© Pediatr Med Rodz 2022, 18 (4), p. 376–381
DOI: 10.15557/PiMR.2022.0056

Agata Tomaszewska[1], Karolina Piotrowska-Lis[2], Agnieszka Rustecka[1], Bolesław Kalicki[1]

Otrzymano: 28.07.2022
Zaakceptowano: 14.12.2022
Opublikowano: 31.03.2023

Trudności diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące zespołu PFAPA – opis przypadku

Diagnostic and therapeutic difficulties in PFAPA: a case report

[1] Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska
[2] Studenckie Koło Naukowe, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska
Adres do korespondencji: Agata Tomaszewska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: awawrzyniak@wim.mil.pl

ORCID iDs
1. Karolina Piotrowska-Lis https://orcid.org/0000-0001-9541-2582
2. Agata Tomaszewska https://orcid.org/0000-0003-3255-7623
3. Agnieszka Rustecka https://orcid.org/0000-0003-3012-6942
4. Bolesław Kalicki https://orcid.org/0000-0003-1606-5100

Streszczenie

Zespoły gorączek nawrotowych należą do schorzeń powstałych na podłożu autozapalnym. W ich patogenezie nie stwierdza się występowania autoprzeciwciał ani autoreaktywnych limfocytów T. Istotne znaczenie ma w tym wypadku odporność wrodzona i adaptacyjna. W strefie umiarkowanych szerokości geograficznych najczęstszy jest zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*, PFAPA), który występuje głównie u dzieci poniżej 5. roku życia. Epizody gorączki mają miejsce cyklicznie, średnio co 26–36 dni. Cechy charakterystyczne dla przebiegu zespołu PFAPA to brak jakichkolwiek dolegliwości pomiędzy epizodami gorączki oraz niezaburzony wzrost i rozwój dziecka. W badaniach laboratoryjnych podczas epizodu gorączki obserwuje się leukocytozę oraz podwyższenie wykładników stanu zapalnego. Zalecanym leczeniem jest stosowanie glikokortykosteroidów. W niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie kolchicyny, a nawet inhibitora receptora dla interleukiny 1 (anakinry). Cele niniejszej pracy obejmują przedstawienie przypadku 3,5-letniego chłopca hospitalizowanego w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego z powodu nawracających, występujących w regularnych odstępach czasu epizodów gorączki z powiększonymi węzłami chłonnymi, a także zwrócenie uwagi na trudności napotykane w trakcie diagnostyki nawracających epizodów gorączkowych.

Słowa kluczowe: gorączka niejasnego pochodzenia, zespoły gorączek nawrotowych, choroby autozapalne, limfadenopatia, zapalenie gardła, afty

Abstract

Recurrent fever syndromes are autoinflammatory diseases. In their pathogenesis, no autoantibodies or autoreactive T-lymphocytes are found. Innate immunity and adaptive immunity are of great importance in this case. In the mid-latitudes, the most common syndrome is periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA), which mainly affects children under 5 years of age. Fevers occur cyclically, on average every 26–36 days. Characteristic features of PFAPA include the absence of any symptoms between fever episodes and undisturbed growth and development of the child. In laboratory tests, during a fever episode, elevated white blood cell count and an increase in inflammatory markers are observed. The recommended treatment is the use of glucocorticoids. In some cases, the use of colchicine or even an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) may be considered. The aim of this paper is to present the case of a 3.5-year-old boy hospitalised in the Department of Paediatrics, Nephrology and Paediatric Allergology of the Military Institute of Medicine due to recurrent episodes of fever with enlarged lymph nodes, occurring at regular intervals, as well as to draw attention to the difficulties encountered during the diagnosis of recurrent febrile episodes.

