

Zespół PFAPA - wspólne wyzwanie dla pediatry, immunologa i laryngologa

PFAPA syndrome common challenge for the pediatrician, immunologist, and otolaryngologist

Beata Wolska-Kuśnierz¹, Bożena Mikołuc², Radosław Motkowski², Ewa Bernatowska¹

¹ Klinika Immunologii, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa

² Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny, Białystok

STRESZCZENIE

Celem pracy było przedstawienie praktycznych zagadnień klinicznych dotyczących zespołu PFAPA (zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła, limfadenopatii szyjnej) - choroby autozapalnej o nieustalonym patomechanizmie i podłożu genetycznym. Znajomość zagadnienia wśród lekarzy zarówno podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalistów z zakresu immunologii, reumatologii, laryngologii i stomatologii jest istotna, gdyż umożliwia wczesne przeprowadzenie diagnostyki różnicowej i prawidłowego leczenia. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę na temat zespołu oraz propozycje kolejnych kroków diagnostyczno-terapeutycznych. *Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2013 ■ T. 10 ■ 794-800

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ZESPÓŁ PFAPA ■ AUTOZAPALENIE ■ TONSILLEKTOMIA

ABSTRACT

The aim of this study was to provide practical clinical aspects of PFAPA syndrome (periodic fever syndrome, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) - autoinflammatory disease of unknown pathogenesis and genetic background. Knowledge of the syndrome among physicians, both primary care and specialists in the field of immunology, rheumatology, ENT and dentistry is very important because early detection is the basis of the correct differential diagnosis and treatment. The article presents the current knowledge about PFAPA and the proposals for steps in diagnostic and therapeutic decisions.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2013 ■ T. 10 ■ 794-800

KEY WORDS: ■ PFAPA SYNDROME ■ AUTOINFLAMMATION ■ TONSILLECTOMY

Czy szczególną uwagę w gabinecie lekarskim pediatry, lekarza rodzinnego lub laryngologa zwróci 3-letni pacjent z wywiadem 3-dniowej gorączki powyżej 39°C, bez innych objawów klinicznych, ze stwierdzonym w badaniu przedmiotowym znacznym powiększeniem i zaczerwienieniem migdałków i z obecnością na nich licznych białych nalotów do kilku milimetrów (Rycina 1)?

W takich przypadkach lekarz najczęściej rozpoznaje zapalenie migdałków lub anginę i zaleca empiryczną antybiotykoterapię. Zwykle, przed włączeniem antybiotyku, nie wykonuje żadnych badań: parametrów ostrej fazy procesu zapalenia, szybkiego testu w kierunku paciorkowcowego zapalenia gardła (strep-A testu), posiewu bakteriologicznego z migdałków lub gardła. Taki scenariusz wizyty jest częsty, szczególnie w tzw. sezonie infekcyjnym, kiedy ograniczony czas wizyty uniemożliwia zebranie pełnego wywiadu chorobowego dziecka, dotyczącego wcześniejszych zachorowań i problemów



GŁÓWNE TEZY

1. W ostatnich latach istotnie zwiększa się znajomość oraz rozpoznawalność zespołów autozapalnych
2. W populacji dziecięcej najczęściej rozpoznawanym schorzeniem autozapalnym jest zespół PFAPA
3. W artykule przedstawiono propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zespole PFAPA

zdrowotnych. W powyższym przypadku z wnikliwego wywiadu uzyskalibyśmy informację, że dziecko choruje na anginę już trzeci raz w ciągu ostatnich 4 miesięcy, w 2 roku życia wielokrotnie stosowano empiryczną antybiotykoterapię z powodu wysokiej gorączki i zapalenia gardła, czasami występowały również afte w jamie ustnej. Powyższy wywiad skłoniłby być może do innego spojrzenia na kolejny epizod "infekcji", do szczegółowego przeanalizowania dotychczasowych chorób, dokładnego ustalenia ich częstości, zlecenia badań dodatkowych czy skierowania pacjenta do diagnostyki układu odporności. Nasuwają się pytania: czy jest to możliwe, aby



RYC. 1 Zmiany na migdałkach podniebiennych w trakcie nawrotu objawów zespołu PFAPA

u chłopca co kilka tygodni od około 1,5 roku występowały infekcyjne zapalenia gardła/anginy? dlaczego nie ma innych współistniejących objawów, takich jak katar czy kaszel? dlaczego, chorując co miesiąc, dziecko nie ma przerostu migdałków podniebiennych? czy jego układ odporności jest na pewno sprawny? W toku dalszej zaplanowanej już obserwacji i diagnostyki okazało się, że stany gorączkowe i zapalenia gardła u pacjenta ustępują samoistnie po kilku dniach, bez stosowania antybiotykoterapii. Stwierdzane podwyższone wykładniki stanu zapalnego, tj. leukocytoza z przesunięciem w lewo, wysokie białko C-reaktywne (CRP), OB ulegały całkowitej normalizacji w okresie między nawrotami gorączki, i co istotne, wyniki posiewów, jak również szybkich testów do wykrywania paciorkowca typu A (*Streptococcus pyogenes*) były za każdym razem ujemne. Dziecko prawidłowo się rozwija i w opinii rodziców nie ma skłonności do częstych infekcji. Ostatecznie u pacjenta rozpoznano zespół PFAPA i po wykonanej tonsillektomii uzyskano całkowite ustąpienie objawów klinicznych.

