

Mateusz Kaliszczuk<sup>1</sup>, Karolina Drązek<sup>1</sup>, Małgorzata Stańczyk<sup>2</sup>, Marcin Tkaczyk<sup>2,3</sup>

## Gorączka nawrotowa w codziennej praktyce pediatrycznej – prezentacja przypadku 6-letniej dziewczynki z przebiegiem piśmiennictwa

Periodic fever in everyday paediatric practice – case report of 6-year-old girl and a literature review

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>3</sup> Zakład Dydaktyki Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Małgorzata Stańczyk, Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: +48 42 271 13 94, faks: +48 42 271 13 90, e-mail: mbstanczyk@gmail.com

### Streszczenie

Zespół PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy*) to najczęstsza gorączka nawrotowa, występująca głównie u dzieci. W okresie zaostrzeń charakteryzuje się cyklicznie pojawiającymi się epizodami wysokiej gorączki z towarzyszącym zapaleniem gardła, aftami błony śluzowej jamy ustnej oraz powiększeniem węzłów chłonnych szyi. Objawom klinicznym często towarzyszą podwyższone wartości markerów zapalnych, przy czym uważa się, że w zespole nie dochodzi do podwyższenia stężenia wskaźników posocznicy. W pracy omówiony został przypadek 6-letniej dziewczynki diagnozowanej z powodu nawracających epizodów gorączki, u której po wykluczeniu innych przyczyn ustalono rozpoznanie PFAPA. Nawrotom gorączki towarzyszyły podwyższone surowicze stężenia białka C-reaktywnego oraz prokalcytoniny. W wyniku zastosowanego leczenia glikokortykosteroidami uzyskano trwałą remisję objawów. W omówieniu zwrócono szczególną uwagę na wysokość wskaźników stanu zapalnego i odróżnianie zespołu PFAPA od uogólnionych procesów bakteryjnych. Poszerzenie wiedzy na temat możliwego przebiegu schorzenia wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz wśród pediatrów umożliwi wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki różnicowej oraz szybsze wdrożenie prawidłowego leczenia.

**Słowa kluczowe:** gorączka, autozapalenie, prokalcytonina, dzieci

### Abstract

PFAPA syndrome (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy*) is the most common periodic fever syndrome occurring in children. Exacerbation period is characterised by episodes of high fever with pharyngitis, cervical lymphadenopathy and increased inflammatory markers. It is believed that the PFAPA syndrome does not increase sepsis markers. In the paper, we present a clinical case of a 6-year-old girl who was presented with recurrent fever episodes. After exclusion of other causes, PFAPA syndrome was diagnosed. Recurrences of fever were accompanied by an elevated level of procalcitonin and C-reactive protein. Corticosteroid treatment caused a permanent remission of the disease symptoms. Discussion is focused on increased inflammatory markers and the differentiation of the syndrome with generalised bacterial processes. Widening the knowledge of the syndrome among general practitioners and paediatrics is crucial for early diagnosis and implementation of proper treatment.

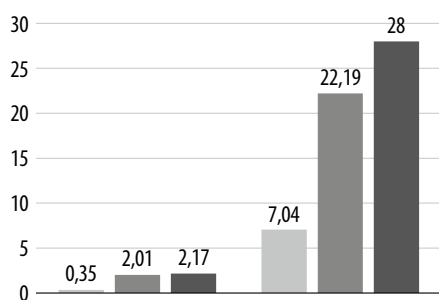
**Keywords:** fever, autoinflammation, procalcitonin, children