Keywords: fever of unclear origin, recurrent fever syndromes, autoinflammatory diseases, lymphadenopathy, pharyngitis, aphthae

© 2022 Tomaszewska et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

WSTĘP

Gorączka jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt pediatrycznych. Zespoły gorączek nawrotowych (ZGN) należą do rzadkich schorzeń na podłożu autozapalnym. W odróżnieniu od chorób autoimmunizacyjnych w ZGN nie stwierdza się występowania autoprzeciwciał ani autoreaktywnych limfocytów T. W strefie umiarkowanych szerokości geograficznych najczęściej występuje zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*, PFAPA), który dotyczy głównie dzieci poniżej 5. roku życia.

Zespół PFAPA charakteryzuje się występowaniem gorączki, trwającej przeciętnie 3–7 dni, wraz z towarzyszącymi objawami, takimi jak: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła lub powiększenie węzłów chłonnych szyi. Najczęściej występującym objawem (ponad 90% przypadków) jest rumieniowe lub wysiękowe zapalenie gardła. Występujące typowo w zespole PFAPA afty to owrzodzenia o wielkości do 1 cm, bolesne, płaskie, okrągłe, z dobrze zaznaczonymi rumieniowymi brzegami. Węzły chłonne są zwykle powiększone obustronnie symetrycznie do 5 cm, ich konsystencję można określić jako umiarkowanie miękką. Stany gorączkowe nawracają cyklicznie średnio co 26–36 dni. Charakteryzują się opornością na leczenie przeciwgorączkowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższone wykładniki stanu zapalnego.

Oprócz typowych objawów, składających się na akronim zespołu, mogą wystąpić także inne: ból brzucha, ból i zapalenie stawów, ból głowy, wysypka, biegunka, nudności lub wymioty. W około 60% przypadków objawem prodromalnym wystąpienia gorączki jest zwykle osłabienie[1]. Pomiędzy epizodami gorączki pacjent nie prezentuje żadnych objawów chorobowych. Rozwój dziecka jest prawidłowy.

Etiologia zespołu PFAPA nie została do końca poznana. Nie stwierdzono monogenowej mutacji sugerującej jego występowanie. Uważa się, że zespół PFAPA może być efektem mutacji różnych genów, nie jest jednak jasne, jakie mutacje są dla niego specyficzne[2–4]. W jego przebiegu stwierdza się także podwyższone stężenia cytokin zapalnych, przede wszystkim: interferonu gamma (IFN-γ), czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF-α), interleukin (IL): IL-6, IL-1β, IL-18, IL-12p70 i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF)[5]. Zaobserwowano też zwiększoną ekspresję CD64 na neutrofilach i monocytach podczas epizodów gorączki[6].

U członków rodziny pacjentów z zespołem PFAPA częściej występują: zespół PFAPA, inne nawracające gorączki oraz nawracające zapalenia migdałków podniebiennych[7]. Wydaje się, że istotną rolę w patogenezie zespołu odgrywa również odporność wrodzona[2].

Czynniki ryzyka zespołu PFAPA są zbliżone do czynników ryzyka chorób infekcyjnych wieku dziecięcego. Można wśród nich wyróżnić: brak karmienia piersią przez matkę, palenie papierosów przez matkę w okresie ciąży, częste występowanie infekcji układu oddechowego, a także częste stosowanie antybiotyków[7]. Jednym z bardziej interesujących czynników ryzyka wystąpienia zespołu jest niedobór witaminy D. Badania wskazują na związek niedoboru witaminy D z uszkodzeniem limfocytów T w zespole PFAPA[8]. Zaobserwowano także zmniejszenie częstości występowania epizodów gorączki oraz skrócenie czasu ich trwania w trakcie suplementacji witaminy D u dzieci z jej niedoborem[9].

W codziennej praktyce klinicznej przypadki nawracających stanów gorączkowych o nieustalonym pochodzeniu sprawiają wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych. W tym celu autorzy przedstawiają przypadek 3-letniego chłopca, u którego ostatecznie rozpoznano zespół PFAPA.

