3GALT1076, B3GALT1077, B3GALT1078, B3GALT1079, B3GALT1080, B3GALT1081, B3GALT1082, B3GALT1083, B3GALT1084, B3GALT1085, B3GALT1086, B3GALT1087, B3GALT1088, B3GALT1089, B3GALT1090, B3GALT1091, B3GALT1092, B3GALT1093, B3GALT1094, B3GALT1095, B3GALT1096, B3GALT1097, B3GALT1098, B3GALT1099, B3GALT1100, B3GALT1101, B3GALT1102, B3GALT1103, B3GALT1104, B3GALT1105, B3GALT1106, B3GALT1107, B3GALT1108, B3GALT1109, B3GALT1110, B3GALT1111, B3GALT1112, B3GALT1113, B3GALT1114, B3GALT1115, B3GALT1116, B3GALT1117, B3GALT1118, B3GALT1119, B3GALT1120, B3GALT1121, B3GALT1122, B3GALT1123, B3GALT1124, B3GALT1125, B3GALT1126, B3GALT1127, B3GALT1128, B3GALT1129, B3GALT1130, B3GALT1131, B3GALT1132, B3GALT1133, B3GALT1134, B3GALT1135, B3GALT1136, B3GALT1137, B3GALT1138, B3GALT1139, B3GALT1140, B3GALT1141, B3GALT1142, B3GALT1143, B3GALT1144, B3GALT1145, B3GALT1146, B3GALT1147, B3GALT1148, B3GALT1149, B3GALT1150, B3GALT1151, B3GALT1152, B3GALT1153, B3GALT1154, B3GALT1155, B3GALT1156, B3GALT1157, B3GALT1158, B3GALT1159, B3GALT1160, B3GALT1161, B3GALT1162, B3GALT1163, B3GALT1164, B3GALT1165, B3GALT1166, B3GALT1167, B3GALT1168, B3GALT1169, B3GALT1170, B3GALT1171, B3GALT1172, B3GALT1173, B3GALT1174, B3GALT1175, B3GALT1176, B3GALT1177, B3GALT1178, B3GALT1179, B3GALT1180, B3GALT1181, B3GALT1182, B3GALT1183, B3GALT1184, B3GALT1185, B3GALT1186, B3GALT1187, B3GALT1188, B3GALT1189, B3GALT1190, B3GALT1191, B3GALT1192, B3GALT1193, B3GALT1194, B3GALT1195, B3GALT1196, B3GALT1197, B3GALT1198, B3

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

CYP17A1, CYP19A1, CYP21A1, CYP21A2, CYP21B1, CYP21A2, CYP24A1, CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1, CYP27A1, CYP27B1, CYP2A13, CYP2A7, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2G1P, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1, CYP3A1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A7-CYP3AP1, CYP46A1, CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F2, CYP4F22, CYP4F3, CYP4F8, CYP4V2, CYP4Z1, CYP51A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8B1, CYSLTR1, CYSLTR2, D2HGDH, DAAM2, DAB2, DACT1, DAG1, DAO, DAOA, DAOA-AS1, DAPK1, DARS, DARS2, DAZL, DBH, DBH-AS1, DBI, DBIL5P, DBT, DCAF13, DCAF17, DCBLD1, DCC, DCDC2, DCHS1, DCHS2, DCK, DCLK1, DCLRE1C, DCN, DCP1B, DCTD, DCTN1, DCTN1-AS1, DCX, DCXR, DDAH1, DDAH2, DDB1, DDB2, DDC, DDHD1, DDHD2, DDI2, DDI3, DDO, DDOST, DDR1, DDR2, DDX20, DDX25, DDX39B, DDX3Y, DDX5, DDX53, DDX58, DDX59, DEAF1, DEAR, DEC1, DECR1, DEFB, DEFB126, DES, DFNA5, DFNB31, DFNB59, DGAT1, DGCR14, DGCR2, DGCR5, DGCR6, DGCR8, DGKD, DGKE, DGKK, DGUOK, DGUOK-AS1, DHCR24, DHCR7, DHDDS, DHFR, DHH, DHODH, DHRS1, DHRS2, DHRS3, DHRS4, DHRS4-AS1, DHRS4L1, DHRS4L2, DHRS7, DHRS7C, DHRS9, DHTKD1, DHX16, DHX36, DHX37, DHX9, DIABLO, DIAPH1, DIAPH2, DIAPH3, DIAPH3-AS1, DICER1, DIO1, DIO2, DIO2-AS1, DIP2A, DIP2B, DIP2C, DIRC2, DIS3L2, DISC1, DISC2, DISP1, DKC1, DKFZP434H168, DKK1, DKK2, DKK3, DLAT, DLC1, DLD, DLEC1, DLG1, DLG3, DLGA, DLG5, DLGAP2, DLGAP3, DLL1, DLL3, DLST, DLX2, DLX3, DLX5, DLX6, DMBT1, DMC1, DMD, DMGDH, DMP1, DMPK, DMRT1, DMRT2, DMTF1, DMXL1, DNA2, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAH11, DNAH2, DNAH5, DNAH8, DNAH9, DNAI1, DNAI2, DNAJA4, DNAJB2, DNAJB6, DNAJC19, DNAJC5, DNAJC6, DNAL1, DNASE1, DNASE1L1, DNASE1L3, DNASE2, DND1, DNM1, DNM1L, DNM2, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L, DOC2A, DOCK3, DOCK4, DOCK6, DOCK8, DOCK9, DOK1, DOK7, DOLK, DPAGT1, DPEP1, DPM1, DPM2, DPM3, DPP10, DPP6, DPY19L2, DPYD, DPYD-AS1, DPYS, DPYSL2, DRC1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, DRG1, DROSHA, DRP2, DSC2, DSC3, DSCAM, DSCR8, DSE, DSG1, DSG2, DSG4, DSP, DSPP, DST, DSTYK, DTD1, DTHD1, DTNA, DTNBP1, DUOX1, DUOX2, DUOXA1, DUOXA2, DUS2, DUS4L, DUSP23, DUSP6, DXO, DYM, DYNC1H1, DYNC2H1, DYRK1A, DYSF, DYX1C1, DYX1C1-CCPG1, EARS2, EBAG9, EBP, ECE1, ECEL1, ECHS1, EC11, ECM1, ECM2, ECSIT, EDA, EDA2R, EDAR, EDARADD, EDN1, EDN2, EDN3, EDNRA, EDNRB, EDRF1, EEF1A2, EEF1B2, EEF2, EEF2K, EFCA85, EFEMP1, EFEMP2, EFHC1, EFHC2, EFNA4, EFNB1, EFR3A, EFTUD2, EGF, EGFR, EGFR-AS1, EGLN1, EGLN2, EGR2, EGR3, EHD2, EHHADH, EHMT1, EHMT2, EIF2AK3, EIF2AK4, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF2S2, EIF2S3, EIF3H, EIF4E, EIF4G1, EIF4G3, ELAC2, ELANE, ELAVL2, ELF4, ELK1, ELL, ELN, ELOVL4, ELP2, ELP4, EMC1, EMC4, EMD, EME1, EME2, EMG1, EMX2, EN2, ENAM, ENG, ENO1, ENO3, ENOSF1, ENPP1, ENSA, ENTPD1, ENTPD1-AS1, EOMES, EP300, EPAS1, EPB41, EPB41L1, EPB42, EPC2, EPCAM, EPG5, EPHA2, EPHA3, EPHA5, EPHA7, EPHB2, EPHB6, EPHX1, EPHX2, EPM2A, EPO, EPOR, EPPK1, EPX, ERAP1, ERAP2, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6-PGBD3, ERCC8, ERF, ERI2, ERLIN2, ERMAP, ESAM, ESCO2, ESPN, ESR1, ESR2, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, ETNPPL, ETS1, ETV1, ETV6, EVC, EVC2, EVI5, EWSR1, EXO1, EXO5, EXOC4, EXOSC3, EXOSC5, EXPH5, EXT1, EXT2, EXTL3, EYA1, EYA4, EYS, EZH1, EZH2, F10, F11, F11-AS1, F12, F13A1, F13B, F2, F2R, F2RL1, F3, F5, F7, F8, F9, FA2H, FAAH, FAAH2, FABP1, FABP2, FABP3, FABP4, FABP6, FABP7, FADD, FADS1, FADS2, FAH, FAM104A, FAM111A, FAM111B, FAM120A, FAM120AOS, FAM126A, FAM134B, FAM161A, FAM161B, FAM175A, FAM189A2, FAM205A, FAM20A, FAM20C, FAM212B, FAM213B, FAM228B, FAM58A, FAM83H, FAM8A1, FAM91A1, FAN1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCD2OS, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FARS2, FAS, FASLG, FASN, FASTKD2, FASTKD3, FAT4, FBLIM1, FBLN1, FBLN5, FBN1, FBN2, FBN3, FBP1, FBP2, FBXL4, FBXL6, FBXO10, FBXO11, FBXO18, FBXO38, FBXO7, FBXW11, FBXW4, FBXW7, FCAR, FCER1A, FCER2, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, FCGRT, FCN1, FCN2, FCN3, FCRL3, FDF1, FDX1L, FECH, FEN1, FERMT1, FERMT3, FES, FEV, FEZ1, FEZF2, FFAR1, FFAR4, FGA, FGB, FGD1, FGD3, FGD4, FGF1, FGF10, FGF10-AS1, FGF14, FGF17, FGF2, FGF20, FGF23, FGF3, FGF8, FGF9, FGFBP1, FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF24, FGF25, FGF26, FGF27, FGF28, FGF29, FGF30, FGF31, FGF32, FGF33, FGF34, FGF35, FGF36, FGF37, FGF38, FGF39, FGF40, FGF41, FGF42, FGF43, FGF44, FGF45, FGF46, FGF47, FGF48, FGF49, FGF50, FGF51, FGF52, FGF53, FGF54, FGF55, FGF56, FGF57, FGF58, FGF59, FGF60, FGF61, FGF62, FGF63, FGF64, FGF65, FGF66, FGF67, FGF68, FGF69, FGF70, FGF71, FGF72, FGF73, FGF74, FGF75, FGF76, FGF77, FGF78, FGF79, FGF80, FGF81, FGF82, FGF83, FGF84, FGF85, FGF86, FGF87, FGF88, FGF89, FGF90, FGF91, FGF92, FGF93, FGF94, FGF95, FGF96, FGF97, FGF98, FGF99, FGF100, FGF101, FGF102, FGF103, FGF104, FGF105, FGF106, FGF107, FGF108, FGF109, FGF110, FGF111, FGF112, FGF113, FGF114, FGF115, FGF116, FGF117, FGF118, FGF119, FGF120, FGF121, FGF122, FGF123, FGF124, FGF125, FGF126, FGF127, FGF128, FGF129, FGF130, FGF131, FGF132, FGF133, FGF134, FGF135, FGF136, FGF137, FGF138, FGF139, FGF140, FGF141, FGF142, FGF143, FGF144, FGF145, FGF146, FGF147, FGF148, FGF149, FGF150, FGF151, FGF152, FGF153, FGF154, FGF155, FGF156, FGF157, FGF158, FGF159, FGF160, FGF161, FGF162, FGF163, FGF164, FGF165, FGF166, FGF167, FGF168, FGF169, FGF170, FGF171, FGF172, FGF173, FGF174, FGF175, FGF176, FGF177, FGF178, FGF179, FGF180, FGF181, FGF182, FGF183, FGF184, FGF185, FGF186, FGF187, FGF188, FGF189, FGF190, FGF191, FGF192, FGF193, FGF194, FGF195, FGF196, FGF197, FGF198, FGF199, FGF200, FGF201, FGF202, FGF203, FGF204, FGF205, FGF206, FGF207, FGF208, FGF209, FGF210, FGF211, FGF212, FGF213, FGF214, FGF215, FGF216, FGF217, FGF218, FGF219, FGF220, FGF221, FGF222, FGF223, FGF224, FGF225, FGF226, FGF227, FGF228, FGF229, FGF230, FGF231, FGF232, FGF233, FGF234, FGF235, FGF236, FGF237, FGF238, FGF239, FGF240, FGF241, FGF242, FGF243, FGF244, FGF245, FGF246, FGF247, FGF248, FGF249, FGF250, FGF251, FGF252, FGF253, FGF254, FGF255, FGF256, FGF257, FGF258, FGF259, FGF260, FGF261, FGF262, FGF263, FGF264, FGF265, FGF266, FGF267, FGF268, FGF269, FGF270, FGF271, FGF272, FGF273, FGF274