## WPROWADZENIE

W codziennej praktyce pediatrycznej przypadki dzieci z nawracającymi stanami gorączkowymi o nieustalonym pochodzeniu sprawiają wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych. Upowszechnienie wiedzy na temat możliwego przebiegu zespołów gorączek nawrotowych mogłoby poprawić rozpoznawalność oraz opiekę nad tymi pacjentami<sup>(1)</sup>. Najczęstszym zespołem wśród gorączek nawrotowych jest zespół PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy*) – stosunkowo młoda jednostka chorobowa, opisana po raz pierwszy w 1987 roku przez George'a Marshalla. Określono ją wtedy skrótem FAPA – *fever, aphthous stomatitis and cervical adenitis*. Dwa lata później nazwę tę zmieniono na PFAPA, podkreślając występowanie okresowych stanów gorączkowych jako głównego i najbardziej charakterystycznego objawu tej choroby<sup>(2)</sup>. Zespół PFAPA jest zaliczany do grupy schorzeń autozapalnych, których wspólną cechą stanowi występowanie cyklicznych epizodów gorączek, którym mogą towarzyszyć różnorodne objawy z większości układów<sup>(3)</sup>. Z objawami obserwowanymi w zespole PFAPA często korelują wysokie wartości markerów zapalnych<sup>(4)</sup>. Częstość występowania schorzenia nie jest dokładnie określona ze względu na niską rozpoznawalność<sup>(1)</sup>. Lekarz rodzinny lub pediatra powinien więc rozważyć, czy nie należy zwrócić szczególnej uwagi na pacjenta z nawracającymi stanami zapalnymi gardła oraz cyklicznie występującymi gorączkami bez innych objawów towarzyszących oraz czy podwyższone wskaźniki zapalne z takim zestawem objawów są zawsze wskazaniem do antybiotykoterapii.

## OPIS PRZYPADKU

Niespełna 6-letnia dziewczynka została przyjęta do kliniki z powodu gorączki do 40°C z objawami zapalenia



	PCT [ng/ml]	CRP [mg/dl]
Lipiec 2015 r.	0,35	7,04
Listopad 2015 r.	2,01	22,19
Styczeń 2016 r.	2,17	28

■ Lipiec 2015 r. ■ Listopad 2015 r. ■ Styczeń 2016 r.

Ryc. 1. Stężenie prokalcytoniny (PCT) w ng/ml (norma <0,05) oraz białka C-reaktywnego (CRP) w mg/dl (norma <1,0) podczas kolejnych hospitalizacji

gardła i migdałków podniebiennych oraz powiększeniem węzłów chłonnych podżuchwowych. Z wywiadu wynikało, że podobne epizody pojawiały się u dziecka od 3. roku życia, z częstością występowania raz w miesiącu i czasem trwania około 3 dni bez względu na zastosowane leczenie. Między okresami gorączki stan ogólny dziecka był dobry. W okresach gorączkowych stwierdzano podwyższone wartości markerów stanu zapalnego, które normalizowały się w okresach bezgorączkowych. Ze względu na prezentowane objawy dziewczynkę wielokrotnie poddawano terapii przeciwbakteryjnej, stosując kotrimoksazol, ceftriakson, amikacynę, klindamycynę, klarytromycynę, ceftazydim. W trakcie czterokrotnych hospitalizacji dziecko zawsze gorączkowało w granicach 39–40°C, czemu towarzyszyły zapalenia błony śluzowej gardła i migdałków pokrytych białym nalotem oraz limfadenopatia. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracały wysoka leukocytoza, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) i prokalcytoniny (PCT) (ryc. 1).

Wielokierunkowa diagnostyka wskazywała na możliwe zakażenie krętkiem *Borrelia burgdorferi* (dodatni wynik badania Western blot w kierunku *Borrelia* w klasie IgM), zakażenie *Yersinia* oraz chorobę reumatoidalną (dodatnie przeciwciała przeciwko cyklicznemu peptydowi cytrulinowemu i czynnik reumatoidalny). Wykluczono inne przyczyny objawów (tab. 1).