OPIS PRZYPADKU

Trzyipółletni chłopiec zjawił się w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego z powodu występującej od 2 dni gorączki maksymalnie do 39°C, niereagującej na podawane leki przeciwgorączkowe, oraz nieskuteczności ambulatoryjnego leczenia zapalenia węzłów chłonnych. W wywiadzie odnotowano występowanie od 4 miesięcy nawracających infekcji (co 3 tygodnie), a także jeden epizod zapalenia oskrzeli z obturacją. Dodatkowo w okresie ostatnich 2 miesięcy chłopiec był dwukrotnie hospitalizowany z powodu zapalenia węzłów chłonnych szyjnych. Był wówczas leczony cefuroksymem oraz klindamycyną. Tydzień przed obecną hospitalizacją zakończył antybiotykoterapię klindamycyną.

Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym dobrym. W badaniu przedmiotowym z istotnych odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono: suchą skórę, rozpulchnione migdałki podniebienne z obecnymi białymi nalotami oraz obustronnie powiększone węzły chłonne podżuchwowe, szyjne przednie i tylne. W morfologii krwi odnotowano leukocytozę (leukocyty – *white blood cells*, WBC 22,46 × 10^9/l) z rozmazem neutrofilowym. Wykładniki stanu zapalnego były podwyższone: stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) 5,4 mg/dl (norma: 0–0,8 mg/dl), wartość odczynu Biernackiego (OB) po 1 godzinie wynosiła 39 mm (norma: 0–8 mm). Wskaźniki funkcji wątroby i nerek były prawidłowe. Miano swoistych przeciwciał przeciwko streptolizynie O (*anti-streptolysine O*, ASO) było niskie (<12 IU/ml). Stężenia składowych dopełniacza pozostawały w normie (C3 – 133 mg/dl, C4 – 29 mg/dl). W badaniu serologicznym wykluczono zakażenie *Toxoplasma gondii*. Wymaz z gardła w kierunku *Streptococcus* był negatywny. W posiewie kału nie wyhodowano *Salmonella*, *Shigella* ani *Yersinia*. Badanie ogólne moczu nie wykazywało cech zakażenia. W badaniu ultrasonograficznym (USG) opisano obustronnie powiększone węzły chłonne podżuchwowe, szyjne przednie i tylne. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej stwierdzono zmiany zapalne w miąższu

 DOI: 10.15557/PiMR.2022.0056

płuc. Po zastosowaniu 10-dniowej antybiotykoterapii (ceftriakson w dawce 80 mg/kg m.c./dobę) oraz uzyskaniu normalizacji wykładników stanu zapalnego chłopca w stanie dobrym wypisano do domu.

Miesiąc po hospitalizacji chłopiec ponownie zjawił się w szpitalu z powodu gorączki występującej od 2 dni (maks. do 39°C), powiększenia obwodu szyi od doby oraz osłabienia. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym średnio dobrym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększone węzły chłonne szyjne, karkowe, podżuchwowe. W morfologii krwi występowała leukocytoza (WBC 17,82 × 10^9/l) z rozmazem neutrofilowym. Wykładniki stanu zapalnego były podwyższone: CRP 8,5 mg/dl (norma: 0–0,8 mg/dl), wartość OB po 1 godzinie wynosiła 25 mm (norma: 0–8 mm). W badaniu USG obwodowych węzłów chłonnych opisano liczne powiększone węzły chłonne szyjne, największe obustronnie w okolicy kąta żuchwy (po stronie prawej o wymiarach 32 × 13 mm, po stronie lewej – 42 × 15 mm). Uwidocznione węzły w większości były owalnego kształtu, niektóre z widoczną wnęką, o prawidłowym wzorcu unaczynienia. Wykluczono choroby wirusowe, choroby układowe tkanki łącznej, infekcje pasożytnicze przewodu pokarmowego, boreliozę oraz choroby rozrostowe krwi. Wyniki badań przedstawiono w tab. 1. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań rozpoznano zapalenie węzłów chłonnych szyjnych. Zastosowano 10-dniowe leczenie: cefuroksymem (w dawce 100 mg/kg m.c./dobę) oraz amikacyną (w dawce 15 mg/kg m.c./dobę), uzyskując poprawę stanu klinicznego pacjenta.