Co to jest zespół PFAPA?

PFAPA to zespół objawów opisany po raz pierwszy przez Marshalla w 1987 roku. Nazwa wywodzi się od pierwszych liter głównych objawów klinicznych: Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła, limfadenopatii szyjnej). Pomimo upływu ponad 25 lat, wiedza na temat patogenезy zespołu pozosta-



RYC. 1 Zmiany na języku w trakcie nawrotu objawów zespołu PFAPA

je nadal bardzo ograniczona. Aktualnie zaliczamy PFAPA do grupy tzw. chorób autozapalnych. Pojęcie autozapalenia zaproponowane przez Kastnera w 1999 roku obejmuje uwarunkowane genetycznie zaburzenia funkcji wrodzonego układu odporności, manifestujące się nawracającymi stanami gorączkowymi z różnym spektrum objawów towarzyszących¹. Jest to nowa grupa chorób, o których wiedza dynamicznie rozwija się w ostatnim dziesięcioleciu i obejmuje już kilkanaście jednostek chorobowych, których liczba co roku systematycznie się powiększa. Zespół PFAPA nie ma ustalonego podłoża genetycznego, może występować sporadycznie, ale dość często wywiad rodzinny pacjentów wskazuje na możliwość predyspozycji genetycznej, być może o charakterze wielogenowym². Chociaż wiedza na temat patomechanizmów PFAPA jest ciągle ograniczona, badania wskazują na zaburzone funkcjonowanie wrodzonego układu odporności. Podobnie, jak w innych zespołach autozapalnych, podkreślana jest rola nadmiernej aktywacji inflamasomów i wydzielania interleukiny-1 w trakcie epizodów gorączki. W trakcie nawrotów obserwuje się zwiększone stężenie w surowicy kaspazy-1, interleukiny-6, IP-10 oraz antagonisty receptora dla interleukiny 1 (IL1Ra), bez istotnego wzrostu TNF α i MCP-1. Monocyty izolowane od pacjentów w czasie rzutu gorączki, po stymulacji LPS (lipopolisacharydy), wydzielają większe ilości IL-1 β , w porównaniu z komórkami pobranymi w okresie bezobjawowym oraz od osób zdrowych³⁻⁵. Nawrotom gorączki towarzyszy wzrost liczby neutrofilów i monocytów oraz ob-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu PFAPA (Zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła, limfadenopatii szyjnej):

- cyklicznie występująca gorączka (co najmniej 6 epizodów gorączki powyżej 38,9°C i/lub nawracające gorączki obserwowane przez co najmniej 1 rok)
- czas trwania gorączek poniżej 10 dni
- regularne przerwy pomiędzy nawrotami (2-8 tygodni)
- początek objawów przed 5 rokiem życia
- brak objawów infekcji górnych dróg oddechowych
- **i przynajmniej 1 z n/w objawów:**
 - aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
 - powiększenie węzłów chłonnych szyjnych
 - zapalenie błony śluzowej gardła (bez cech infekcji górnych dróg oddechowych)
- oraz**
 - wykluczenie cyklicznej neutropenii
 - brak cech zapalenia stawów oraz brak wysypek w okresie gorączki
 - brak objawów klinicznych w okresie bezgorączkowym
 - prawidłowy rozwój dziecka

niżenie liczby eozynofiliów i limfocytów. Prawdopodobnie nieznane czynniki środowiskowe stanowią mechanizm spustowy dla uruchomienia nadmiernej reakcji zapalnej z aktywacją komplementu oraz interleukin IL-1 β /IL-18, z indukcją odpowiedzi Th1, a następnie wyhamowaniem aktywowanych limfocytów T w tkankach obwodowych.