W celu wykluczenia procesu rozrostowego jako przyczyny nawrotowych gorączek wykonano punkcję szpiku kostnego – mielogram nie odbiegał znacząco od normy. Podczas ostatniej hospitalizacji stan ogólny dziecka był dobry, z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała, powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych oraz obecność białych nalotów na powiększonych migdałkach podniebiennych. Dziewczynka negowała ból gardła. W wykonanych badaniach dodatkowych odnotowano wyraźnie podwyższone wartości wskaźników zapalnych (CRP 28 mg/dl, norma <1,0; PCT 2,17 ng/ml, norma <0,05) oraz podwyższoną leukocytozę (19,69 tys./ $\mu$ l). Ze względu na uzasadnione podejrzenie kolejnego rzutu gorączki nawrotowej odstąpiono od antybiotykoterapii i podano prednizon (1 mg/kg) w pojedynczej dawce, uzyskując trwałe ustąpienie gorączki już w 1. dobie leczenia. Badania dodatkowe wykonane dobę po podaniu leku wykazały prawidłową leukocytozę (11,43 tys./ $\mu$ l), CRP 4,38 mg/dl, PCT 0,74 ng/ml. Ze względu na dobrą reakcję na prednizon oraz pozostałe objawy kliniczne ustalono rozpoznanie PFAPA. W czasie kilkunastomiesięcznej dalszej obserwacji

- Choroby pasożytnicze: toksoplazmoza, glistnica, toksokaroza
- Choroby wirusowe: cytomegalia; mononukleozą zakaźną
- Zakażenie układu moczowego
- Cykliczna neutropenia
- Zakażenie paciorkowcowe i inne swoiste zakażenia bakteryjne (tj. jersinioza, borelioza)
- Proces rozrostowy

Tab. 1. Lista wykluczeń w toku diagnostyki różnicowej w prezentowanym przypadku

u dziecka obserwowano coraz rzadsze epizody gorączki. W wieku 10 lat objawy ustąpiły trwale. Nie wykonywano tonsillektomii.

## OMÓWIENIE

Rozpoznanie zespołu PFAPA opiera się przede wszystkim na wnikliwej analizie klinicznej, spełnieniu kryteriów rozpoznania oraz wykluczeniu innych przyczyn występujących objawów. Pierwszym krokiem do prawidłowej diagnozy jest zwrócenie uwagi na nawrotowy charakter objawów. Pomocne może być prowadzenie przez rodziców dzienniczka obserwacji, w którym będą odnotowywane daty występowania gorączki i towarzyszące jej objawy. Dodatkowo wnikliwa analiza wcześniejszej dokumentacji medycznej dziecka umożliwia weryfikację stawianych wcześniej diagnoz. W przypadku stanów gorączkowych o nieustalonej przyczynie najczęściej są to następujące rozpoznania: gorączka trzydniowa, zakażenie układu moczowego, mononukleozą zakaźną, zapalenie płuc czy choroba Kawasaki, które nie zawsze znajdują potwierdzenie w stanie klinicznym dziecka i w wynikach badań dodatkowych. W zespole PFAPA typowo wraz z gorączką pojawiają się powiększenie węzłów chłonnych szyi i zapalenie migdałków podniebiennych z wysiękiem zapalnym o różnej morfologii. Ich wygląd może sugerować infekcję zarówno wirusową, jak i bakteryjną. Dodatkowo w jamie ustnej mogą się pojawiać afty różnej wielkości. Badania laboratoryjne w czasie nawrotu gorączki wskazują na uogólniony proces zapalny. Po ustąpieniu objawów pacjenci do czasu nawrotu nie prezentują zazwyczaj żadnych symptomów. Rozwój dziecka przebiega prawidłowo, a podwyższone parametry zapalne wracają do normy<sup>(5)</sup>. Obecnie nie ma specyficznych badań ani testów pozwalających na ustalenie jednoznacznego rozpoznania. W związku z tym niezwykle istotne znaczenie mają dokładne zebrany wywiad oraz ocena stanu klinicznego. Kryteria rozpoznania zespołu PFAPA przedstawiono w tab. 2.

