

Jakub Haracz¹, Monika Tadla¹, Grzegorz Fleszar¹, Jacek Postępski²

Zespół PFAPA u 2-letniej dziewczynki – prezentacja przypadku i przegląd piśmiennictwa

PFAPA syndrome in a 2-year-old girl: a case report and literature review

¹ Studenckie Pediatryczne Koło Naukowe przy Klinice Chorób Płuc i Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

² Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Jakub Haracz, ul. Gosłara 2, 36-100 Kolbuszowa, tel.: +48 791 820 034, e-mail: haraczjakub@gmail.com

¹ Student's Paediatric Scientific Association at the Department of Pulmonology and Rheumatology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

² Department of Paediatric Pulmonology and Rheumatology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Jakub Haracz, Gosłara 2, 36-100 Kolbuszowa, tel.: +48 791 820 034, e-mail: haraczjakub@gmail.com

Streszczenie

Zespół PFAPA to najczęstszy zespół gorączki nawrotowej w naszej strefie geograficznej. Występuje przeważnie u dzieci poniżej 5. roku życia. Zalicza się go do chorób autozapalnych. Zespół PFAPA charakteryzują pojawiające się cyklicznie co 25–35 dni trwające od 3 do 6 dni epizody wysokiej gorączki (>39°C) z towarzyszącym aftowym zapaleniem jamy ustnej, zapaleniem gardła oraz powiększeniem węzłów chłonnych szyi. Pomędzy tymi epizodami pacjenci nie mają żadnych dolegliwości. Choroba ma tendencję do wygasania wraz z wiekiem. Przyczyna PFAPA oraz czynniki usposabiające pozostają nieznane. W niniejszej pracy omówiono przypadek kliniczny 2-letniej dziewczynki diagnozowanej w Klinice Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z powodu nawrotowych epizodów gorączki. Po wykluczeniu innych przyczyn ustalono rozpoznanie zespołu PFAPA, zastosowano leczenie glikokortykosteroidami i stwierdzono dobrą odpowiedź terapeutyczną. W pracy zamieszczono również przegląd piśmiennictwa na temat aktualnej diagnostyki oraz metod leczenia PFAPA.

Słowa kluczowe: pediatria, gorączka, zapalenie gardła, zapalenie węzłów chłonnych szyi, aftowe zapalenie jamy ustnej

Abstract

PFAPA syndrome is the most common periodic fever syndrome in our geographic zone. It usually develops in children under 5 years of age and is classified as an autoinflammatory disease. PFAPA syndrome is characterised by episodes of high fever (>39°C) accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical lymphadenopathy, which occur cyclically at 25–35-day intervals and last between 3 and 6 days. Patients experience no symptoms between these episodes. The disease resolves with age. The cause of PFAPA and the predisposing factors remain unknown. The paper presents a clinical case of a 2-year-old girl diagnosed in the Department of Paediatric Pulmonology and Rheumatology of the Medical University of Lublin due to recurrent fever episodes. After exclusion of other causes, PFAPA syndrome was diagnosed. Corticosteroid treatment was used and good therapeutic response was achieved. The paper also presents a literature review on the current diagnosis and treatment modalities in PFAPA.

Keywords: paediatrics, fever, pharyngitis, cervical adenitis, aphthous stomatitis

WPROWADZENIE

Zespół PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy*; nawracająca gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, adenopatia szyjna) jest stosunkowo nową jednostką kliniczną, która została 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⁽¹⁾. Zespół PFAPA jest zaliczany do grupy schorzeń autozapalnych, przy czym jest równocześnie przedstawicielem tzw. gorączek nawrotowych. Wspólną cechą tych chorób, o udokumentowanym w większości podłożu genetycznym, stanowi występowanie cyklicznych epizodów gorączek, którym w różnych konstelacjach mogą towarzyszyć bóle brzucha, biegunki, wysypki, zapalenia stawów, uszkodzenie kości, narządów zmysłów, amyloidoza i wiele innych objawów⁽²⁾. Klasyfikację gorączek nawrotowych przedstawia tab. 1.