Typowo epizody PFAPA pojawiają się najczęściej pomiędzy 2 a 5 r.ż. Choroba trwa wiele lat, ale zwykle ulega samoistnej remisji w drugiej dekadzie życia. Z przeprowadzonej przez Wurstera i wsp. analizy 105 pacjentów z zespołem PFAPA wynika, że zespół ten z większą częstością występuje u chłopców (68%), początek objawów obserwowany jest pomiędzy 3 miesiącem życia a 12 r.ż., czas trwania gorączki wynosi od 2 do 7 dni, a okres pomiędzy gorączkami 14-50 dni^{6,7}. U większości pacjentów nawroty są bardzo regularne, np. co 3-4 tygodnie, czasami obserwuje się ich mniejszą częstość w okresie letnim³. U około 15 % pacjentów nawroty mogą zdarzać się również w życiu dorosłym⁸. Zwykle z upływem lat okresy pomiędzy nawrotami wydłużają się. Częstość występowania choroby nie jest znana, a rozpoznawalność zespołu w ostatnim dziesięcioleciu dynamicznie wzrasta, wraz z coraz większą znajomością tego zespołu wśród lekarzy.

Jest to niewątpliwie najczęstszy zespół nawrotowych gorączek, którego przyczyną nie jest infekcja. PFAPA pozostaje dużym wyzwaniem dla lekarzy klinicyistów. Trudności sprawia wczesne rozpoznanie zespołu, ponieważ brak jest jednoznacznych objawów klinicznych i badań laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie. Diagnoza opiera się na wnikliwej analizie klinicznej, spełnieniu kryteriów klinicznych rozpoznania oraz wykluczeniu innych przyczyn obserwowanych objawów⁹ (**Tabela 1**).

Przy podejrzeniu zespołu PFAPA proponujemy 5 etapów diagnostyczno-terapeutycznych o akronimie PFAPA (**Tabela 2**).

ETAP 1 "P":

Przeanalizować dotychczasowy wywiad chorobowy pacjenta, uwzględniając kryteria Marshalla i Edwardsa i poddać krytycznej ocenie dotychczasowe rozpoznania

Pierwszym krokiem do ustalenia rozpoznania jest zwrócenie uwagi na nawrotowość i regularność obserwowanych objawów, tzn. stanów gorączkowych z towarzyszącymi cechami zapalenia migdałków i/lub aft w jamie ustnej oraz powiększonych węzłów chłonnych. W tym celu konieczne jest prowadzenie przez rodziców dzienniczka obserwacji, w którym

Tabela 2. Etapy diagnostyczno-terapeutyczne o akronimie PFAPA u pacjentów z podejrzeniem zespołu PFAPA

Periodic	P	Przeanalizować dotychczasowy wywiad chorobowy pacjenta, uwzględniając kryteria Marshalla i Edwardsa oraz poddać krytycznej ocenie dotychczasowe rozpoznania
Fever	F	Farmakoterapię ograniczyć do niezbędnego minimum i obserwować przebieg kolejnych nawrotów
Apthous stomatitis	A	Analiza przebiegu kolejnych epizodów z uwzględnieniem podstawowych badań laboratoryjnych.
Pharyngitis	P	Próba diagnostyczno-terapeutyczna podawania jednorazowej dawki steroidów w okresie nawrotów
Adenitis	A	Adenotonsillektomia lub tonsillektomia

będą odnotowywane daty występowania gorączki i objawów towarzyszących. Taki sposób prowadzenia obserwacji jest niezwykle pomocny, gdyż pozwala obiektywnie ustalić częstość i czas trwania nawrotów gorączki. Ponadto wnikliwa analiza dotychczasowej dokumentacji medycznej dziecka umożliwi weryfikację stawianych rozpoznań. W przypadku stanów gorączkowych o nieustalonej przyczynie najczęściej są to: gorączka trzypdniowa, zakażenia układu moczowego, mononukleozę, zapalenia płuc, podejrzenia sepsy lub zespołu uogólnionej reakcji zapalnej bez ustalonej przyczyny czy choroby Kawasaki, co nie zawsze znajduje potwierdzenie w stanie klinicznym dziecka i badaniach dodatkowych. W przebiegu zespołu PFAPA stany gorączkowe pojawiają się nagle, w pełni zdrowia dziecka i tylko u niektórych pacjentów zdarzają się niespecyficzne objawy prodromalne: zmiana zachowania, rozdrażnienie, gorszy apetyt, osłabienie, ból głowy, brzucha, stawów, wysypki, wymioty lub biegunka. Temperatura ciała w zespole PFAPA z reguły przekracza 39°C, utrzymuje się 3-7 dni, najczęściej 3-4, często słabo reaguje na podawane leki przeciwgorączkowe i ustępuje samoistnie. Typowo, wraz z gorączką, pojawia się powiększenie węzłów chłonnych szyi i migdałków, które są zaczerwienione z wysiękami zapalnymi o różnej morfologii (**Rycina 1**). Ich wygląd może sugerować zarówno infekcję wirusową m.in. mononukleozę zakaźną, jak i bakteryjną, w tym paciorkowcową. Czasami w jamie ustnej pojawiają się afty różnej wielkości od łebka szpilki do kilku milimetrów lub nalot na języku (**Rycina 2**). Wraz z ustępowaniem gorączki zaskakująco szybko zanikają cechy zapalenia migdałków, a ich wielkość szybko wraca do normy. Czasem nawrotom towarzyszą inne niespecyficzne objawy, jak bóle głowy, brzucha, rzadziej wymioty lub luźniejsze stolce. Występowanie innych objawów towarzyszących, np. zmian skórnych, obrzęku czy bólów stawów nie jest typowe dla zespołu PFAPA i powinno skłaniać do poszerzenia diagnostyki różnicowej. Badania laboratoryjne w czasie nawrotu gorączki wskazują na uogólniony proces zapalny: leukocytoza może być w normie lub znacznie podwyższona, w rozmazie obserwuje się przesunięcie w lewo, często z obecnością kilku czy kilkunastu procent form pałeczkowatych, CRP i OB są podwyższone. Pomocnym badaniem jest stężenie prokalcitoniny, które z reguły mieści się w granicach normy, chociaż czasami może być również nieznacznie podwyższone. Po ustąpieniu objawów, do czasu kolejnego nawrotu pacjenci nie prezentują żadnych niepokojących objawów. Rozwój dziecka przebiega prawidłowo, a powyższe badania laboratoryjne ulegają całkowitej normalizacji. U niektórych pacjentów pomiędzy nawrotami obserwuje się nadpłytkowość, zwykle nieprzekraczającą 400-500 K/uł.