Kolejna hospitalizacja z powodu gorączki do 39°C występującej od 2 dni z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych, głównie w kącie żuchwy, nastąpiła 2 miesiące później. W badaniach dodatkowych stwierdzono wysokie wykładniki stanu zapalnego (CRP 13,4 mg/dl, OB 40 mm/h, leukocytoza 18,03 tys.). Wskaźniki funkcji nerek i wątroby były prawidłowe. Badanie ogólne moczu oraz posiew nie wykazywały cech zakażenia. Na podstawie wywiadu oraz całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie zespołu PFAPA. Podano prednizon w dawce 2 mg/kg m.c. doustnie, uzyskując poprawę stanu klinicznego, ustąpienie objawów i obniżenie wykładników stanu zapalnego. Pacjent został wypisany do domu z zaleceniem wykonania kontrolnego badania parametrów zapalnych za 4 dni oraz unikania kontaktu z innymi dziećmi, skupiskami ludzi i z osobami z infekcjami przez okres 1–2 miesięcy. Zalecono także odroczenie szczepień ochronnych o miesiąc. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu gorączki zalecono podanie prednizonu w dawce 2 mg/kg m.c. doustnie.

OMÓWIENIE

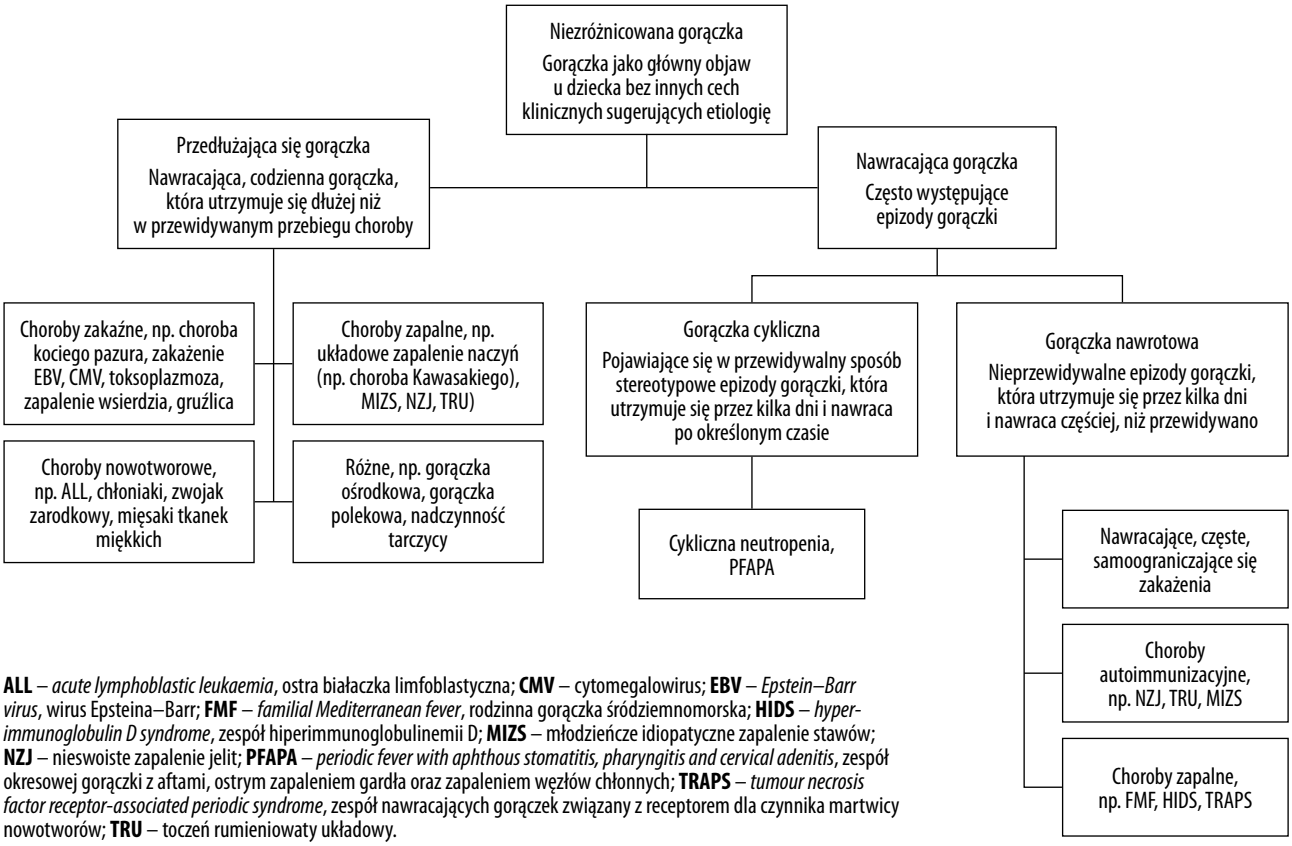
Zespół PFAPA należy do grupy chorób autozapalnych. Objawy tych chorób występują w okresie wczesnego dzieciństwa. Spowodowane są defektem genetycznym, prowadzącym do zaburzeń szlaków nieswoistej odpowiedzi immunologicznej.