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Ústav biologie a lékařské genetiky | Albertov 2048/4, 128 00 Praha 2

<https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/laborator/>

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

FXRD2, FYCO1, FZD1, FZD3, FZD4, FZD6, FZD9, G6PC, G6PC2, G6PC3, G6PD, GAA, GAB2, GABBR1, GABPA, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRR1, GABRR2, GAD1, GAD2, GADD45B, GAK, GAL3ST3, GALT, GALE, GALK1, GALNS, GALNT12, GALNT18, GALNT2, GALNT3, GALNT9, GALNTL5, GALP, GAMT, GAN, GAP43, GAR1, GARS, GAS1, GAS2L2, GAS6, GAS6-AS1, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GATAD1, GATAD2B, GATM, GBA, GBA2, GBA3, GBE1, GBT1, GC, GCDH, GCGR, GCH1, GCK, GCKR, GCLC, GCLM, GCM2, GCNT2, GCOM1, GCSH, GDA, GDAP1, GDF1, GDF15, GDF3, GDF5, GDF6, GDF9, GDI1, GDNF, GEMIN2, GEMIN4, GEN1, GFAP, GFER, GF11, GF11B, GFM1, GFM2, GFPT1, GFPT2, GFRA1, GGA2, GGCX, GGH, GGT5, GH2, GHR, GHRH, GHRHR, GHRL, GHRLOS, GHSR, GIF, GIGYF2, GIMAP8, GIP, GIPC3, GIPR, GIT1, GJA1, GJA3, GJA4, GJA5, GJA8, GJB1, GJB2, GJB3, GJB4, GJB6, GJC2, GJC3, GJD2, GK, GK2, GLA, GLB1, GLCC1, GLDC, GLE1, GLI1, GLI2, GLI3, GLIS2, GLIS3, GLIS3-AS1, GLMN, GLO1, GLP1R, GLRA1, GLR8, GLRX5, GLS, GLTSCR1, GLUD1, GLUD2, GLUL, GLYCK, GM2A, GMIP, GMPA, GMPB, GMPD, GMPD-AS1, GNA14, GNAI2, GNAI3, GNAL, GNAO1, GNAQ, GNAS, GNAS-AS1, GNAT1, GNAT2, GNB1L, GNB3, GNB4, GNB5, GNE, GNG3, GNMT, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNRH1, GNRHR, GNS, GOLGA3, GOLGA5, GON4L, GOPC, GORAB, GOSR2, GOT1, GP1BA, GP1BB, GP2, GP6, GP9, GPAM, GPANK1, GPATCH8, GPBAR1, GPC3, GPC4, GPC6, GPD1, GPD1L, GPD2, GPHN, GPI, GPIHBP1, GPR1, GPR12, GPR125, GPR139, GPR143, GPR179, GPR33, GPR55, GPR56, GPR68, GPR98, GPRIN2, GPS1, GPSM2, GPSM3, GPT, GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX5, GPX6, GRB10, GRB14, GREM1, GRHL2, GRHL3, GRHR, GRIA1, GRIA3, GRID1, GRID2, GRIK1, GRIK1-AS2, GRIK2, GRIK3, GRIK4, GRIK5, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN3A, GRIP1, GRK1, GRK4, GRK5, GRM1, GRM3, GRM5, GRM5-AS1, GRM6, GRM7, GRM8, GRN, GRPR, GRXCR1, GS1-600G8.3, GSC, GSDMA, GSDMB, GSE1, GSK3B, GSN, GSN-AS1, GSPT1, GSPT2, GSR, GSS, GSTA1, GSTA2, GSTA3, GSTA4, GSTA5, GSTK1, GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4, GSTM5, GSTO1, GSTO2, GSTP1, GSTT1, GSTZ1, GTF2E1, GTF2H1, GTF2H5, GTF2I, GTF2IRD1, GUCA1A, GUCA1B, GUCY2C, GUCY2D, GUSB, GYG1, GYG2, GYLTL1B, GYPA, GYPB, GYPC, GYPE, GYS1, GYS2, GZMB, H19, H2BFWT, H6PD, HABP2, HACE1, HACL1, HADH, HADHA, HADHB, HAGH, HAL, HAMP, HAND1, HAND2, HARS, HARS2, HAS1, HAVCR1, HAX1, HBA1, HBA2, HBB, HBD, HBE1, HBEGF, HBM, HBQ1, HBS1L, HBZ, HCCS, HCFC1, HCK, HCLS1, HCN1, HCN2, HCN4, HCP5, HCRT, HCRTR1, HCRTR2, HCST, HDAC4, HDAC8, HDAC9, HDC, HDLBP, HDX, HEATR2, HELQ, HEPACAM, HERC2, HES6, HES7, HESX1, HEXA, HEXB, HEY1, HFE, HFE2, HGD, HGF, HGSNAT, HHAT, HHEX, HHIP, HIBCH, HIF1A, HIF1A-AS1, HIF1A-AS2, HIF1AN, HIGD2A, HIGD2B, HINT1, HIP1, HIRA, HIST1H2AE, HIST1H4B, HIST3H3, HIVEP2, HK1, HK2, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DMB, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DPB2, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB5, HLA-E, HLA-G, HLCS, HLX, HLX-AS1, HMBS, HMCN1, HMGA1, HMGA2, HMGCL, HMGCS2, HMHA1, HMOX1, HMOX2, HMSD, HMX1, HMX2, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNM1, HNRNPA0, HNRNPA1, HNRNPA1P10, HNRNPA2B1, HNRNPD, HNRNPD1, HNRNPD2, HNRNPD3, HNRNPD4, HNRNPD5, HNRNPD6, HNRNPD7, HNRNPD8, HNRNPD9, HNRNPD10, HNRNPD11, HNRNPD12, HNRNPD13, HNRNPD14, HNRNPD15, HNRNPD16, HNRNPD17, HNRNPD18, HNRNPD19, HNRNPD20, HNRNPD21, HNRNPD22, HNRNPD23, HNRNPD24, HNRNPD25, HNRNPD26, HNRNPD27, HNRNPD28, HNRNPD29, HNRNPD30, HNRNPD31, HNRNPD32, HNRNPD33, HNRNPD34, HNRNPD35, HNRNPD36, HNRNPD37, HNRNPD38, HNRNPD39, HNRNPD40, HNRNPD41, HNRNPD42, HNRNPD43, HNRNPD44, HNRNPD45, HNRNPD46, HNRNPD47, HNRNPD48, HNRNPD49, HNRNPD50, HNRNPD51, HNRNPD52, HNRNPD53, HNRNPD54, HNRNPD55, HNRNPD56, HNRNPD57, HNRNPD58, HNRNPD59, HNRNPD60, HNRNPD61, HNRNPD62, HNRNPD63, HNRNPD64, HNRNPD65, HNRNPD66, HNRNPD67, HNRNPD68, HNRNPD69, HNRNPD70, HNRNPD71, HNRNPD72, HNRNPD73, HNRNPD74, HNRNPD75, HNRNPD76, HNRNPD77, HNRNPD78, HNRNPD79, HNRNPD80, HNRNPD81, HNRNPD82, HNRNPD83, HNRNPD84, HNRNPD85, HNRNPD86, HNRNPD87, HNRNPD88, HNRNPD89, HNRNPD90, HNRNPD91, HNRNPD92, HNRNPD93, HNRNPD94, HNRNPD95, HNRNPD96, HNRNPD97, HNRNPD98, HNRNPD99, HNRNPD100, HNRNPD101, HNRNPD102, HNRNPD103, HNRNPD104, HNRNPD105, HNRNPD106, HNRNPD107, HNRNPD108, HNRNPD109, HNRNPD110, HNRNPD111, HNRNPD112, HNRNPD113, HNRNPD114, HNRNPD115, HNRNPD116, HNRNPD117, HNRNPD118, HNRNPD119, HNRNPD120, HNRNPD121, HNRNPD122, HNRNPD123, HNRNPD124, HNRNPD125, HNRNPD126, HNRNPD127, HNRNPD128, HNRNPD129, HNRNPD130, HNRNPD131, HNRNPD132, HNRNPD133, HNRNPD134, HNRNPD135, HNRNPD136, HNRNPD137, HNRNPD138, HNRNPD139, HNRNPD140, HNRNPD141, HNRNPD142, HNRNPD143, HNRNPD144, HNRNPD145, HNRNPD146, HNRNPD147, HNRNPD148, HNRNPD149, HNRNPD150, HNRNPD151, HNRNPD152, HNRNPD153, HNRNPD154, HNRNPD155, HNRNPD156, HNRNPD157, HNRNPD158, HNRNPD159, HNRNPD160, HNRNPD161, HNRNPD162, HNRNPD163, HNRNPD164, HNRNPD165, HNRNPD166, HNRNPD167, HNRNPD168, HNRNPD169, HNRNPD170, HNRNPD171, HNRNPD172, HNRNPD173, HNRNPD174, HNRNPD175, HNRNPD176, HNRNPD177, HNRNPD178, HNRNPD179, HNRNPD180, HNRNPD181, HNRNPD182, HNRNPD183, HNRNPD184, HNRNPD185, HNRNPD186, HNRNPD187, HNRNPD188, HNRNPD189, HNRNPD190, HNRNPD191, HNRNPD192, HNRNPD193, HNRNPD194, HNRNPD195, HNRNPD196, HNRNPD197, HNRNPD198, HNRNPD199, HNRNPD200, HNRNPD201, HNRNPD202, HNRNPD203, HNRNPD204, HNRNPD205, HNRNPD206, HNRNPD207, HNRNPD208, HNRNPD209, HNRNPD210, HNRNPD211, HNRNPD212, HNRNPD213, HNRNPD214, HNRNPD215, HNRNPD216, HNRNPD217, HNRNPD218, HNRNPD219, HNRNPD220, HNRNPD221, HNRNPD222, HNRNPD223, HNRNPD224, HNRNPD225, HNRNPD226, HNRNPD227, HNRNPD228, HNRNPD229, HNRNPD230, HNRNPD231, HNRNPD232, HNRNPD233, HNRNPD234, HNRNPD235, HNRNPD236, HNRNPD237, HNRNPD238, HNRNPD239, HNRNPD240, HNRNPD241, HNRNPD242, HNRNPD243, HNRNPD244, HNRNPD245, HNRNPD246, HNRNPD247, HNRNPD248, HNRNPD249, HNRNPD250, HNRNPD251, HNRNPD252, HNRNPD253, HNRNPD254, HNRNPD255, HNRNPD256, HNRNPD257, HNRNPD258, HNRNPD259, HNRNPD260, HNRNPD261, HNRNPD262, HNRNPD263, HNRNPD264, HNRNPD265, HNRNPD266, HNRNPD267, HNRNPD268, HNRNPD269, HNRNPD270, HNRNPD271, HNRNPD272, HNRNPD273, HNRNPD274, HNRNPD275, HNRNPD276, HNRNPD277, HNRNPD278, HNRNPD279, HNRNPD280, HNRNPD281, HNRNPD282, HNRNPD283, HNRNPD284, HNRNPD285, HNRNPD286, HNRNPD287, HNRNPD288, HNRNPD289, HNRNPD290, HNRNPD291, HNRNPD292, HNRNPD293, HNRNPD294, HNRNPD295, HNRNPD296, HNRNPD297, HNRNPD298, HNRNPD299, HNRNPD300, HNRNPD301, HNRNPD302, HNRNPD303, HNRNPD304, HNRNPD305, HNRNPD306, HNRNPD307, HNRNPD308, HNRNPD309, HNRNPD310, HNRNPD311, HNRNPD312, HNRNPD313, HNRNPD314, HNRNPD315, HNRNPD316, HNRNPD317, HNRNPD318, HNRNPD319, HNRNPD320, HNRNPD321, HNRNPD322, HNRNPD323, HNRNPD324, HNRNPD325, HNRNPD326, HNRNPD327, HNRNPD328, HNRNPD329, HNRNPD330, HNRNPD331, HNRNPD332, HNRNPD333, HNRNPD334, HNRNPD335, HNRNPD336, HNRNPD337, HNRNPD338, HNRNPD339, HNRNPD340, HNRNPD341, HNRNPD342, HNRNPD343, HNRNPD344, HNRNPD345, HNRNPD346, HNRNPD347, HNRNPD348, HNRNPD349, HNRNPD350, HNRNPD351, HNRNPD352, HNRNPD353, HNRNPD354, HNRNPD355, HNRNPD356, HNRNPD357, HNRNPD358, HNRNPD359, HNRNPD360, HNRNPD361, HNRNPD362, HNRNPD363, HNRNPD364, HNRNPD365, HNRNPD366, HNRNPD367, HNRNPD368, HNRNPD369, HNRNPD370, HNRNPD371, HNRNPD372, HNRNPD373, HNRNPD374, HNRNPD375, HNRNPD376, HNRNPD377, HNRNPD378, HNRNPD379, HNRNPD380, HNRNPD381, HNRNPD382, HNRNPD383, HNRNPD384, HNRNPD385, HNRNPD386, HNRNPD387, HNRNPD388, HNRNPD389, HNRNPD390, HNRNPD391, HNRNPD392, HNRNPD393, HNRNPD394, HNRNPD395, HNRNPD396, HNRNPD397, HNRNPD398, HNRNPD399, HNRNPD400, HNRNPD401, HNRNPD402, HNRNPD403, HNRNPD404, HNRNPD405, HNRNPD406, HNRNPD407, HNRNPD408, HNRNPD409, HNRNPD410, HNRNPD411, HNRNPD412, HNRNPD413, HNRNPD414, HNRNPD415, HNRNPD416, HNRNPD417, HNRNPD418, HNRNPD419, HNRNPD420, HNRNPD421, HNRNPD422, HNRNPD423, HNRNPD424, HNRNPD425, HNRNPD426, HNRNPD427, HNRNPD428, HNRNPD429, HNRNPD430, HNRNPD431, HNRNPD432, HNRNPD433, HNRNPD434, HNRNPD435, HNRNPD436, HNRNPD437, HNRNPD438, HNRNPD439, HNRNPD440, HNRNPD441, HNRNPD442, HNRNPD443, HNRNPD444, HNRNPD445, HNRNPD446, HNRNPD447, HNRNPD448, HNRNPD449, HNRNPD450, HNRNPD451, HNRNPD452, HNRNPD453, HNRNPD454, HNRNPD455, HNRNPD456, HNRNPD457, HNRNPD458, HNRNPD459, HNRNPD460, HNRNPD461, HNRNPD462, HNRNPD463, HNRNPD464, HNRNPD465, HNRNPD466, HNRNPD467, HNRNPD468, HNRNPD469, HNRNPD470, HNRNPD471, HNRNPD472, HNRNPD473, HNRNPD474, HNRNPD475, HNRNPD476, HNRNPD477, HNRNPD478, HNRNPD479, HNRNPD480, HNRNPD481, HNRNPD482, HNRNPD483, HNRNPD484, HNRNPD485, HNRNPD486, HNRNPD487, HNRNPD488, HNRNPD489, HNRNPD490, HNRNPD491, HNRNPD492, HNRNPD493, HNRNPD494, HNRNPD495, HNRNPD496, HNRNPD497, HNRNPD498, HNRNPD499, HNRNPD500, HNRNPD501, HNRNPD502, HNRNPD503, HNRNPD504, HNRNPD505, HNRNPD506, HNRNPD507, HNRNPD508, HNRNPD509, HNRNPD510, HNRNPD511, HNRNPD512, HNRNPD513, HNRNPD514, HNRNPD515, HNRNPD516, HNRNPD517, HNRNPD518, HNRNPD519, HNRNPD520, HNRNPD521, HNRNPD522, HNRNPD523, HNRNPD524, HNRNPD525, HNRNPD526, HNRNPD527, HNRNPD528, HNRNPD529, HNRNPD530, HNRNPD531, HNRNPD532, HNRNPD533, HNRNPD534, HNRNPD535, HNRNPD536, HNRNPD537, HNRNPD538, HNRNPD539, HNRNPD540, HNRNPD541, HNRNPD542, HNRNPD543, HNRNPD544, HNRNPD545, HNRNPD546, HNRNPD547, HNRNPD548, HNRNPD549, HNRNPD550, HNRNPD551, HNRNPD552, HNRNPD553, HNRNPD554, HNRNPD555, HNRNPD556, HNRNPD557, HNRNPD558, HNRNPD559, HNRNPD560, HNRNPD561, HNRNPD562, HNRNPD563, HNRNPD564, HNRNPD565, HNRNPD566, HNRNPD567, HNRNPD568, HNRNPD569, HNRNPD570, HNRNPD571, HNRNPD572, HNRNPD573, HNRNPD574, HNRNPD575, HNRNPD576, HNRNPD577, HNRNPD578, HNRNPD579, HNRNPD580, HNRNPD581, HNRNPD582, HNRNPD583, HNRNPD584, HNRNPD585, HNRNPD586, HNRNPD587, HNRNPD588, HNRNPD589, HNRNPD590, HNRNPD591, HNRNPD592, HNRNPD593, HNRNPD594, HNRNPD595, HNRNPD596, HNRNPD597, HNRNPD598, HNRNPD599, HNRNPD600, HNRNPD601, HNRNPD602, HNRNPD603, HNRNPD604, HNRNPD605, HNRNPD606, HNRNPD607, HNRNPD608, HNRNPD609, HNRNPD610, HNRNPD611, HNRNPD612, HNRNPD613, HNRNPD614, HNRNPD615, HNRNPD616, HNRNPD617, HNRNPD618, HNRNPD619, HNRNPD620, HNRNPD621, HNRNPD622, HNRNPD623, HNRNPD624, HNRNPD625, HNRNPD626, HNRNPD627, HNRNPD628, HNRNPD629, HNRNPD630, HNRNPD631, HNRNPD632, HNRNPD633, HNRNPD634, HNRNPD635, HNRNPD636, HNRNPD637, HNRNPD638, HNRNPD639, HNRNPD640, HNRNPD641, HNRNPD642, HNRNPD643, HNRNPD644, HNRNPD645, HNRNPD646, HNRNPD647, HNRNPD648, HNRNPD649, HNRNPD650, HNRNPD651, HNRNPD652, HNRNPD653, HNRNPD654, HNRNPD655, HNRNPD656, HNRNPD657, HNRNPD658, HNRNPD659, HNRNPD660, HNRNPD661, HNRNPD662, HNRNPD663, HNRNPD664, HNRNPD665, HNRNPD666, HNRNPD667, HNRNPD668, HNRNPD669, HNRNPD670, HNRNPD671, HNRNPD672, HNRNPD673, HNRNPD674, HNRNPD675, HNRNPD676, HNRNPD677, HNRNPD678, HNRNPD679, HNRNPD680, HNRNPD681, HNRNPD682, HNRNPD683, HNRNPD684, HNRNPD685, HNRNPD686, HNRNPD687, HNRNPD688, HNRNPD689, HNRNPD690, HNRNPD691, HNRNPD692, HNRNPD693, HNRNPD694, HNRNPD695, HNRNPD696, HNRNPD697, HNRNPD698, HNRNPD699, HNRNPD700, HNRNPD701, HNRNPD702, HNRNPD703, HNRNPD704, HNRNPD705, HNRNPD706, HNRNPD707, HNRNPD708, HNRNPD709, HNRNPD710, HNRNPD711, HNRNPD712, HNRNPD713, HNRNPD714, HNRNPD715, HNRNPD716, HNRNPD717, HNRNPD718, HNRNPD719, HNRNPD720, HNRNPD721, HNRNPD722, HNRNPD723, HNRNPD724, HNRNPD725, HNRNPD726, HNRNPD727, HNRNPD728, HNRNPD729, HNRNPD730, HNRNPD731, HNRNPD732, HNRNPD733, HNRNPD734, HNRNPD735, HNRNPD736, HNRNPD737, HNRNPD738, HNRNPD739, HNRNPD740, HNRNPD741, HNRNPD742, HNRNPD743, HNRNPD744