W badaniu przedmiotowym nie stwierdza się odchylenia od stanu prawidłowego, a migdałki podniebienne są zwykle nieprzerośnięte, pomimo ciągłych nawrotów stanu zapalnego. Pacjenci często są konsultowani przez laryngologów, którzy nie widzą "laryngologicznych" wskazań do zabiegu tonsillektomii. Aktualnie brak jest dowodów na występowanie jakichkolwiek przewlekłych uszkodzeń narządowych, czy rozwoju amyloidozy w przebiegu zespołu PFAPA.

ETAP 2 "F": Farmakoterapię ograniczyć do niezbędnego minimum i obserwować przebieg kolejnych nawrotów

Drugim, często najtrudniejszym, krokiem w procesie diagnostycznym jest próba wykazania samoistnego ustępowania nawrotów gorączki bez leczenia antybiotykiem. Biorąc pod uwagę, niepokój rodziców związany z wysoką gorączką dziecka oraz wysokie wykładniki stanu zapalnego w badaniach laboratoryjnych, nie jest łatwo odstąpić od antybiotykoterapii i prowadzić jedynie leczenie objawowe i pilną obserwację dziecka. Dość często lęk rodziców o dziecko jest tak silny, że obserwacja dziecka odbywa się w szpitalu, co w praktyce jest dobrym rozwiązaniem. Pacjent pozostaje pod stałym nadzorem lekarskim, można wykonać niezbędne badania dodatkowe, w tym m.in. opracowanie septyczne (posiewy krwi, moczu, wymazy z migdałków). Kolejne nawroty zespołu PFAPA leczone objawowo mają zwykle bardzo podobny, lub nawet łagodniejszy, przebieg, jak wówczas, gdy zastosowane były antybiotyki. Należy również wyjaśnić rodzicom, że przy poprzednich epizodach ustąpienie objawów w 2 czy 3 dobie stosowania antybiotyku wynikało z naturalnego przebiegu choroby, a niekoniecznie było "zasługą" antybiotyku. Równocześnie z obserwacją naturalnego przebiegu nawrotów wskazane jest uzupełnienie badań diagnostycznych. Przy pierwszych epizodach gorączek praktycznie niemożliwe jest ukierunkowanie diagnostyki na zespoły autozapalne. Stosujemy wówczas rutynową diagnostykę w poszukiwaniu lokalizacji i etiologii infekcji, obejmującą badania laboratoryjne, bakteriologiczne i obrazowe. Dopiero przy stwierdzeniu cykliczności objawów, powyżej 6-8 nawrotów gorączki w ciągu 6-12 miesięcy, rozważamy w diagnostyce różnicowej zespoły gorączek nawrotowych, w tym zespół PFAPA.

ETAP 3 "A": Analiza przebiegu kolejnych epizodów z uwzględnieniem podstawowych badań laboratoryjnych.