Należy też pamiętać, że podwyższone wartości CRP i PCT nie zawsze świadczą o tle infekcyjnym choroby. Wprawdzie

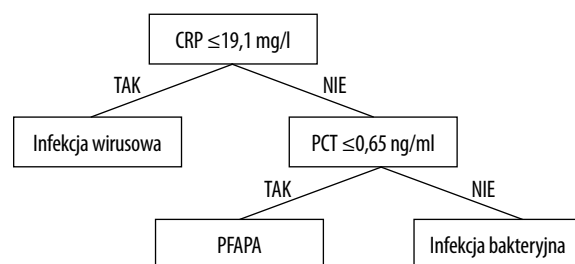
<p><b>Kryteria rozpoznania zespołu PFAPA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklicznie występująca gorączka (co najmniej 6 epizodów gorączki powyżej 38,9°C i/lub nawracające gorączki obserwowane przez co najmniej 1 rok)</li> <li>• Czas trwania gorączek poniżej 10 dni</li> <li>• Regularne przerwy pomiędzy nawrotami (2–8 tygodni)</li> <li>• Początek objawów przed 5. rokiem życia</li> <li>• Brak objawów infekcji górnych dróg oddechowych</li> </ul>
<p><b>Przynajmniej jeden z objawów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</li> <li>• Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej gardła (bez cech infekcji górnych dróg oddechowych)</li> </ul>
<p><b>Oraz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykluczenie cyklicznej neutropenii</li> <li>• Brak cech zapalenia stawów oraz brak wysypek w okresie gorączki</li> <li>• Brak objawów klinicznych w okresie bezgorączkowym</li> <li>• Prawidłowy rozwój dziecka</li> </ul>

Tab. 2. Kryteria rozpoznania zespołu PFAPA według Wolskiej-Kuśnierz i wsp.<sup>(5)</sup>

zakażenia są najczęstszą przyczyną wzrostu markerów zapalnych, jednak wartości przekraczające normę mogą występować również w przypadku chorób reumatologicznych, innych stanów zapalnych, nowotworów złośliwych oraz stanowić reakcję na leki<sup>(6)</sup>. W badaniu przeprowadzonym przez Yazgana i wsp. średnie stężenie CRP u dzieci z rozpoznaniem PFAPA w czasie epizodu gorączkowego wynosiło 94,8 ± 71,6 mg/l, przy normie 0–10 mg/l, natomiast średnia wartość PCT wahała się w granicach 0,29 ± 0,14 ng/ml, przy normie 0–0,5 ng/ml<sup>(7)</sup>. Wyniki te są zgodne z innymi badaniami, potwierdzającymi wzrost CRP podczas epizodów gorączki u pacjentów z PFAPA<sup>(8,9)</sup>. Kraszewska-Głomba i wsp. przedstawili schemat drzewa decyzyjnego możliwego do zastosowania w odróżnianiu podłoża infekcyjnego od autozapalnego na podstawie wyników markerów zapalnych. Według tych autorów dla infekcji wirusowych charakterystyczne są niskie wartości CRP. Natomiast większość chorych zarówno z PFAPA, jak i z infekcją bakteryjną cechuje się stężeniem CRP ≥ 19,1 mg/l (przy normie do 10 mg/l). Zaproponowano, że czynnikiem pozwalającym na rozróżnienie obu grup może być wartość PCT – wynik powyżej 0,65 ng/ml (przy normie < 0,05 ng/ml) może przemawiać za procesem septycznym, natomiast niższe wartości – za rozpoznaniem PFAPA<sup>(10)</sup> (ryc. 2).

Na podstawie cytowanej pracy uzyskanie wyniku PCT sugerującego proces septyczny powinno uzasadniać wdrożenie antybiotykoterapii szerokowidmowej. Przypadek opisanej pacjentki pokazuje, że wynik sugerujący proces septyczny, o ile nie są to wartości znacznie podwyższone, również może być rezultatem procesu autozapalnego, a zastosowanie antybiotykoterapii nie będzie tu mieć żadnego uzasadnienia. Jednak decyzja o odstępianiu od leczenia przeciwbakteryjnego może być trudna.