, HNRNPD745, HNRNPD746, HNRNPD747, HNRNPD748, HNRNPD749, HNRNPD750, HNRNPD751, HNRNPD752, HNRNPD753, HNRNPD754, HNRNPD755, HNRNPD756, HNRNPD757, HNRNPD758, HNRNPD759, HNRNPD760, HNRNPD761, HNRNPD762, HNRNPD763, HNRNPD764, HNRNPD765, HNRNPD766, HNRNPD767, HNRNPD768, HNRNPD769, HNRNPD770, HNRNPD771, HNRNPD772, HNRNPD773, HNRNPD774, HNRNPD775, HNRNPD776, HNRNPD777, HNRNPD778, HNRNPD779, HNRNPD780, HNRNPD781, HNRNPD782, HNRNPD783, HNRNPD784, HNRNPD785, HNRNPD786, HNRNPD787, HNRNPD788, HNRNPD789, HNRNPD790, HNRNPD791, HNRNPD792, HNRNPD793, HNRNPD794, HNRNPD795, HNRNPD796, HNRNPD797, HNRNPD798, HNRNPD799, HNRNPD800, HNRNPD801, HNRNPD802, HNRNPD803, HNRNPD804, HNRNPD805, HNRNPD806, HNRNPD807, HNRNPD808, HNRNPD809, HNRNPD810, HNRNPD811, HNRNPD812, HNRNPD813, HNRNPD814, HNRNPD815, HNRNPD816, HNRNPD817, HNRNPD818, HNRNPD819, HNRNPD820, HNRNPD821, HNRNPD822, HNRNPD823, HNRNPD824, HNRNPD825, HNRNPD826, HNRNPD827, HNRNPD828, HNRNPD829, HNRNPD830, HNRNPD831, HNRNPD832, HNRNPD833, HNRNPD834, HNRNPD835, HNRNPD836, HNRNPD837, HNRNPD838, HNRNPD839, HNRNPD840, HNRNPD841, HNRNPD842, HNRNPD843, HNRNPD844, HNRNPD845, HNRNPD846, HNRNPD847, HNRNPD848, HNRNPD849, HNRNPD850, HNRNPD851, HNRNPD852, HNRNPD853, HNRNPD854, HNRNPD855, HNRNPD856, HNRNPD857, HNRNPD858, HNRNPD859, HNRNPD860, HNRNPD861, HNRNPD862, HNRNPD863, HNRNPD864, HNRNPD865, HNRNPD866, HNRNPD867, HNRNPD868, HNRNPD869, HNRNPD870, HNRNPD871, HNRNPD872, HNRNPD873, HNRNPD874, HNRNPD875, HNRNPD876, HNRNPD877, HNRNPD878, HNRNPD879, HNRNPD880, HNRNPD881, HNRNPD882, HNRNPD883, HNRNPD884, HNRNPD885, HNRNPD886, HNRNPD887, HNRNPD888, HNRNPD889, HNRNPD890, HNRNPD891, HNRNPD892, HNRNPD893, HNRNPD894, HNRNPD895, HNRNPD896, HNRNPD897, HNRNPD898, HNRNPD899, HNRNPD900, HNRNPD901, HNRNPD902, HNRNPD903, HNRNPD904, HNRNPD905, HNRNPD906, HNRNPD907, HNRNPD908, HNRNPD909, HNRNPD910, HNRNPD911, HNRNPD912, HNRNPD913, HNRNPD914, HNRNPD915, HNRNPD916, HNRNPD917, HNRNPD918, HNRNPD919, HNRNPD920, HNRNPD921, HNRNPD922, HNRNPD923, HNRNPD924, HNRNPD925, HNRNPD926, HNRNPD927, HNRNPD928, HNRNPD929, HNRNPD930, HNRNPD931, HNRNPD932, HNRNPD933, HNRNPD934, HNRNPD935, HNRNPD936, HNRNPD937, HNRNPD938, HNRNPD939, HNRNPD940, HNRNPD941, HNRNPD942, HNRNPD943, HNRNPD944, HNRNPD945, HNRNPD946, HNRNPD947, HNRNPD948, HNRNPD949, HNRNPD950, HNRNPD951, HNRNPD952, HNRNPD953, HNRNPD954, HNRNPD955, HNRNPD956, HNRNPD957, HNRNPD958, HNRNPD959, HNRNPD960, HNRNPD961, HNRNPD962, HNRNPD963, HNRNPD964, HNRNPD965, HNRNPD966, HNRNPD967, HNRNPD968, HNRNPD969, HNRNPD970, HNRNPD971, HNRNPD972, HNRNPD973, HNRNPD974, HNRNPD975, HNRNPD976, HNRNPD977, HNRNPD978, HNRNPD979, HNRNPD980, HNRNPD981, HNRNPD982, HNRNPD983, HNRNPD984, HNRNPD985, HNRNPD986, HNRNPD987, HNRNPD988, HNRNPD989, HNRNPD990, HNRNPD991, HNRNPD992, HNRNPD993, HNRNPD994, HNRNPD995, HNRNPD996, HNRNPD997, HNRNPD998, HNRNPD999, HNRNPD1000, HNRNPD1001, HNRNPD1002, HNRNPD1003, HNRNPD1004, HNRNPD1005, HNRNPD1006, HNRNPD1007, HNRNPD1008, HNRNPD1009, HNRNPD1010, HNRNPD1011, HNRNPD1012, HNRNPD1013, HNRNPD1014, HNRNPD1015, HNRNPD1016, HNRNPD1017, HNRNPD1018, HNRNPD1019, HNRNPD1020, HNRNPD1021, HNRNPD1022, HNRNPD1023, HNRNPD1024, HNRNPD1025, HNRNPD1026, HNRNPD1027, HNRNPD1028, HNRNPD1029, HNRNPD1030, HNRNPD1031, HNRNPD1032, HNRNPD1033, HNRNPD1034, HNRNPD1035, HNRNPD1036, HNRNPD1037, HNRNPD1038, HNRNPD1039, HNRNPD1040, HNRNPD1041, HNRNPD1042, HNRNPD1043, HNRNPD1044, HNRNPD1045, HNRNPD1046, HNRNPD1047, HNRNPD1048, HNRNPD1049, HNRNPD1050, HNRNPD1051, HNRNPD1052, HNRNPD1053, HNRNPD1054, HNRNPD1055, HNRNPD1056, HNRNPD1057, HNRNPD1058, HNRNPD1059, HNRNPD1060, HNRNPD1061, HNRNPD1062, HNRNPD1063, HNRNPD1064, HNRNPD1065, HNRNPD1066, HNRNPD1067, HNRNPD1068, HNRNPD1069, HNRNPD1070, HNRNPD1071, HNRNPD1072, HNRNPD1073, HNRNPD1074, HNRNPD1075, HNRNPD1076, HNRNPD1077, HNRNPD1078, HNRNPD1079, HNRNPD1080, HNRNPD1081, HNRNPD1082, HNRNPD1083, HNRNPD1084, HNRNPD1085, HNRNPD1086, HNRNPD1087, HNRNPD1088, HNRNPD1089, HNRNPD1090, HNRNPD1091, HNRNPD1092, HNRNPD1093, HNRNPD1094, HNRNPD1095, HNRNPD1096, HNRNPD1097, HNRNPD1098, HNRNPD1099, HNRNPD1100, HNRNPD1101, HNRNPD1102, HNRNPD1103, HNRNPD1104, HNRNPD1105, HNRNPD1106, HNRNPD1107, HNRNPD1108, HNRNPD1109, HNRNPD1110, HNRNPD1111, HNRNPD1112, HNRNPD1113, HNRNPD1114, HNRNPD1115, HNRNPD1116, HNRNPD1117, HNRNPD1118, HNRNPD1119, HNRNPD1120, HNRNPD1121, HNRNPD1122, HNRNPD1123, HNRNPD1124, HNRNPD1125, HNRNPD1126, HNRNPD1127, HNRNPD1128, HNRNPD1129, HNRNPD1130, HNRNPD1131, HNRNPD1132, HNRNPD1133, HNRNPD1134, HNRNPD1135, HNRNPD1136, HNRNPD1137, HNRNPD1138, HNRNPD1139, HNRNPD1140, HNRNPD1141, HNRNPD1142, HNRNPD1143, HNRNPD1144, HNRNPD1145, HNRNPD1146, HNRNPD1147, HNRNPD1148, HNRNPD1149, HNRNPD1150, HNRNPD1151, HNRNPD1152, HNRNPD1153, HNRNPD1154, HNRNPD1155, HNRNPD1156, HNRNPD1157, HNRNPD1158, HNRNPD1159, HNRNPD1160, HNRNPD1161, HNRNPD1162, HNRNPD1163, HNRNPD1164, HNRNPD1165, HNRNPD1166, HNRNPD1167, HNRNPD1168, HNRNPD1169, HNRNPD1170, HNRNPD1171, HNRNPD1172, HNRNPD1173, HNRNPD1174, HNRNPD1175, HNRNPD1176, HNRNPD1177, HNRNPD1178, HNRNPD1179, HNRNPD1180, HNRNPD1181, HNRNPD1182, HNRNPD1183, HNRNPD1184, HNRNPD1185, HNRNPD1186, HNRNPD1187, HNRNPD1188, HNRNPD1189, HNRNPD1190, HNRNPD1191, HNRNPD1192, HNRNPD1193, HNRNPD1194, HNRNPD1195, HNRNPD1196, HNRNPD1197, HNRNPD1198, HNRNPD1199, HNRNPD1200, HNRNPD1201, HNRNPD1202, HNRNPD1203, HNRNPD1204, HNRNPD1205, HNRNPD1206, HNRNPD1207, HNRNPD1208, HNRNPD1209, HNRNPD1210, HNRNPD1211, HNRNPD1212, HNRNPD1213, HNRNPD1214, HNRNPD1215, HNRNPD1216, HNRNPD1217, HNRNPD1218, HNRNPD1219, HNRNPD1220, HNRNPD1221, HNRNPD1222, HNRNPD1223, HNRNPD1224, HNRNPD1225, HNRNPD1226, HNRNPD1227, HNRNPD1228, HNRNPD1229, HNRNPD1230, HNRNPD1231, HNRNPD1232, HNRNPD1233, HNRNPD1234, HNRNPD1235, HNRNPD1236, HNRNPD1237, HNRNPD1238, HNRNPD1239, HNRNPD1240, HNRNPD1241, HNRNPD1242,