Jednoznaczne rozróżnienie na podstawie objawów klinicznych zespołu PFAPA od innych zespołów autozapalnych i potwierdzenie rozpoznania PFAPA

jest problematyczne. Dlatego w razie jakichkolwiek wątpliwości pacjenci powinni być kierowani do immunologa lub reumatologa, mającego doświadczenie i zaplecze laboratoryjne do wykonania pełnej diagnostyki w kierunku wrodzonych zespołów autozapalnych lub wykluczenia procesu autoimmunizacyjnego i nowotworzenia. Przy spełnieniu kryteriów klinicznych zespołu PFAPA i przeprowadzaniu stosownych badań dodatkowych, obserwacja może być prowadzona przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Jeśli wystąpią objawy nawrotu gorączki, konieczne jest wykonanie podstawowych badań (co najmniej przy dwóch nawrotach): morfologii z rozmazem mikroskopowym w ciągu pierwszych 48 godzin, zwracając uwagę na bezwzględną liczbę neutrofilów oraz wykładników stanu zapalnego: OB i CRP. Wielokrotne, zaplanowane w czasie badania liczby neutrofilów pozwala wykluczyć cykliczną neutropenię, która może przebiegać również w postaci regularnie nawracających stanów gorączkowych, którym często towarzyszą zmiany w jamie ustnej lub na migdałkach. Klasyczny schemat badania w kierunku cyklicznej neutropenii, polegający na pobieraniu morfologii krwi 3 x w tygodniu przez 6 tygodni jest niezwykle trudny do zrealizowania, w szczególności u najmłodszych pacjentów. Niezbędne jest również udokumentowanie całkowitej normalizacji wykładników stanu zapalnego w okresie zdrowia, bowiem ich utrzymywanie się powyżej normy powinno skłonić do weryfikacji rozpoznania. Należy wykluczyć zakażenia układu moczowego, wykonując co najmniej przy dwóch nawrotach, badania ogólne moczu i posiewy moczu. U każdego pacjenta wykonywane jest badanie stomatologiczne i ewentualne leczenie ubytków próchnicznych, mogących stanowić źródła wysiewu bakterii. Rutynowo wykonywane jest badanie echokardiograficzne serca, celem wykluczenia wrodzonych wad predysponujących do infekcyjnego zapalenia wsierdza. Inne badania i konsultacje wykonywane są w zależności od przebiegu choroby u danego pacjenta. Aktualnie brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia rozpoznania zespołu PFAPA w badaniach laboratoryjnych. W przypadku wątpliwości co do spełnienia kryteriów rozpoznania, pacjenci powinni mieć wykonywane badania genetyczne w kierunku uwarunkowanych monogenowo chorób autozapalnych (FMF, TRAPS, CAPS, MKD), których przebieg może czasami być nie do odróżnienia od zespołu PFAPA.

ETAP 4 "P":

Próba diagnostyczno-terapeutyczna podawania jednorazowej dawki steroidów w okresie nawrotów.

Jednorazowa dawka steroidów u większości pacjentów (ponad 80%) znacznie skraca i łagodzi ob-

jawy nawrotów zespołu PFAPA, ale nie zapobiega kolejnym epizodom. Zalecane jest podanie prednizonu w dawce 1 mg /kg w momencie pojawiania się kolejnego nawrotu gorączki. Efekt jest zwykle niemal natychmiastowy, u części pacjentów dalsze objawy nawrotu w ogóle nie ujawniają się, a u innych mają znacznie krótszy i łagodniejszy przebieg. U niektórych chorych podawanie prednizonu może wpłynąć na skrócenie okresów bezobjawowych, np. z 4-5 tygodni do 2-3 tygodni. Obserwacja minimum trzy - czteromiesięczna, z uwzględnieniem co najmniej kilku nawrotów przerywanych podaniem prednizonu, pozwala obiektywnie ocenić, czy leczenie jest korzystne dla pacjenta. U niektórych chorych nawet częstsze występowanie epizodów, ale trwających tylko 1-2 dni jest o wiele mniej uciążliwe niż nawroty rzadsze, ale trwające 5-6 dni z rozwinięciem objawów towarzyszących. Ponieważ w zespole PFAPA odpowiedź na prednizon jest bardzo dobra, podjęcie próby leczenia stanowi nie tylko opcję terapeutyczną, ale jest również etapem diagnostycznym. W pojedynczym doniesieniu o próbie stosowania krótko działającego blokera receptora dla interleukiny-1 (anakinry) u 5 pacjentów w trakcie jednego nawrotu zespołu PFAPA wykazano szybsze ustępowanie autozapalenia⁴. Nie są to jednak wystarczające dane, aby uzasadnić stosowanie brokerów Il-1 jako alternatywnej metody leczenia nawrotów.