Obecnie wiele badań wskazuje, że wywiad rodzinny w kierunku nawracającego zapalenia gardła i nawracających owrzodzeń aftowych może stanowić podstawę do rozpoznania zespołu PFAPA. W jednym z takich badań uczestniczyło 80 osób z potwierdzonym zespołem PFAPA oraz 80 osób z prawdopodobnym zespołem PFAPA. Badanych podzielono na grupy ze względu na występowanie charakterystycznych cech zespołu: nawracające epizody gorączki trwające od 2–7 dni, początek objawów w wieku poniżej 10. roku życia, epizody powtarzające się regularnie co 2–10 tygodni, co najmniej 6 epizodów w ciągu roku, występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła i/lub zapalenia węzłów chłonnych szyi, brak dolegliwości pomiędzy epizodami gorączki, brak zaburzeń wzrostu i rozwoju. Wykluczono cykliczną neutropenię i zespoły gorączki monogenowej. U pacjentów z prawdopodobnym zespołem PFAPA występowały wymienione objawy, jednak epizody gorączki nie pojawiały się w regularnych odstępach czasu lub nie towarzyszyły im aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie węzłów chłonnych szyi czy zapalenie gardła. Na podstawie tego badania wykazano, że 23% osób z zespołem PFAPA miało przynajmniej jednego krewnego z takim samym rozpoznaniem. Dodatkowo rodzice tych osób częściej chorowali z powodu nawracającego zapalenia gardła (36%) oraz nawracających aftowych zapaleń jamy ustnej (46%) w porównaniu z rodzicami osób z grupy kontrolnej (odpowiednio 16% i 28%). Wykazano również, że rodzeństwo osób z zespołem PFAPA cechuje się większym ryzykiem wystąpienia tego zespołu, nawracającego zapalenia gardła i nawracającego aftowego zapalenia jamy ustnej w porównaniu z rodzeństwem osób z grupy kontrolnej (odpowiednio 10%, 24%, 27%)[10]. W przypadku opisywanym przez autorów niniejszej pracy pacjent miał brata bliźniaka, u którego występowały podobne objawy. Dodatni wywiad rodzinny znacząco skrócił w tym wypadku proces diagnostyczno-terapeutyczny.