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Ústav biologie a lékařské genetiky | Albertov 2048/4, 128 00 Praha 2

<https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/laborator/>

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

IRX4, IRX5, ISCU, ISL1, ISPD, ISYNA1, ITCH, ITGA11, ITGA2, ITGA2B, ITGA3, ITGA4, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGAE, ITGAM, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITIH3, ITIH4, ITIH6, ITK, ITM2B, ITPA, ITPKC, ITPR1, ITPR3, ITS2, IVD, IYD, JAG1, JAG2, JAK1, JAK2, JAK3, JAM3, JMJD1C, JMJD1C-AS1, JPH2, JPH3, JRK, JUN, JUP, KAAG1, KAL1, KALRN, KANK1, KANSL1, KARS, KAT5, KAT6B, KATNAL2, KBTBD13, KBTBD4, KCNA1, KCNA3, KCNA5, KCNAB2, KCNC3, KCND2, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNE4, KCNH2, KCNIP4, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNJ12, KCNJ13, KCNJ15, KCNJ16, KCNJ18, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ6, KCNJ8, KCNJ9, KCNK18, KCNK3, KCNK6, KCNK9, KCNMA1, KCNMB1, KCNMB3, KCNN3, KCNQ1, KCNQ1OT1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4, KCNS1, KCNS3, KCNT1, KCNV2, KCTD13, KCTD7, KDM4C, KDM5A, KDM5C, KDM5D, KDM6A, KDM6B, KDR, KEL, KERA, KHD3C3L, KHK, KIAA0100, KIAA0196, KIAA0226, KIAA0232, KIAA0319, KIAA0513, KIAA1033, KIAA1279, KIAA1377, KIAA1432, KIAA1462, KIAA1549, KIAA1614, KIAA2022, KIF11, KIF17, KIF18A, KIF1A, KIF1B, KIF1C, KIF21A, KIF22, KIF2A, KIF4A, KIF5A, KIF5B, KIF5C, KIF6, KIF7, KIFAP3, KIN, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR3DL1, KIR3DL2, KIRREL3, KISS1, KISS1R, KIT, KITLG, KL, KLB, KLC3, KLF1, KLF10, KLF11, KLF5, KLF6, KLF7, KLF8, KLHDC8B, KLHL1, KLHL10, KLHL3, KLHL40, KLHL41, KLHL7, KLHL7-AS1, KLHL9, KLK1, KLK12, KLK15, KLK3, KLK4, KLK7, KLKB1, KLLN, KLRC4, KLRK1, KLRK1, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KMT2E, KNG1, KPNA1, KPTN, KRAS, KRIT1, KRT1, KRT10, KRT12, KRT13, KRT14, KRT18, KRT2, KRT3, KRT31, KRT37, KRT38, KRT4, KRT5, KRT6A, KRT6C, KRT74, KRT75, KRT8, KRT81, KRT83, KRT85, KRT86, KRT9, KRTAP1-1, KRTCAP3, KYNU, L1CAM, L2HGDH, L3MBTL1, LACTB, LAD1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMA4, LAMA5, LAMB1, LAMB2, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LAMC3, LAMP2, LAMTOR2, LARGE, LARP7, LARS, LARS2, LBP, LBR, LCA5, LCAT, LCE3B, LCE3C, LCE5A, LCK, LCN10, LCT, LDB3, LDHA, LDHAL6B, LDHB, LDLR, LDLRAD2, LDLRAD4, LDLRAP1, LEF1, LEF1-AS1, LEFTY2, LEMD3, LEP, LEPR, LEPRE1, LEPREL1, LETM1, LFNG, LGALS12, LGALS13, LGALS2, LGALS3, LIG1, LHCGR, LHFPL5, LHX1, LHX3, LHX4, LHX8, LHX9, LIAS, LIF, LIFR, LIG1, LIG3, LIG4, LILRA3, LILRB2, LIM2, LIMK1, LIN28A, LIN28B, LINC00599, LINC00852, LINS, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LIPH, LIPI, LIPN, LIPT1, LITAF, LLGL1, LMAN1, LMBR1, LMBRD1, LMF1, LMNA, LMNB1, LMNB2, LMTK3, LMX1B, LNX2, LOC100126784, LOC100127888, LOC100128006, LOC100129427, LOC100129518, LOC100129973, LOC100130744, LOC100131047, LOC100132529, LOC100132891, LOC100133286, LOC100287015, LOC100287042, LOC100287534, LOC100288866, LOC100289092, LOC100294362, LOC100379224, LOC100505549, LOC100505666, LOC100506071, LOC100506321, LOC100506713, LOC100507053, LOC100507156, LOC100507308, LOC100507346, LOC100507435, LOC100507600, LOC100527964, LOC100652770, LOC101054525, LOC101448202, LOC101593348, LOC101926943, LOC101927142, LOC101927318, LOC101927322, LOC101927492, LOC101927688, LOC101927698, LOC101927718, LOC101928158, LOC101928243, LOC101928371, LOC101928418, LOC101928489, LOC101929057, LOC101929372, LOC101929387, LOC101929680, LOC101929829, LOC102060414, LOC102724058, LOC102724153, LOC102724827, LOC148413, LOC257396, LOC284889, LOC285819, LOC344967, LOC553103, LOC646626, LOC654841, LOC90834, LOR, LOX, LOXHD1, LOXL1, LOXL1-AS1, LOXL2, LOXL3, LPA, LPAR1, LPAR6, LPIN1, LPIN2, LPIN3, LPL, LPP, LRAT, LRBA, LRCH1, LRFN5, LRIT3, LRP1, LRP2, LRP3, LRP4, LRP4-AS1, LRP5, LRP6, LRP8, LRPAP1, LRPPRC, LRRC4, LRRC46, LRRC6, LRRC8A, LRRK1, LRRK2, LRSAM1, LRTOMT, LSM3, LSS, LTA, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, LTC4S, LTF, LTK, LTN1, LUM, LXN, LY6E, LY96, LYL1, LYN, LYRM4, LYST, LYZ, LZTFL1, LZTS1, MACROD2, MAD1L1, MAD2L1, MADD, MAF, MAFB, MAG, MAGEE2, MAGEL2, MAGI1, MAGI2, MAGI2-AS3, MAGT1, MAK, MAK16, MALT1, MAMLD1, MAN1A2, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAOA, MAOB, MAP2, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K13, MAP3K15, MAP3K8, MAP4K2, MAP4K5, MAP6, MAP7D3, MAPK1, MAPK10, MAPK13, MAPK8IP1, MAPT, MARS, MARS2, MARVELD2, MASP1, MASP2, MAST4, MASTL, MAT1A, MATN3, MATR3, MAVS, MAX, MBD1, MBD3, MBD4, MBD5, MBL2, MBNL1, MBTPS2, MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MCCC1, MCCC2, MCEE, MCF2, MCF2L2, MCFD2, MCHR1, MCL1, MCM3AP, MCM3AP-AS1, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, MCOLN1, MCPH1, MCU, MDH1, MDM2, MDM4, MDM1, MECP2, MED12, MED13, MED13L, MED17, MED23, MED25, MED8, MEF2A, MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2C, MEF2D, MEFV, MEGF10, MEGF11, MEIS1, MEIS2, MEN1, MEOX1, MEP1B, MERTK, MESDC2, MESP2, MEST, MET, METTL8, MFF, MFGF8, MFI2, MFI2-AS1, MFN2, MFRP, MFSD2A, MFSD8, MGAT1, MGAT2, MGAT4C, MGC32805, MGEA5, MGLL, MGME1, MGMT, MGP, MGST1, MGST2, MGST3, MIA3, MIAT, MIB1, MICA, MICAL1, MICB, MID1, MIF, MIIP, MINPP1, MIP, MIPOL1, MIR106B, MIR1225, MIR1228, MIR124-1, MIR125A, MIR126, MIR1273H, MIR1292, MIR1306, MIR135A1, MIR140, MIR146A, MIR15A, MIR16-1, MIR17, MIR17HG, MIR182, MIR183, MIR184, MIR18A, MIR191, MIR196A2, MIR19A, MIR206, MIR23A,



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Ústav biologie a lékařské genetiky | Albertov 2048/4, 128 00 Praha 2