ETAP 5: "A":

Adenotonsillektomia lub tonsillektomia

Dostępne w literaturze dane i obserwacje kliniczne dotyczące leczenia zespołu PFAPA jednoznacznie potwierdzają, że stosowanie antybiotyków jest nieskuteczne i nieuzasadnione. Również typowe leki przeciwgorączkowe (paracetamol), jak i niesteroidowe leki przeciwzapalne nie powodują skrócenia trwania gorączki. Jedynie podanie steroidów łagodzi objawy tego zespołu, ale nie zapobiega kolejnym nawrotom. Efektywnym rozwiązaniem terapeutycznym jest tonsillektomia, czyli całkowite usunięcie migdałków podniebiennych, która w około 64-100% przypadków powoduje pełną remisję objawów PFAPA^{10,11}. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących zasadności jednoczesnego usuwania migdałka gardłowego. Z obserwacji wynika, że nie jest to konieczne do uzyskania remisji objawów, dlatego decyzję podejmuje się indywidualnie u każdego pacjenta. Jeśli migdałek gardłowy jest przerośnięty, to zaleca się jego usunięcie. U części pacjentów, pomimo wykonanego zabiegu tonsillektomii, nawroty zespołu nadal występują. U takich chorych wskazana jest wówczas ponowna diagnostyka różnicowa w kierunku uwarunkowanych genetycznie chorób autozapalnych. Pacjen-

ci u których nie wykonano zabiegu tonsillektomii w większości uzyskują samoistną remisję objawów, ale czas ich trwania może wynosić wiele lat, średnio objawy ustępują około 9-10 r.ż.

Podsumowanie

Lekarze "uzbrojeni" w wyrafinowane narzędzia diagnostyczne, jakimi dysponuje współczesna medycyna, często pomniejszają znaczenie wnikliwie przeprowadzonego badania podmiotowego i przedmiotowego. Zespół PFAPA jest doskonałym przykładem, że starannie zebrany wywiad chorobowy pacjenta i wielokrotne, sumiennie przeprowadzane badanie fizykalne dziecka stanowią nadal podstawę rozpoznania wielu chorób. Wysłunięcie podejrzenia zespołu PFAPA wymaga dużej wnikliwości i cierpliwości zarówno ze strony lekarza, jak również opiekunów dziecka. Dobra współpraca z rodzicami jest niezbędna, dlatego konieczne jest dokładne wyjaśnienie planu postępowania z dzieckiem z uwzględnieniem poszczególnych etapów diagnostycznych oraz możliwości terapeutycznych. Objawy kliniczne w zespole PFAPA oraz ich nasilenie mają swój indywidualny przebieg zależny również od wieku dziecka, co warunkuje konieczność ewentualnego powtarzania badań diagnostycznych. Należy z jednej strony uspokoić rodziców, zaniepokojonych stanem zdrowia dziecka w okresach gorączek, z drugiej zaś przestrzec ich przed bagatelizowaniem każdej kolejnej gorączki, szczególnie gdy będzie miała inny przebieg lub będą towarzyszyły jej objawy inne niż dotychczas. Dzieci z zespołem PFAPA, tak samo jak inne, mogą mieć zakażenia bakteryjne lub wirusowe. W niektórych przypadkach w toku obserwacji dziecka następuje weryfikacja rozpoznania zespołu PFAPA i jest stawiane rozpoznanie alternatywne (np. zespół Behceta, porfiria, rodzinna gorączka śródziemnomorska, nieswoiste zapalenie jelit, chłoniak). Zespoły autozapalne są coraz częściej rozpoznawane, ale pomimo to znajomość zagadnienia jest nadal niewystarczająca wśród lekarzy różnych specjalności.

Dotychczasowe doniesienia w piśmiennictwie krajowym są nieliczne, obejmują prace poglądowe, propozycje standardów diagnostycznych i terapeutycznych oraz przedstawione przez Szenborna i wsp. doniesienia z opisem przypadków zespołu PFAPA^{12,13,14,15}. W Klinice Immunologii IPCZD diagnostyka zespołów autozapalnych, w tym zespołu PFAPA, prowadzona jest od 1997 r. Do połowy 2013 r. zarejestrowaliśmy 215 pacjentów skierowanych z podejrzeniem zespołu gorączek nawrotowych. W ciągu ostatnich kilku lat obserwowany jest bardzo dynamiczny wzrost liczby rozpoznawanych przypadków zespołu PFAPA oraz pacjentów kierowanych z takim podejrzeniem do diagnostyki,