U pacjenta przedstawionego w niniejszym artykule przebieg choroby był typowy. Chłopiec miał 3,5 roku, występowały u niego nawracające epizody gorączki (maks. 39°C) trwające przez 2–7 dni, pojawiające się w równych odstępach czasu (co 3 tygodnie). Do objawów dodatkowych należały powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, podżuchwowych oraz ogólne osłabienie. W badaniach laboratoryjnych podczas epizodu gorączki obserwowano leukocytozę, a także charakterystyczny wzrost parametrów zapalnych: CRP i OB. Badania bakteriologiczne (posiewy krwi, wymazy z gardła i migdałków) dawały negatywne wyniki. Pomiędzy epizodami gorączki chłopiec nie odczuwał żadnych dolegliwości, jego rozwój i wzrost były prawidłowe.

W tracie hospitalizacji przeprowadzono u chłopca szeroką diagnostykę różnicową. Wykluczono zakażenie układu moczowego, posocznicę, zakażenia wirusowe (cytomegalowirus, ludzki wirus niedoboru odporności – *human immunodeficiency virus*, HIV), bakteryjne (*S. pyogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Bartonella*, *Borrelia*, szczepy: gronkowiec złocisty – *methicillin-resistant*

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0056



ALL – *acute lymphoblastic leukaemia*, ostra białaczka limfoblastyczna; **CMV** – cytomegalowirus; **EBV** – *Epstein–Barr virus*, wirus Epsteina–Barr; **FMF** – *familial Mediterranean fever*, rodzinna gorączka śródziemnomorska; **HIDS** – *hyper-immunoglobulin D syndrome*, zespół hiperimmunoglobulinemii D; **MIZS** – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; **NZJ** – nieswoiste zapalenie jelit; **PFAPA** – *periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*, zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych; **TRAPS** – *tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*, zespół nawracających gorączek związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów; **TRU** – toczeń rumieniowaty układowy.

Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w niezróżnicowanej gorączce u dzieci

Staphylococcus aureus, MRSA; szczepy bakteryjne zdolne do syntezy beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania – *extended spectrum beta-lactamases*, ESBL; enterokoki oporne na wankomycynę – *vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE; a także *Mycobacterium tuberculosis*), pierwotniakowe (toksoplazmoza), jak również choroby układowe tkanki łącznej.

W diagnostyce różnicowej gorączek nawrotowych należy też uwzględnić młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), gorączkę reumatyczną, chorobę Kawasakiego czy chorobę Behçeta, a także wykluczyć chorobę nowotworową. Istnieją prace wskazujące na rolę prokalcytoniny w różnicowaniu epizodu gorączkowego w przebiegu zespołu PFAPA od gorączki o etiologii infekcyjnej. Dostępne dane literaturowe sugerują podwyższenie stężenia tego wskaźnika stanu zapalnego w infekcjach[11–13].

Zespół PFAPA należy różnicować z innymi jednostkami chorobowymi z grup zespołu gorączek nawrotowych. Jedną z nich jest rodzinna gorączka śródziemnomorska (*familial Mediterranean fever*, FMF) – choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, cechująca się mutacją genu *MEFV*, kodującego białko pirynę. W jej przebiegu występują nieregularne, nawracające, krótkotrwałe (2–3-dniowe) epizody gorączki, a dodatkowo surowicze zapalenie otrzewnej i opłucnej, osutka skórna i zapalenie stawów. Choroba ta dotyczy głównie osób zamieszkujących rejon Morza Śródziemnego, co dodatkowo stanowi czynnik różnicujący ją z zespołem PFAPA. Nawrotowe gorączki, trwające zwykle 10–14 dni, występują też w zespole nawrotowej gorączki związanej z receptorem dla czynnika TNF (*tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*, TRAPS). Przyczyną tego zespołu jest mutacja genu receptora TNF-α zlokalizowanego na chromosomie 12.

Kolejna choroba autozapalna, z którą należy różnicować zespół PFAPA, to niedobór kinazy mewalonianowej (*mevalonate kinase deficiency*, MKD). Jest to rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Czas trwania epizodów gorączki, występowanie epizodów aftowego zapalenia jamy ustnej oraz powiększenie szyjnych węzłów chłonnych mogą być wspólnymi cechami dla obu jednostek chorobowych, jednak cechami odróżniającymi MKD od PFAPA są: ból brzucha, biegunka, wymioty, wysypka, bolesne węzły chłonne, splenomegalia, bóle mięśni i stawów[14].