<https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/laborator/>

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

MIR24-1, MIR24-2, MIR27A, MIR2861, MIR3064, MIR3074, MIR30C1, MIR3189, MIR324, MIR33B, MIR34B, MIR3606, MIR3652, MIR3655, MIR3662, MIR3911, MIR3918, MIR3960, MIR4253, MIR4260, MIR4281, MIR4310, MIR4321, MIR4426, MIR4469, MIR4489, MIR4632, MIR4639, MIR4640, MIR4648, MIR4673, MIR4685, MIR4695, MIR4701, MIR4709, MIR4721, MIR4728, MIR4751, MIR4758, MIR4761, MIR4783, MIR4787, MIR499A, MIR499B, MIR5004, MIR5010, MIR502, MIR510, MIR5196, MIR548H2, MIR555, MIR6084, MIR6125, MIR6165, MIR631, MIR634, MIR638, MIR639, MIR6505, MIR6515, MIR6720, MIR6729, MIR6730, MIR6731, MIR6735, MIR6744, MIR675, MIR6752, MIR6753, MIR6758, MIR6759, MIR6760, MIR6761, MIR6764, MIR6765, MIR6766, MIR6774, MIR6775, MIR6777, MIR6778, MIR6780A, MIR6780B, MIR6787, MIR6793, MIR6795, MIR6797, MIR6798, MIR6800, MIR6801, MIR6810, MIR6811, MIR6814, MIR6815, MIR6819, MIR6824, MIR6831, MIR6832, MIR6841, MIR6842, MIR6843, MIR6846, MIR6848, MIR6852, MIR6857, MIR6863, MIR6870, MIR6874, MIR6878, MIR6883, MIR6886, MIR6891, MIR6894, MIR6895, MIR7108, MIR711, MIR7113, MIR7114, MIR765, MIR7846, MIR7855, MIR8083, MIR8085, MIR890, MIR892B, MIR93, MIR934, MIR936, MIR937, MIR943, MIR96, MIR99B, MIRLET7E, MIRLET7F2, MITF, MKKS, MKL1, MKRN3, MKS1, MLC1, MLF1, MLH1, MLH3, MLLT1, MLLT10, MLLT3, MLPH, MLX, MLXIPL, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MME, MMEL1, MMP1, MMP10, MMP12, MMP13, MMP14, MMP2, MMP20, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MN1, MNS1, MNX1, MOCOS, MOC51, MOC52, MOG, MOGAT2, MOGS, MOK, MPC1, MPDU1, MPDZ, MPG, MPHOSPH10, MPHOSPH8, MPI, MPL, MPLKIP, MPO, MPP3, MPP4, MPP6, MPP7, MPST, MPV17, MPZ, MR1, MRAP, MRE11A, MROH8, MRPL1, MRPL10, MRPL11, MRPL12, MRPL13, MRPL14, MRPL15, MRPL16, MRPL17, MRPL18, MRPL19, MRPL2, MRPL20, MRPL21, MRPL22, MRPL23, MRPL24, MRPL27, MRPL28, MRPL3, MRPL32, MRPL34, MRPL35, MRPL36, MRPL37, MRPL38, MRPL39, MRPL4, MRPL40, MRPL41, MRPL42, MRPL43, MRPL44, MRPL45, MRPL46, MRPL47, MRPL48, MRPL49, MRPL50, MRPL51, MRPL52, MRPL53, MRPL54, MRPL55, MRPL9, MRPS10, MRPS11, MRPS12, MRPS14, MRPS15, MRPS16, MRPS17, MRPS18A, MRPS18B, MRPS18C, MRPS2, MRPS21, MRPS22, MRPS23, MRPS24, MRPS25, MRPS26, MRPS27, MRPS28, MRPS30, MRPS31, MRPS33, MRPS34, MRPS35, MRPS36, MRPS5, MRPS6, MRPS7, MRPS9, MRRF, MRTO4, MS4A1, MS4A12, MS4A2, MS4A3, MS4A6A, MS4A6E, MSH2, MSH3, MSH4, MSH5, MSH5-SAPCD1, MSH6, MSMB, MSMD1, MSR1, MSRA, MSRB3, MST1R, MSTN, MSX1, MSX2, MT1A, MT2A, MT3, MTAP, MTCH2, MTF1, MTFMT, MTHFD1, MTHFD1L, MTHFR, MTHFS, MTM1, MTMR14, MTMR2, MTMR9, MTNR1A, MTNR1B, MTO1, MTOR, MTOR-AS1, MTPAP, MTR, MTRR, MTPP, MTUS1, MUC1, MUC13, MUC15, MUC2, MUC4, MUC5B, MUC6, MUC7, MUM1, MURC, MUS81, MUSK, MUT, MUTYH, MVK, MX1, MYB, MYBL2, MYBPC1, MYBPC3, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, MYEF2, MYF6, MYH11, MYH13, MYH14, MYH15, MYH2, MYH3, MYH6, MYH7, MYH7B, MYH8, MYH9, MYL2, MYL3, MYLIP, MYLK, MYLK2, MYLK-AS1, MYO15A, MYO18B, MYO1A, MYO1C, MYO1E, MYO1F, MYO1G, MYO3A, MYO5A, MYO5B, MYO6, MYO7A, MYO7B, MYO9B, MYOC, MYOCD, MYOM1, MYOT, MYOZ2, MYPN, MYT1, MYT1L, N4BP2, NAA10, NAGA, NAGLU, NAGPA, NAGPA-AS1, NAGS, NAIP, NALCN, NALCN-AS1, NAMPT, NAPRT1, NARS, NARS2, NAT1, NAT2, NAT8L, NAV2, NBAS, NBEA, NBEAL2, NBN, NCALD, NCAM1, NCAM1-AS1, NCAN, NCAPD2, NCAPH2, NCF2, NCF4, NCK2, NCKAP1, NCOA1, NCOA3, NCOA4, NCR3, NCS1, NCSTN, NDE1, NDN, NDOR1, NDP, NDRG1, NDST1, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA2, NDUFA3, NDUFA4, NDUFA5, NDUFA6, NDUFA7, NDUFA8, NDUFA9, NDUFAB1, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFAF7, NDUFB1, NDUFB10, NDUFB11, NDUFB3, NDUFB4, NDUFB5, NDUFB6, NDUFB7, NDUFB8, NDUFB9, NDUFC1, NDUFC2, NDUFC2-KCTD14, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NDUFV3, NEB, NEBL, NEDD4L, NEDD9, NEFH, NEFL, NEFM, NEGR1, NEIL1, NEIL2, NEK1, NEK2, NEK4, NEK8, NELFA, NELFE, NELL1, NET1, NETO1, NEU1, NEU2, NEURL2, NEUROD1, NEUROG3, NEXN, NF1, NF2, NFATC4, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBIL1, NFU1, NGF, NGFR, NHEJ1, NHLRC1, NHP2, NHS, NICN1, NID1, NIN, NINJ1, NIP7, NIPA1, NIPAL1, NIPAL4, NIPBL, NIPSNAP1, NIPSNAP3A, NKAIN2, NKX2-1, NKX2-1-AS1, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-6, NKX3-1, NKX3-2, NLGN1, NLGN2, NLGN3, NLGN4X, NLGN4Y, NLRP1, NLRP12, NLRP14, NLRP2, NLRP3, NLRP7, NLRX1, NMB, NME1, NME1-NME2, NME8, NMNAT1, NMT2, NMU, NNMT, NNT, NOBOX, NOD1, NOD2, NODAL, NOG, NOL3, NOP10, NOP56, NOS1, NOS1AP, NOS2, NOS3, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, NOX1, NPAP1, NPAS2, NPAS3, NPAT, NPC1, NPC1L1, NPC2, NPFFR2, NPHP1, NPHP3, NPHP3-ACAD11, NPHP3-AS1, NPHP4, NPHS1, NPHS2, NPL, NPM1, NPPA, NPPA-AS1, NPPB, NPPC, NPR1, NPR2, NPR3, NPRL3, NPSR1, NPSR1-AS1, NPTN, NPTX2, NPY, NPY1R, NPY2R, NQO1, NQO2, NROB1, NROB2, NR1D1, NR1H2, NR1H3, NR1H4, NR1I2, NR1I3, NR2C2AP, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR3C1,



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Ústav biologie a lékařské genetiky | Albertov 2048/4, 128 00 Praha 2