DO ZAPAMIĘTANIA

1. Zespoły gorączek nawrotowych, w tym zespół PFAPA, można rozważać w diagnostyce różnicowej stanów gorączkowych z cechami zapalenia migdałków i/lub jamy ustnej, dopiero przy stwierdzeniu cykliczności objawów, czyli powyżej 6-8 nawrotów gorączki w ciągu 6-12 miesięcy.
2. Epizody PFAPA występują najczęściej pomiędzy 2 a 5 rokiem życia, częściej u chłopców niż dziewczynek. Zwykle PFAPA ulega samoistnej remisji w drugiej dekadzie życia.
3. Stosowanie antybiotyków w zespole PFAPA jest nieskuteczne i nieuzasadnione, natomiast leki przeciwgorączkowe i niesterydowe leki przeciwzapalne nie powodują skrócenia czasu trwania gorączki.
4. Objawy zespołu PFAPA łagodzą podanie steroidów, ale nie zapobiega kolejnym nawrotom. Tonsillektomia w około 64-100% przypadków powoduje pełną remisję objawów PFAPA

nawet do 8-10 miesięcznie. Spośród kierowanych pacjentów ostatecznie rozpoznanie zespołu PFAPA postawiono u 125 dzieci, wrodzone zespoły autozapalne z udokumentowanym defektem genetycznym wykazano u 18 chorych: rodzinną gorączkę śródziemnomorską (FMF) u 5, zespół TRAPS u 5, CAPS tzw. kriopirynopatię u 5, niedobór kinazy mewalonowej u 3 chorych. Pozostali pacjenci pozostają są w trakcie diagnostyki i obserwacji lub mieli stwierdzone inne przyczyny nawracających stanów gorączkowych. Do zabiegu tonsillektomii lub adenotonsillektomii zakwalifikowano kilkunastu pacjentów. Ocena skuteczności wykonanych zabiegów usunięcia migdałków w długofalowej obserwacji u pacjentów z zespołem PFAPA jest przedmiotem prowadzonego w naszym ośrodku badania i będzie tematem osobnej publikacji. Pomimo nieoszacowanych jeszcze danych co do rzeczywistej częstości występowania zespołu, wydaje się, że nie jest to schorzenie bardzo częste. Należy pamiętać, że najczęstszym powodem stanów gorączkowych u najmłodszych dzieci pozostają infekcje, które u ogólnie zdrowych dzieci mogą występować kilka razy w roku, szczególnie zaś u tych dzieci, które uczęszczają do żłobka czy przedszkola. Podejrzenie choroby autozapalnej, w tym zespołu PFAPA, nie może być więc stawiane zbyt pochopnie, ale dopiero po uważnej analizie przebiegu chorób u dziecka. ■

dr n. med. Beata Wolska-Kuśnier

✉ Klinika Immunologii
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

bwolska@interia.pl

Autorstwo manuskryptu:**Beata Wolska-Kuśnierz** - napisanie artykułu,**Bożena Mikołuc** - napisanie artykułu,**Radosław Motkowski** - nadzór nad ostateczną wersją artykułu,**Ewa Bernatowska** - nadzór nad ostateczną wersją artykułu,**PIŚMIENNICTWO**

- ¹ McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J i wsp. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
- ² Masters S, Simon A, Aksentijevich I i wsp. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-668.
- ³ Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A i wsp. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1635-43.
- ⁴ Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P i wsp. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:7148-53.
- ⁵ Brown K, Wekell P, Osla V. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr*. 2010;10: 65.
- ⁶ Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM i wsp. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:958-64.
- ⁷ Førsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr*. 2013;102:187-92.
- ⁸ Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M i wsp. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:593
- ⁹ Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR i wsp. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15-21.
- ¹⁰ Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138:902-6.
- ¹¹ Kyvsgaard N, Mikkelsen T, Korsholm J i wsp. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J*. 2012;59:A4452.
- ¹² Szenborn L, Czerniak T. Zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła oraz limfadenopatii szyjnej (PFAPA) u dzieci - doświadczenia własne. *Pediatr. Pol*. 2006;81:668-673.
- ¹³ Korczowski B, Radwańska M. Zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła oraz limfadenopatii szyjnej. *Przegląd Pediatryczny* 2008; 38:61-63
- ¹⁴ Wolska-Kuśnierz B, Mikołuc B, Pietrucha B i wsp. Proponowany standard postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu zespołu gorączek nawrotowych. *Stand. Med*. 2009;2: 211-220.
- ¹⁵ Szenborn L. Komentarz do artykułu: Farah Mushtaq F i wsp. Zespoły gorączek nawrotowych (Periodic fever syndromes). *Pediatric and Child Health* 2010;20:503-508; *Medycyna Praktyczna - Pediatria* 2011;2:69.



STANDARDY MEDYCZNE

w praktyce

neonatologicznej i pediatricznej

21-22 marca 2014 r.