Algorytm postępowania diagnostycznego w niezróżnicowanej gorączce u dzieci przedstawiono na ryc. 1.

Zalecanym leczeniem w zespole PFAPA są glikokortykosteroidy – np. prednizon w dawce 1–2 mg/kg m.c. Takie leczenie zostało zastosowane również w omawianym przypadku. Remisję gorączki zaobserwowano w ciągu 24 godzin po zastosowaniu prednizonu. Za równie skuteczny lek uważany jest betametazon w dawce 0,1–0,2 mg/kg m.c.[15]. Uzyskanie remisji w tak stosunkowo szybkim czasie pozwala na potwierdzenie rozpoznania zespołu PFAPA. Leki te nie

 DOI: 10.15557/PiMR.2022.0056

Immunochemia		
Cytomegalowirus	IgG	Ujemny
	IgM	Ujemny
Mycoplasma pneumoniae	IgG	Ujemny
	IgM	Ujemny
	IgA	Ujemny
Chlamydia pneumoniae	IgG	Ujemny
	IgM	Ujemny
	IgA	Ujemny
Gruźlica		Ujemny
Przeciwciała anty-HIV		Ujemny
Toksoplazmoza		Ujemny
Przeciwciała przeciw *Bartonella henselae*	IgG	Ujemny
	IgM	Ujemny
Przeciwciała przeciw *Bartonella quintana*	IgG	Ujemny
	IgM	Ujemny
Borrelia burgdorferi	IgG	Ujemny
	IgM	Ujemny
Autoagresja		
Przeciwciała przeciw proteinazie 3 (PR3) cytoplazmy granulocytów		Negatywny
Przeciwciała przeciw mieloperoksydazie (MPO) błony jądrowej neutrofili		Negatywny
Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), panel, surowica		Negatywny
Posiew		
Wymaz z odbytu rozszerzony (+ESBL, MRSA, VRE)		Nie wyhodowano
Streptococcus pyogenes		Nie wyhodowano
Krew		Nie wyhodowano
Kał w kierunku *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*		Nie wyhodowano
Proteinogram		**Norma**
Białko całkowite	6,9 g/dl	6,0–8,0
Albuminy	3,3 g/dl	3,1–5,2 g/dl
Alfa1-globuliny	0,3 g/dl	0,1–0,2 g/dl
Alfa2-globuliny	1,5 g/dl	0,6–1,2 g/dl
Beta1-globuliny	0,6 g/dl	0,4–0,8 g/dl
Beta2-globuliny	0,4 g/dl	0,2–0,5 g/dl
Gamma-globuliny	0,8 g/dl	0,6–1,6 g/dl
Wskaźnik albumina/globulina	0,9	

ANA – *antinuclear antibodies*, przeciwciała przeciwjądrowe; **ESBL** – *extended spectrum beta-lactamases*, szczepy bakteryjne zdolne do syntezy beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania; **HIV** – *human immunodeficiency virus*, ludzki wirus niedoboru odporności; **IgA, IgG, IgM** – immunoglobuliny klas A, G, M; **MRSA** – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, gronkowiec złocisty; **VRE** – *vancomycin-resistant Enterococcus*, enterokoki oporne na wankomycynę.

Tab. 1. Wyniki badań prezentowanego przypadku pacjenta

zapobiegają jednak nawrotom gorączki i dodatkowo mogą wywoływać działania niepożądane, głównie wymioty, zmiany zachowania i zaburzenia snu u dzieci[7].