<https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/laborator/>

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

NR3C2, NR4A2, NR4A3, NR5A1, NRAS, NRG1, NRG3, NRIP1, NRL, NRP2, NRTN, NRXN1, NRXN2, NRXN3, NSD1, NSDHL, NSMF, NSUN2, NSUN7, NT5C, NT5C1B, NT5C1B-RDH14, NT5C3A, NT5E, NTF3, NTF4, NTHL1, NTNG1, NTNG2, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUA1, NUBPL, NUDC, NUDT1, NUDT6, NUBA1, NUMBL, NUP155, NUP214, NUP62, NUP98, NXF3, NXF5, NXN1, NYX, OAS1, OAS2, OAT, OAZ1, OAZ3, OBSCN, OBSL1, OCA2, OCLN, OCRL, ODC1, OFD1, OGDH, OGG1, OLFM2, OLR1, OMG, OPA1, OPA1-AS1, OPA3, OPCML, OPHN1, OPLAH, OPN1SW, OPN4, OPRD1, OPRK1, OPR1, OPRM1, OPTC, OPTN, OR13G1, OR7D4, ORA1, ORC1, ORC3, ORC4, ORC6, ORMDL3, OSMR, OSR1, OSTM1, OTC, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, OTOR, OTX2, OVGP1, OXCT1, OXCT1-AS1, OXTR, P2RX1, P2RX2, P2RX4, P2RX5, P2RX5-TAX1BP3, P2RX7, P2RY11, P2RY12, P2RY4, P4HB, PABPC4L, PABPN1, PACRG, PACS1, PAFAH1B1, PAFAH1B3, PAH, PAK3, PAK6, PAK7, PALB2, PALD, PALM2-AKAP2, PANK2, PAPD7, PAPP, PAPP2, PARD3B, PARD6A, PARK2, PARK7, PARL, PARP1, PARP2, PARS2, PASK, PAWR, PAX1, PAX2, PAX3, PAX4, PAX5, PAX6, PAX7, PAX8, PAX8-AS1, PAX9, PAXBP1-AS1, PBLD, PBX1, PC, PCBD1, PCCA, PCCB, PCDH11X, PCDH15, PCDH18, PCDH19, PCDH9, PCDHA1, PCDHA10, PCDHA11, PCDHA12, PCDHA13, PCDHA2, PCDHA3, PCDHA4, PCDHA5, PCDHA6, PCDHA7, PCDHA8, PCDHA9, PCDHAC1, PCDHAC2, PCDHB4, PCK1, PCK2, PCM1, PCMT1, PCNT, PCOLCE, PCOLCE-AS1, PCP4, PCSK1, PCSK2, PCSK9, PCYT1A, PDCD1, PDCD10, PDCD5, PDCD6IP, PDE10A, PDE11A, PDE3A, PDE3B, PDE4B, PDE4D, PDE6A, PDE6B, PDE6C, PDE6G, PDE6H, PDE7B, PDE8B, PDGFRB, PDGFR, PDGFRA, PDGFRB, PDGFR, PDHA1, PDHB, PDHX, PDK1, PDK2, PDK3, PDK4, PDLIM3, PDLIM5, PDP1, PDP2, PDPK1, PDSS1, PDSS2, PDX1, PDXK, PDYN, PDZD7, PEAR1, PECAM1, PECR, PEMT, PENK, PEPD, PER1, PER2, PER3, PET100, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PFAS, PFKFB1, PFKL, PFKM, PFN1, PGAM1, PGAM2, PGAM5, PGAP2, PGAP3, PGBD1, PGBD3, PGC, PGD, PGK1, PGM1, PGR, PGRMC1, PHACTR1, PHB, PHEX, PHF11, PHF2, PHF3, PHF6, PHF8, PHGDH, PHIP, PHKA1, PHKA2, PHKA2-AS1, PHKB, PHKG1, PHKG2, PHLDA2, PHLPP2, PHOX2A, PHOX2B, PHYH, PHYKPL, PI3, PIBF1, PICALM, PICK1, PIEZO2, PIF1, PIGA, PIGB, PIGL, PIGM, PIGN, PIGO, PIGR, PIGV, PIGW, PIK3C2G, PIK3C3, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R4, PIK3R5, PIKFYVE, PIN1, PINK1, PINK1-AS, PIP4K2A, PIP5K1B, PIP5K1C, PITPNM3, PITX1, PITX2, PITX3, PIWIL3, PKD1, PKD1L1, PKD2, PKHD1, PKLR, PKM, PKN3, PKP1, PKP2, PLA2G10, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G4A, PLA2G4C, PLA2G5, PLA2G6, PLA2G7, PLAG1, PLAGL1, PLAT, PLAU, PLAUR, PLCB1, PLCB4, PLCD1, PLCE1, PLCE1-AS1, PLCG2, PLCZ1, PLD2, PLEC, PLEKHG4, PLEKHG5, PLEKHM1, PLG, PLIN1, PLIN4, PLN, PLOD1, PLOD2, PLOD3, PLP1, PLP2, PLTP, PLXND1, PMAIP1, PML, PMM2, PMP22, PMPCA, PMS1, PMS2, PMS2P3, PNKD, PNKP, PNLP, PNMT, PNP, PNPLA1, PNPLA2, PNPLA3, PNPLA6, PNPO, PNPT1, POC1A, POF1B, POGZ, POLA1, POLB, POLD1, POLE, POLE2, POLG, POLG2, POLH, POLK, POLL, POLQ, POLR1C, POLR1D, POLR2B, POLR2E, POLR2M, POLR3A, POLR3B, POLR3D, POLR3H, POLRMT, POMC, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMP, POMT1, POMT2, PON1, PON2, PON3, POP1, POR, PORCN, POU1F1, POU3F4, POU4F3, POU5F1, POU6F2, PPAN-P2RY11, PPARA, PPARC, PPARG, PPARGC1A, PPARGC1B, PPAT, PPIA, PPIB, PPIG, PPM1B, PPM1D, PPM1E, PPOX, PPP1R1A, PPP1R3A, PPP1R3C, PPP2R1A, PPP2R1B, PPP2R2B, PPP2R2C, PPP2R5D, PPP6C, PPT1, PPY, PQBP1, PQLC2, PRB3, PRB4, PRCC, PRCD, PRCP, PRDM16, PRDM2, PRDM5, PRDM9, PREPL, PREX2, PRF1, PRG4, PRICKLE1, PRICKLE2, PRICKLE2-AS1, PRICKLE2-AS3, PRKAA2, PRKACA, PRKAG2, PRKAG3, PRKAR1A, PRKAR1B, PRKCA, PRKCB, PRKCD, PRKCG, PRKCH, PRKCSH, PRKD2, PRKD3, PRKDC, PRKG1, PRKRA, PRL, PRLHR, PRLR, PRM1, PRM2, PRMT3, PRMT7, PRMT9, PRND, PRNP, PROC, PROCR, PRODH, PROK1, PROK2, PROKR1, PROKR2, PROM1, PROP1, XII.01, PROX2, PROZ, PRPF3, PRPF31, PRPF6, PRPF8, PRPH, PRPH2, PRPS1, PRPS2, PRR19, PRR2A, PRR2, PRRX1, PRSS1, PRSS2, PRSS3P2, PRSS56, PRSS8, PRX, PSAP, PSAT1, PSCA, PSEN1, PSEN2, PSENEN, PSMA3, PSMA6, PSMA7, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSMC3IP, PSMD7, PSPC1, PSPH, PSPN, PSTPIP1, PTAFR, PTCD1, PTCH1, PTCH2, PTCHD1, PTCHD3, PTCSC3, PTDSS1, PTEN, PTF1A, PTGDR, PTGDR2, PTGDS, PTGER2, PTGER4, PTGES2, PTGIR, PTGIS, PTGS1, PTGS2, PTH, PTH1R, PTHLH, PTK2B, PTK7, PTPLA, PTPN1, PTPN11, PTPN13, PTPN14, PTPN18, PTPN2, PTPN21, PTPN22, PTPN6, PTPRB, PTPRC, PTPRCAP, PTPRD, PTPRF, PTPRJ, PTPRK, PTPRO, PTPRQ, PTPRR, PTPRT, PTPRU, PTPRZ1, PTRF, PTRH1, PTRH2, PTS, PUS1, PUS10, PVR, PVRL1, PVRL3, PVRL4, PVT1, PWRN1, PXDN, PXMP2, PYCR1, PYCRL, PYGL, PYGM, PYY, PZP, QDPR, QKI, RAB11FIP5, RAB18, RAB23, RAB27A, RAB28, RAB2A, RAB39B, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB4B-EGN2, RAB7A, RAB7L1, RABGGTA, RABL6, RAC1, RAC2, RAD1, RAD21, RAD21L1, RAD23B, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD51L3-RFFL, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RAET1L, RAF1, RAG1, RAG2, RAI1, RALGAP1, RALGAP1P, RALGDS, RAMP3, RANBP2, RANGRF, RAPGEF1, RAPSIN, RARA, RARA-AS1, RARB, RARS, RARS2,