INTRODUCTION

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome is a relatively new clinical entity, which was first described by George Marshall in 1987. It was then abbreviated to FAPA, i.e. fever, aphthous stomatitis and cervical adenitis. Two years later, the name was changed to PFAPA in order to emphasise the periodic nature of fever, which is the most characteristic symptom of the disease⁽¹⁾. PFAPA syndrome belongs to both autoinflammatory diseases and periodic fever syndromes. Periodic fever episodes, accompanied by abdominal pain, diarrhoea, rashes, arthritis, skeletal and sensory organ damage, amyloidosis and a variety of other symptoms, which are present in different configurations, are a common feature of these diseases with mostly documented genetic aetiology⁽²⁾. Classification of periodic fever syndromes is shown in Tab. 1. The incidence of PFAPA syndrome is not precisely defined as it is often underdiagnosed. There is no evidence allowing to link this disease with geographical or ethnic

Choroba <i>Disease</i>	Gen (chromosom) <i>Gene (chromosome)</i>	Białko <i>Protein</i>
Choroby aktywowane przez IL-1β (inflamasomopatie) <i>Diseases activated by IL-1β</i>		
Rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>familial Mediterranean fever, FMF</i>) <i>Familial Mediterranean fever (FMF)</i>	MEFV (16p13.3)	Piryna <i>Pirin</i>
Gorączka okresowa związana z hipergammaglobulinemią D (<i>hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS</i>), synonim: niedobór kinazy mewalonianowej (<i>mevalonate kinase deficiency, MKD</i>) <i>Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS, also known as mevalonate kinase deficiency (MKD)</i>	MVK (12q24)	Kinaza mewalonianowa <i>Mevalonate kinase</i>
Zespoły związane z genem kriopiryny: <i>Cryopyrin-associated syndromes:</i> <ul style="list-style-type: none"> Zespół objawów zapalnych po ekspozycji na zimno/rodzinna zimna pokrzywka (<i>familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS</i>) <i>familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)</i> Zespół Muckle'a–Wellsa (<i>Muckle–Wells syndrome, MSW</i>) <i>Muckle–Wells syndrome (MSW)</i> Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (<i>chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, CINCA</i>), synonim: noworodkowa choroba wieloukładowa (<i>neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID</i>) <i>chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA), also known as neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)</i> 	NLRP3/CIAS1 (1q44)	Domena związanych nukleotydów, powtórzenia bogate w leucynę, domena białkowa zawierająca pirynę <i>A domain of related nucleotides, leucine-rich repeats, pirin-containing domain</i>
Zespół ropnego zapalenia stawów, piodermii zgorzelinowej i trądziku (<i>pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PAPA</i>) <i>Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)</i>	PSTPIP1 (15q24-25.1)	PSTPIP1; białko związane z CD2 <i>PSTPIP1; protein associated with CD2</i>
Niedobór antagonisty receptora interleukiny IL-1 (<i>deficiency of IL-1 receptor antagonist, DIRA</i>) <i>Deficiency of IL-1 receptor antagonist (DIRA)</i>	IL1RN (2q14.2)	IL-1Ra
Choroby związane z zaburzeniami wrodzonej odporności <i>Diseases associated with innate immune defects</i>		
Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (<i>tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS</i>) <i>Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)</i>	TNFRSF1A (12p13)	Superrodzina receptora TNF 1A <i>TNF-1A receptor superfamily</i>
Choroby idiopatyczne o nieudokumentowanym podłożu genetycznym <i>Idiopathic diseases with an undocumented genetic causes</i>		
Zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych (<i>periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy, PFAPA</i>) <i>Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy (PFAPA)</i>		
IL – interleukina; TNF – tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów. IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor.		

Tab. 1. Klasyfikacja zespołów gorączek nawrotowych (zmodyfikowana wg⁽³⁾)

Tab. 1. Periodic fever syndrome classification (modified⁽³⁾)

Częstość występowania zespołu PFAPA nie jest dokładnie określona, ponieważ często pozostaje on nierozpoznany. Nie ma dowodów na powiązanie tego schorzenia z czynnikami geograficznymi bądź etnicznymi. Najwięcej przypadków ujawnia się w Europie Zachodniej (zwłaszcza w Wielkiej Brytanii i Irlandii) oraz Wschodniej, Ameryce Południowej i Środkowej. Zespół ten dotyczy głównie dzieci poniżej 5. roku życia, z niewielką przewagą płci męskiej^(1,4). W codziennej praktyce klinicznej przypadki nawracających stanów gorączkowych o nieustalonym pochodzeniu sprawiają wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych. Upowszechnienie wiedzy na temat zespołów gorączek nawrotowych, w tym zespołu PFAPA, mogłoby poprawić rozpoznawalność oraz opiekę nad tymi pacjentami. W tym celu autorzy przedstawiają przypadek 2-letniej dziewczynki, u której ostatecznie rozpoznano zespół PFAPA.