Butbul Aviel i wsp. opublikowali wyniki badań stosowania kolchicyny u pacjentów z PFAPA[16]. U dzieci przyjmujących kolchicynę w dawkach 0,5 mg (<5. roku życia), 1 mg (5.–10. roku życia) i 1,5 mg (>10. roku) występowała mniejsza liczba epizodów gorączki niż u dzieci nieleczonych kolchicyną.

Pojawiają się także prace wskazujące na skuteczność inhibitora receptora dla IL-1 (anakinry)[14,17]. Jednak ze względu na samoograniczający się charakter choroby u dzieci leki z tej grupy powinny być zarezerwowane dla ściśle wybranych pacjentów (zwłaszcza dorosłych).

Najbardziej skutecznym leczeniem okazuje się stosowanie glikokortykosteroidów. Leki te szybko łagodzą objawy zespołu, choć nie zapobiegają nawrotowi choroby i mogą skrócić okres pomiędzy gorączkami (stosowane w początkowej fazie choroby). Inną opcją terapeutyczną jest chirurgiczne całkowite usunięcie migdałków podniebiennych, czyli tonsillektomia. Brak jest jednoznacznych danych wskazujących na zasadność wykonywania tego zabiegu rutynowo. Jego efektywność jest wysoka, sięgająca nawet 92%[18]. Jednak z uwagi na powikłania po tonsillektomii, takie jak np. krwawienia, oraz możliwość samoistnej remisji choroby z wiekiem dziecka decyzję o leczeniu chirurgicznym zespołu PFAPA podejmuje się indywidualnie u każdego pacjenta. U części pacjentów pomimo wykonanej

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0056

tonsillektomii zdarza się nawrót objawów zespołu. W takiej sytuacji należy poszerzyć diagnostykę różnicową w kierunku chorób autozapalnych uwarunkowanych genetycznie.

PODSUMOWANIE

Dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe dziecka stanowi podstawę rozpoznania zespołu PFAPA. Objawy kliniczne w zespole PFAPA oraz ich nasilenie mają swój indywidualny charakter, co warunkuje konieczność ewentualnego powtarzania badań diagnostycznych. Trafnie ustalone rozpoznanie pozwala uniknąć antybiotykoterapii.

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. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S et al.: Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. Pediatr Rheumatol Online J 2018; 16: 60.
2. Batu ED: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int 2019; 39: 957–970.
3. Perko D, Debeljak M, Toplak N et al.: Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. Mediators Inflamm 2015; 2015: 293417.
4. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: a review of the pathogenesis. Curr Rheumatol Rep 2016; 18: 18.
5. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N et al.: Clinical featured and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. Int J Rheum Dis 2019; 22: 1489–1497.
6. Yamazaki T, Hokibara S, Shigemura T et al.: Markedly elevated CD64 expressions on neutrophils and monocytes are useful for diagnosis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome during flares. Clin Rheumatol 2014; 33: 677–683.
7. Renko M, Lantto U, Tapiainen T: Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. Acta Paediatr 2019; 108: 1385–1392.
8. Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B: Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 121: 55–57.
9. Rico Rodes A, Sabrido Bermudez G, Llombart Vidal A et al.: Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome and vitamin D: a possible treatment option? Reumatol Clín 2016; 12: 363–364.
10. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T et al.: Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. Pediatrics 2016; 138: e20154572.
11. Kraszewska-Głomba Z, 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.
12. 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.
13. Førsvoll J, Kristoffersen E, Øymar K: Is there a role for procalcitonin in the evaluation of children with PFAPA syndrome? Ann Pediatr Rheumatol 2012; 1: 171–175.
14. Soylu A, Yıldız G, Torun Bayram M et al.: IL-1β blockade in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: case-based review. Rheumatol Int 2021; 41: 183–188.
15. Gaggiano C, Rigante D, Sota J et al.: Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. Clin Rheumatol 2019; 38: 11–17.
16. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R et al.: Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Semin Arthritis Rheum 2016; 45: 471–474.
17. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A et al.: Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Sci Rep 2015; 5: 10200.
18. Batu ED, Batu HB: Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. Rheumatol Int 2019; 39: 1099–1105.