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

SMUG1, SMYD3, SNAI2, SNAP29, SNAPC4, SNAPC5, SNCA, SNCAIP, SNCB, SNHG4, SNHG5, SNIP1, SNORA27, SNORA29, SNORA30, SNORA33, SNORA36A, SNORA51, SNORA53, SNORA56, SNORA6, SNORA66, SNORA74A, SNORD116-10, SNORD116-11, SNORD116-12, SNORD116-13, SNORD116-15, SNORD116-16, SNORD116-17, SNORD116-18, SNORD116-19, SNORD116-20, SNORD116-22, SNORD116-23, SNORD116-24, SNORD116-4, SNORD117, SNORD37, SNORD41, SNORD50A, SNORD51, SNORD56, SNORD57, SNORD59A, SNORD59B, SNORD66, SNORD86, SNRK, SNRK-AS1, SNRNP200, SNRPE, SNRPN, SNTA1, SNTG2, SNURF, SNX10, SNX14, SNX17, SNX19, SNX22, SNX3, SNX31, SOAT2, SOBP, SOCS1, SOCS3, SOD1, SOD2, SOD3, SOGA3, SOHLH1, SORBS1, SORCS1, SORL1, SORT1, SOS1, SOST, SOX10, SOX15, SOX17, SOX18, SOX2, SOX3, SOX5, SOX6, SOX7, SOX8, SOX9, SP100, SP110, SP7, SP8, SPA17, SPACA6P, SPACA6P-AS, SPAG1, SPAG16, SPAG17, SPAG5-AS1, SPAG6, SPAG8, SPANXN5, SPAST, SPATA13, SPATA16, SPATA21, SPATA33, SPATA7, SPECC1L, SPECC1L-ADORA2A, SPEF2, SPG11, SPG20, SPG21, SPG7, SPI1, SPINK1, SPINK5, SPINT2, SPP1, SPR, SPRED1, SPRN, SPRR3, SPRY2, SPRY4, SPSB2, SPTA1, SPTAN1, SPTB, SPTBN2, SPTBN5, SPTLC1, SPTLC2, SQSTM1, SRA1, SRC, SRAP, SRD5A2, SRD5A3, SREBF1, SREBF2, SREK1, SRGAP2, SRGAP3, SRI, VIII.72, SRPX, SRPX2, SRR, SRY, SSH1, SST, SSTR2, SSTR5, SSTR5-AS1, ST14, ST20-MTHFS, ST3GAL3, ST3GAL5, ST5, ST7, ST7-AS1, ST7-AS2, ST7-OT3, ST8SIA2, STAB2, STAG1, STAMBP, STAR, STAT1, STAT2, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STEAP3, STEAP4, STH, STIL, STIM1, STIM2, STK10, STK11, STK19, STK3, STK32A, STK33, STK39, STK4, STK4-AS1, STMN1, STOX1, STRA6, STRADA, STRC, STS, STX11, STX16, STX16-NPEPL1, STX1A, STXBP1, STXBP2, STXBP5, STXBP5-AS1, SUCLA2, SUCLG1, SUCLG2, SUCLG2-AS1, SUFU, SUGCT, SULF1, SULT1A1, SULT1B1, SULT1C2, SULT1C4, SULT1E1, SULT2A1, SULT2B1, SULT4A1, SUMF1, SUMO1, SUN2, SUOX, SUPT16H, SUPT6H, SURF1, SUV420H1, SV2B, SYCE2, SYCP2, SYCP3, SYN1, SYN3, SYNERIP, SYNE1, SYNE2, SYNGAP1, SYNGR1, SYNJ1, SYNLM, SYNPO, SYP, SYP-AS1, SYT11, SYT14, SYT2, SYT9, SYTL3, SYTL5, SZT2, T, TAAR6, TAAR9, TAB2, TAC3, TACO1, TACR1, TACR3, TACSTD2, TAF1, TAF15, TAF1C, TAF1L, TAF2, TAF7L, TAL1, TALDO1, TANC2, TAP1, TAP2, TAPBP, TAPSA1, TARDBP, TARS2, TAS1R1, TAS1R2, TAS1R3, TAS2R16, TAS2R19, TAS2R3, TAS2R38, TAS2R46, TAS2R50, TAS2R9, TAT, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D20, TBC1D23, TBC1D24, TBC1D4, TBCE, TBCK, TBK1, TBL1X, TBL1XR1, TBL1Y, TBP, TBX1, TBX10, TBX15, TBX19, TBX2, TBX20, TBX21, TBX22, TBX3, TBX4, TBX5, TBX6, TBXA2R, TBXAS1, TCAP, TCF12, TCF21, TCF3, TCF4, TCF7, TCF7L1, TCF7L2, TCIRG1, TCL1A, TCN1, TCN2, TCOF1, TCP1, TCTE1, TCTE3, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TDGF1, TDO2, TDP1, TDRD7, TEAD1, TECPR2, TECR, TECTA, TEK, TEK2, TEN1, TEN1-CDK3, TENM3, TENM4, TEP1, TERC, TERF2IP, TERT, TET1, TET2, TEX14, TF, TFAM, TFAP2A, TFAP2A-AS1, TFAP2B, TFB1M, TFCP2, TFE3, TFF1, TFG, TFPI, TFR2, TFR3, TG, TGFBI, TGFBI2, TGFBI3, TGFBI, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TGFBRAP1, TGIF1, TGM1, TGM2, TGM5, TGM6, TH, THADA, THAP1, THBD, THBS1, THBS2, THBS4, THOC2, THPO, THRA, THRB, THSD7A, TIA1, TIAL1, TIAM2, TICAM1, TIMM44, TIMM8A, TIMP1, TIMP2, TIMP3, TINAG, TINF2, TIRAP, TJP2, TK2, TKT, TLDC2, TLK1, TLL1, TLN1, TLN2, TLR1, TLR10, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLX1, TM4SF19, TM4SF19-TCTEX1D2, TMC1, TMC6, TMC8, TMC01, TMC06, TMEM114, TMEM126A, TMEM127, TMEM135, TMEM138, TMEM165, TMEM173, TMEM185A, TMEM187, TMEM2, TMEM203, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM249, TMEM39A, TMEM43, TMEM5, TMEM50B, TMEM67, TMEM69, TMEM70, TMEM8A, TMEM9, TMEM99, TMIE, TMLHE, TMPO, TMPO-AS1, TMPRSS11A, TMPRSS15, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS6, TMX2-CTNND1, TNC, TNF, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF25, TNFRSF4, TNFRSF10, TNFRSF11, TNFRSF12, TNFRSF12-TNFRSF13, TNFRSF13B, TNFRSF14, TNFRSF15, TNFRSF4, TNFRSF8, TNKS, TNNC1, TNNI2, TNNI3, TNNI3K, TNNT1, TNNT2, TNNT3, TNP1, TNPO1, TNPO2, TNPO3, TNR, TNRC6A, TNS3, TNXB, TOE1, TOMM40, TOMM40L, TOP1MT, TOP1P1, TOPBP1, TOPORS, TOPORS-AS1, TOR1A, TOX3, TP53, TP53AIP1, TP53BP1, TP53I3, TP53RK, TP63, TP73, TPBG, TPCN2, TPH1, TPH2, TPI1, TPK1, TPM1, TPM2, TPM3, TPMT, TPO, TPP1, TPP2, TPR, TPRN, TPTE2P5, TRADD, TRAF3, TRAF3IP1, TRAF3IP2, TRAF6, TRAK2, TRAP1, TRAPPC10, TRAPPC11, TRAPPC2, TRAPPC9, TRDN, TREH, TREM2, TRERF1, TREX1, TRH, TRHR, TRIB1, TRIB3, TRIL, TRIM17, TRIM2, TRIM21, TRIM22, TRIM24, TRIM32, TRIM33, TRIM37, TRIM5, TRIM54, TRIM63, TRIM72, TRIO, TRIOBP, TRIP11, TRIP12, TRMT1, TRMT10C, TRMU, TRNT1, TROAP, TROVE2, TRPA1, TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6, TRPC7, TRPM1, TRPM2, TRPM2-AS, TRPM3, TRPM4, TRPM6, TRPM7, TRPS1, TRPV1, TRPV3, TRPV4, TRPV5, TRRAP, TSC1, TSC2, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TSFM, TSG101, TSHB, TSHR, TSHZ1, TSIX, TSLP, TSNAX-DISC1, TSPAN12, TSPAN17, TSPAN7, TSPEAR, TSPEAR-AS1, TSPO, TSPYL1, TSR1, TSSC4, TSSK2, TSSK3, TSSK4, TST, TTBK2, TTC19, TTC21B, TTC37, TTC7A, TTC8, TTF1, TTF2, TTI2, TTLL11, TTN, TTN-AS1, TTPA, TTR,



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, <http://intranet.vfn.cz>

Ústav biologie a lékařské genetiky | Albertov 2048/4, 128 00 Praha 2

<https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/laborator/>

KLINICKÝ EXOM - SEZNAM GENŮ

TTTY13, TUBA1A, TUBA8, TUBAL3, TUBB1, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBG1, TUBGCP4, TUBGCP5, TUBGCP6, TUFM, TULP1, TULP3, TUSC3, TWIST1, TWIST2, TWSG1, TXN2, TXNRD2, TYK2, TYMP, TYMS, TYR, TYROBP, TYRP1, UBA1, UBA2, UBA3, UBAC2, UBD, UBE2A, UBE2B, UBE2I, UBE3A, UBE3C, UBIAD1, UBN2, UBQLN2, UBR1, UBR3, UBR7, UCHL1, UCP1, UCP2, UCP3, UFD1L, UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT2A1, UGT2A2, UGT2A3, UGT2B15, UGT2B17, UGT2B4, UGT2B7, UGT8, UHRF1BP1, UIMC1, UMOD, UMPS, UNC119, UNC13D, UNC50, UNC5C, UNC5CL, UNC80, UNC93A, UNC93B1, UNG, UNKL, UPB1, UPF3B, UPK3A, UQCR11, UQCRB, UQCRC1, UQCRC2, UQCRFS1, UQCRH, UQCRQ, URB1, URGCP-MRPS24, UROC1, UROD, UROS, USB1, USF1, USH1C, USH1G, USH2A, USP15, USP24, USP26, USP46, USP7, USP9X, USP9Y, UTF1, UTP14C, UTRN, UTS2, UVSSA, VAMP1, VANG1, VANG2, VAPB, VARS2, VAX1, VCAM1, VCAN, VCL, VCP, VDR, VEGFA, VGLL1, VHL, VIM, VIM-AS1, VIMP, VIP, VIPAS39, VIPR2, VKORC1, VLDLR, VLDLR-AS1, VMA21, VNN1, VPB1, VPS13A, VPS13A-AS1, VPS13B, VPS33B, VPS35, VPS37A, VPS45, VRK1, VRK2, VSIG4, VSX1, VSX2, VTN, VWA5B2, VWF, WAC, WARS2, WAS, WASF3, WDFY3, WDFY4, WDPCP, WDR1, WDR11, WDR13, WDR19, WDR34, WDR35, WDR36, WDR4, WDR45, WDR45B, WDR60, WDR62, WDR65, WDR66, WDR72, WDR81, WFS1, WHSC1, WHSC1L1, WIPF1, WISP3, WNK1, WNK4, WNT10A, WNT10B, WNT3, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT7A, WRAP53, WRN, WT1, WT1-AS, WTAPP1, WWC1, WWOX, WWTR1, XBP1, XCR1, XDH, XIAP, XIST, XK, XKR4, XPA, XPC, XPNPEP2, XPNPEP3, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6, XYLT1, XYLT2, YAP1, YARS, YARS2, YBX2, YIPF3, YTHDF2, YWHAE, YY1, ZAN, ZAP70, ZBTB11, ZBTB16, ZBTB18, ZBTB24, ZBTB40, ZBTB41, ZC3H14, ZC3H3, ZC3H4, ZC4H2, ZCCHC12, ZCCHC13, ZCCHC8, ZDHHC15, ZDHHC8, ZDHHC9, ZEB1, ZEB1-AS1, ZEB2, ZEB2-AS1, ZFAT, ZFAT-AS1, ZFH3, ZFH4, ZFP36, ZFP36L1, ZFP57, ZFP90, ZFP91-CNTF, ZFPM2, ZFX, ZFY, ZFYVE26, ZFYVE27, ZHX3, ZIC1, ZIC2, ZIC3, ZIC4, ZMPSTE24, ZMYM3, ZMYM6, ZMYND10, ZMYND11, ZNF202, ZNF213, ZNF224, ZNF24, ZNF276, ZNF335, ZNF33A, ZNF35, ZNF350, ZNF365, ZNF385B, ZNF41, ZNF423, ZNF469, ZNF480, ZNF507, ZNF513, ZNF526, ZNF592, ZNF627, ZNF644, ZNF674, ZNF711, ZNF750, ZNF75D, ZNF80, ZNF804A, ZNF81, ZNHIT6, ZNRF1, ZPBP, ZPBP2, ZSWIM7

Aktualizace: Ing. Bohumila Janošiková, PhD

Datum: 03. 11. 2022

13.18 Příloha 18 Index aktivity autoinflatorního onemocnění (AIDAI) (převzato z (Piram, M.et al. 2014))

ID:		Age:				Month:				Year:			
Autoinflammatory diseases related symptoms today													
Days	Fever ≥38°C (100.4°F)	Overall symptoms	Abdo- minal pain	Nausea/ vomiting	Diar- rhoea	Head- aches	Chest pain	Painful nodes	Arthr- algia or Myalgia	Swelling of the joints	Eyes manife- stations	Skin rash	Pain relief drugs taken
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	
Scored as:	0/1	0/1Yes/No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/ No	0/1Yes/N o	0/1Yes/ No	
1													
2													
3													
...													
31													

Each line represents a day in a month.

Please complete the diary **during all the time of the attacks** and score symptoms as yes (1) or no (0).

Use a different diary for each month. If you have no flair, bring back the diary empty.

Please note **only symptoms due to your auto-inflammatory disease**