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynkę 2-letnią z ciąży pierwszej, porodu pierwszego (urodzoną w 40. tygodniu ciąży), której rodzice byli niespokrewnieni, diagnozowano w Klinice Pediatrii Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z powodu nawrotowych epizodów gorączki.

Pierwszy epizod wystąpił w wieku 11 miesięcy. Od tego czasu z dość dużą regularnością rodzice dziecka obserwowali kolejne epizody gorączki. Początkowo, przez okres 8 miesięcy, trwały 3 dni i powtarzały się co 2 tygodnie, następnie wydłużyły się do 4–5 dni, a odstępy między epizodami wzrosły do 21–25 dni. Gorączce towarzyszyły zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła i limfadenopatia szyjna. Objawy te występowały ze zmiennym nasileniem i w różnych konfiguracjach. Między okresami gorączki stan ogólny dziecka był dobry. W okresach gorączkowych stwierdzano podwyższone wartości markerów stanu zapalnego, które normalizowały się w okresach bezgorączkowych. Przeprowadzono liczne badania, które wykluczyły zakażenia bakteryjne (paciorkowcowe, salmonellozę, pałeczkami *Yersinia*, mykoplazmatyczne, gruźlicę), wirusowe (CMV, EBV, HSV, enterowirusowe, WZW typu B i C, HIV) oraz infestacje pasożytnicze. Wyniki testów immunologicznych były prawidłowe (proteinogram, stężenia IgA, IgG, IgE, IgM oraz IgD w surowicy, subpopulacje limfocytów, czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe oraz przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów). Wykluczono inne choroby dające podobne objawy. Rozpoznanie zespołu PFAPA ustalono w trakcie hospitalizacji związanej z kolejnym epizodem gorączki. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych szyjnych górnych i podżuchwowych po stronie lewej, kilka nadżerek w jamie ustnej, poza tym brak było innych objawów. W badaniach dodatkowych odnotowano podwyższone markery stanu zapalnego (WBC – 13,7 tys./ μ l, OB – 63 mm/h, CRP – 15,8 mg/l).

Zastosowano prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę, co spowodowało normalizację temperatury ciała w kolejnej dobie. Markery stanu zapalnego po ustąpieniu objawów

factors. Most cases are reported in Western Europe (especially in Great Britain and Ireland), Eastern Europe as well as South and Central America. The syndrome usually develops in children under 5 years of age, with a slight male predominance^(1,4).

Cases of recurrent fever of unknown aetiology pose significant diagnostic and therapeutic difficulty in daily clinical practice. Education on periodic fever syndromes, including PFAPA, could improve the diagnosability and care in these patients. Therefore, we present a case of a 2-year-old girl who was ultimately diagnosed with PFAPA syndrome.

CASE REPORT

A 2-year-old girl from the first pregnancy and first delivery (born at 40 weeks gestation), whose parents were unrelated, was diagnosed in the Department of Paediatric Pulmonology and Rheumatology of the Medical University of Lublin due to episodes of fever.

The girl experienced the first episode at the age of 11 months. Since then, subsequent regular episodes of fever were observed by her parents. Initially, for the period of 8 months, the episodes lasted 3 days and occurred at 2-week intervals, then their duration was 4–5 days, while the intervals increased to 21–25 days. Fever was accompanied by stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. These symptoms varied in severity and configuration. The child's general condition was good between these episodes. During fever episodes, increased inflammatory markers, which normalised during non-feverish periods, were observed. Multiple diagnostic tests were performed and bacterial (streptococci, salmonellosis, *Yersinia*, *Mycoplasma*, tuberculosis), viral (CMV, EBV, HSV, enteroviruses, hepatitis B and C, HIV), and parasitic diseases were excluded. Immune tests (protein electrophoresis, IgA, IgG, IgE, IgM and IgD serum levels, lymphocyte subpopulations, rheumatoid factor, antinuclear antibodies and antineutrophil cytoplasmic antibodies) were normal. Other diseases producing similar symptoms were excluded. PFAPA was diagnosed during hospital stay due to another fever episode. Physical examination revealed upper cervical and left submandibular lymph node enlargement as well as several erosions in the oral cavity. No other symptoms were found. Laboratory findings revealed increased inflammatory markers (WBC – 13.7 thousand/ μ l, ESR – 63 mm/h, CRP – 15.8 mg/L).