Objawy zespołu PFAPA łagodzi podanie steroidów, jednak w większości przypadków nie zapobiega ono kolejnym nawrotom; z tego względu w postępowaniu u dzieci z rozpoznaniem PFAPA istotne znaczenie ma tonsillektomia. Rola migdałków w procesie chorobowym nie została w pełni poznana. Proces zapalny może pochodzić bezpośrednio z rozregulowanych komórek migdałków, jak również być inicjowany lokalnie przez mediatory z innych tkanek lub za pośrednictwem bodźca mikrobiologicznego. W obu przypadkach usunięcie tkanek przerywa kaskadę zapalną<sup>(11)</sup>.



Ryc. 2. Model drzewa decyzyjnego do odróżniania epizodów PFAPA od ostrych zakażeń oparty na stężeniach prokalcytoniny (PCT) i białka C-reaktywnego (CRP) wg Kraszewska-Głomba i wsp.<sup>(10)</sup>

Leczenie operacyjne w 64–100% powoduje trwałą remisję dolegliwości<sup>(5)</sup>. Licameli i wsp. w analizie prospektywnej zbadali długofalowe efekty po wykonaniu tonsillektomii. W badaniu wzięło udział 102 pacjentów z zespołem PFAPA po 6 miesiącach od przeprowadzonej operacji. U 99 osób objawy ustąpiły całkowicie, w pozostałych 3 się utrzymywały<sup>(12)</sup>. W przebiegu tonsillektomii obserwowano powikłania pooperacyjne, toteż każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie, a zabieg powinien być zarezerwowany w szczególności dla pacjentów opornych na leczenie i dzieci z długotrwałą chorobą wpływającą na jakość życia. Zespół PFAPA zwykle ustępuje w okresie dojrzewania, ale istnieje coraz więcej dowodów na to, że stan ten może się utrzymywać w wieku dorosłym<sup>(13)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Mimo upływu ponad 30 lat od pierwszego opisu objawów zespołu PFAPA wiedza na temat patogenetyki tego schorzenia nadal pozostaje bardzo ograniczona. W diagnostyce różnicowej u dzieci z nawracającymi epizodami gorączki połączonymi z zapaleniem migdałków wraz z towarzyszącą limfadenopatią oraz podwyższonymi wartościami wskaźników zapalnych należy się zawsze kierować ogólną oceną kliniczną oraz dokładnie zebrany wywiadem. Prawidłowe i szybkie rozpoznanie zespołu PFAPA warunkuje brak narażenia dzieci na niepotrzebną antybiotykoterapię.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Haracz J, Tadla M, Fleszar G et al.: Zespół PFAPA u 2-letniej dziewczynki – prezentacja przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Pediatr Med Rodz* 2018; 14: 88–95.
2. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C et al.: Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 319–323.
3. Postępski J, Opoka-Winiarska V, Olesińska E: Zespoły gorączek nawrotowych i cyklicznych. *Prz Reumatol* 2009; 2 (26): 6–7.
4. Førsvoll J, Øymar K: The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2018; 18: 3.
5. Wolska-Kuśnierz B, Mikołuc B, Motkowski R et al.: Zespół PFAPA – wspólne wyzwanie dla pediatry, immunologa i laryngologa. *Stand Med Pediatr* 2013; 10: 794–800.
6. Landry A, Docherty P, Ouellette S et al.: Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Can Fam Physician* 2017; 63: e316–e323.
7. Yazgan H, Keleş E, Yazgan Z et al.: C-reactive protein and procalcitonin during febrile attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1145–1147.
8. Forsvoll J, Oymar K: C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1670–1673.
9. Brown KL, Wekell P, Osla V et al.: Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr* 2010; 10: 65.
10. Kraszewska-Głomba B, Szymańska-Toczek Z, Szenborn L: Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections. *Bosn J Basic Med Sci* 2016; 16: 157–161.
11. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD: Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD008669.
12. Licameli G, Lawton M, Kenna M et al.: Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 902–906.
13. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M: PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 38.