Hotel Sheraton Warszawa,

PIĄTEK, 21 MARCA 2014

9:00 - 09:15 Powitanie

9:15 - 9:35 Wykład inauguracyjny

9:35 - 9:55 Prawo w medycynie

9:55 - 11:00 **Sesja I - Mleko mamy - co robić, aby było dostępne dla każdego niemowlęcia.**

- Rola prawidłowej diety podczas laktacji
- Zastosowanie systemu HCCAP do mleka kobiecego na oddziale intensywnej terapii noworodka
- Opieka laktacyjna po porodzie powikłanym, stymulacja i podtrzymanie laktacji u matki

11:20 - 13:10 **Sesja II - Najnowsze standardy w sprawowaniu opieki nad wcześniakiem - rola neonatologa i pediatry.**

- Wczesne i odległe znaczenie prawidłowej opieki nad wcześniakiem. Znaczenie prawidłowego wypisu ze szpitala.
- Propozycja standardu: Przedwczesny poród
- Ocena stanu odżywienia i żywienia wcześniaków. Propozycja standardu: Żywienie wcześniaków
- Propozycja standardu: Odpętnienie w porodzie przedwczesnym i porodzie o czasie.
- Profilaktyka zakażeń RSV u wcześniaków

13:30 - 15:10 **Sesja III - Żywienie a prawidłowy rozwój - najnowsze standardy postępowania.**

- Wczesne i odległe znaczenie prawidłowego żywienia (programowanie żywieniowe)
- Witamina D. Zalecenia i rekomendacje z roku 2013. Powody zmian.
- DHA. Suplementacja DHA w krytycznych okresach życia - jak w praktyce realizować polskie i międzynarodowe zalecenia
- Żelazo. Wspomaganie procesów krwiotwórczych u noworodków i niemowląt w praktyce
- Nieprawidłowa kolonizacja jelit a zdrowie pacjenta. Jak probiotyki mogą pomóc?

15:55 - 17:35 **Sesja IV - Żywienie a prawidłowy rozwój - standardy oceny rozwoju.**

- Wczesne i odległe skutki niedożywienia oraz nadwagi - rola neonatologa i pediatry.
- Siatki centylowe - nieodłączny atrybut neonatologa i pediatry. Wybór siatek, badane parametry, monitorowanie rozwoju dziecka
- Ocena stanu odżywienia i żywienia u niemowląt i dzieci urodzonych o czasie
- Zapewnienie prawidłowej podaży kalorycznej
- Pogłębiona diagnostyka stanu odżywienia - kiedy korzystać z badań laboratoryjnych, kiedy i jak pobierać materiał do badań

20:00 **Uroczysta kolacja**

SOBOTA, 22 MARCA 2014

9:30 - 11:00

Sesja V - Standardy postępowania w przypadkach trudnych.

- Kryteria śmierci mózgowej noworodka
- Zespół zaburzeń oddychania. Europejskie wytyczne roku 2013
- Letalne trisomie - postępowanie perinatologiczne
- Dysplazja oskrzelowo płucna u niemowlęcia i jej odległe konsekwencje

11:20 - 12:40 **Sesja VI - Część I : Sesja krzepnięcia**

- Purpura Fulminans jako objaw niedoboru białka C.
- Czy zawsze objawy kliniczne korelują z wynikami testów laboratoryjnych

Część II Sesja wakcynologiczna

13:00 - 14:40 **Sesja VII - Choroby metaboliczne i infekcyjne - analiza przypadków.**

- Fenylketonuria i mukowiscydoza. Badania przesiewowe, znaczenie wczesnego rozpoznania, zasady leczenia i monitorowania
- Ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze z perspektywy neonatologa, pediatry i mikrobiologa
- Kiedy i jak pobierać materiał do badań mikrobiologicznych w neonatologii i pediatrii
- Jak odróżnić choroby infekcyjne układu oddechowego od alergicznych
- Leczenie zapalenia zatok i/lub ucha - zakres kompetencji pediatry i laryngologa

KOORDYNACJA MERYTORYCZNA:



prof. dr hab. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka
- prezes Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego



prof. dr hab. med. Anna Dobrzańska
- Konsultant Krajowy z Dziedziny Pediatrii



prof. dr hab. med. Piotr Socha
- prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

ZAPROSZENI WYKŁADOWCY

- dr med. Krystyna Bober-Olesińska
- prof. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat
- dr Doris Fischer
- dr med. Dariusz Gruszfeld
- prof. dr hab. med. Ewa Helwich
- prof. dr hab. med. Janusz Książczyk
- prof. Carlos Lifschitz, MD

- prof. dr hab. med. Mieczysław Litwin
- dr med. Teresa Malaczyńska
- dr hab. Marcin Matczak
- prof. dr hab. med. Michał Matysiak
- dr hab. med. Jan Mazela
- dr hab. med. Artur Mazur
- dr hab. med. Bronisława Pietrzak

- dr med. Agnieszka Pięta-Dolińska
- dr hab. med. Joanna Szymkiewicz-Dangel
- dr med. Wojciech Walas
- prof. dr hab. med. Jarosław Walkowiak
- prof. dr hab. med. Halina Weker
- dr n. biol. Aleksandra Wesołowska
- dr med. Maria Wilińska

PATRONAT

Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

www.standardywpraktyce.pl