Prednisone was used at a dose of 1 mg/kg body weight per day, resulting in normalised body temperature the following day. Inflammatory markers returned to normal after symptom resolution. The intervals between fever episodes were reduced to 10–12 days. Prednisone at the above mentioned dose following previous medical examination was recommended in the case of another fever episode. The patient remains under the care of a rheumatic outpatient clinic.

powróciły do wartości prawidłowych. Okresy pomiędzy epizodami gorączek skróciły się do 10–12 dni. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu choroby zalecono podanie prednizonu w wyżej wymienionej dawce po wcześniejszym badaniu lekarskim. Pacjentka pozostaje pod opieką poradni reumatologicznej.

OMÓWIENIE

Najbardziej charakterystycznym objawem zespołu PFAPA jest regularnie nawracająca wysoka gorączka (zwykle powyżej 39°C). Każdy epizod trwa około 5 dni i powraca co 25–35 dni. Okresy pomiędzy epizodami są często bezobjawowe. Gorączce towarzyszą pozostałe objawy, których określenia są uwzględnione w akronimie PFAPA, tj. aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła oraz adenopatia szyjna. Mogą też występować bóle brzucha, bóle głowy, bóle gardła, bóle stawów, osłabienie, spadek łaknienia, wymioty i hepatosplenomegalia. Rozwój dziecka z zespołem PFAPA jest prawidłowy, o ile nie występują inne choroby lub zaniedbania⁽⁴⁾. Rozpoznanie zespołu PFAPA opiera się na wykluczeniu innych schorzeń z nawracającymi stanami gorączkowymi, takich jak: nawracające zapalenie migdałków podniebnych, niektóre choroby zakaźne, zakażenia układu moczowego, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, cykliczna neutropenia, układowe zapalenia naczyń, zespoły niedoborów odporności i choroby nowotworowe. Należy również wykluczyć pozostałe zespoły gorączek nawrotowych^(4,5). Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia gorączki nawrotowej przedstawia ryc. 1.

Nie ma specyficznych badań ani testów diagnostycznych pozwalających na rozpoznanie PFAPA. Dla ustalenia właściwego rozpoznania kluczowe znaczenie mają dokładne zebranie wywiadu oraz ocena stanu klinicznego.

W trakcie trwania epizodów gorączkowych obserwuje się umiarkowaną hiperleukocytozę z przewagą granulocytów obojętnochłonnych, podwyższone wartości OB i CRP. Stwierdzano też podwyższone stężenia immunoglobulin IgG, IgM oraz IgA, a także podwyższone stężenia cytokin prozapalnych: interferonu γ , TNF, IL-1 β i IL-6. W okresie remisji parametry stanu zapalnego się normalizują. Posiewy krwi, badania bakteriologiczne wymazów z błony śluzowej jamy ustnej i części ustnej gardła, badania serologiczne oraz immunologiczne zwykle dają wyniki negatywne. Kryteria diagnostyczne zespołu PFAPA przedstawia tab. 2.

W celu zbadania, jak zespół PFAPA jest postrzegany przez lekarzy praktyków, Manthiram i wsp. przeprowadzili ankietę wśród amerykańskich reumatologów dziecięcych i specjalistów chorób zakaźnych dziecięcych, członków dwóch towarzystw naukowych: CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) i PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society). W przypadku 277 objętych badaniem pacjentów, u których wcześniej rozpoznano zespół PFAPA, w 95% respondenci opisali typowe epizody gorączkowe. U 93% dzieci występowały bezobjawowe okresy

DISCUSSION

Regularly recurring fever (above 39°C) is the most characteristic manifestation of PFAPA syndrome. Each episode lasts for about 5 days and occurs regularly every 25–35 days. The periods between episodes are usually asymptomatic. Fever is accompanied by other symptoms included in the PFAPA acronym. i.e. aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. Patients may also experience abdominal pain, headache, sore throat, joint pain, asthenia, reduced appetite, vomiting and hepatosplenomegaly. Children with PFAPA show normal development unless there are other diseases or neglects⁽⁴⁾.

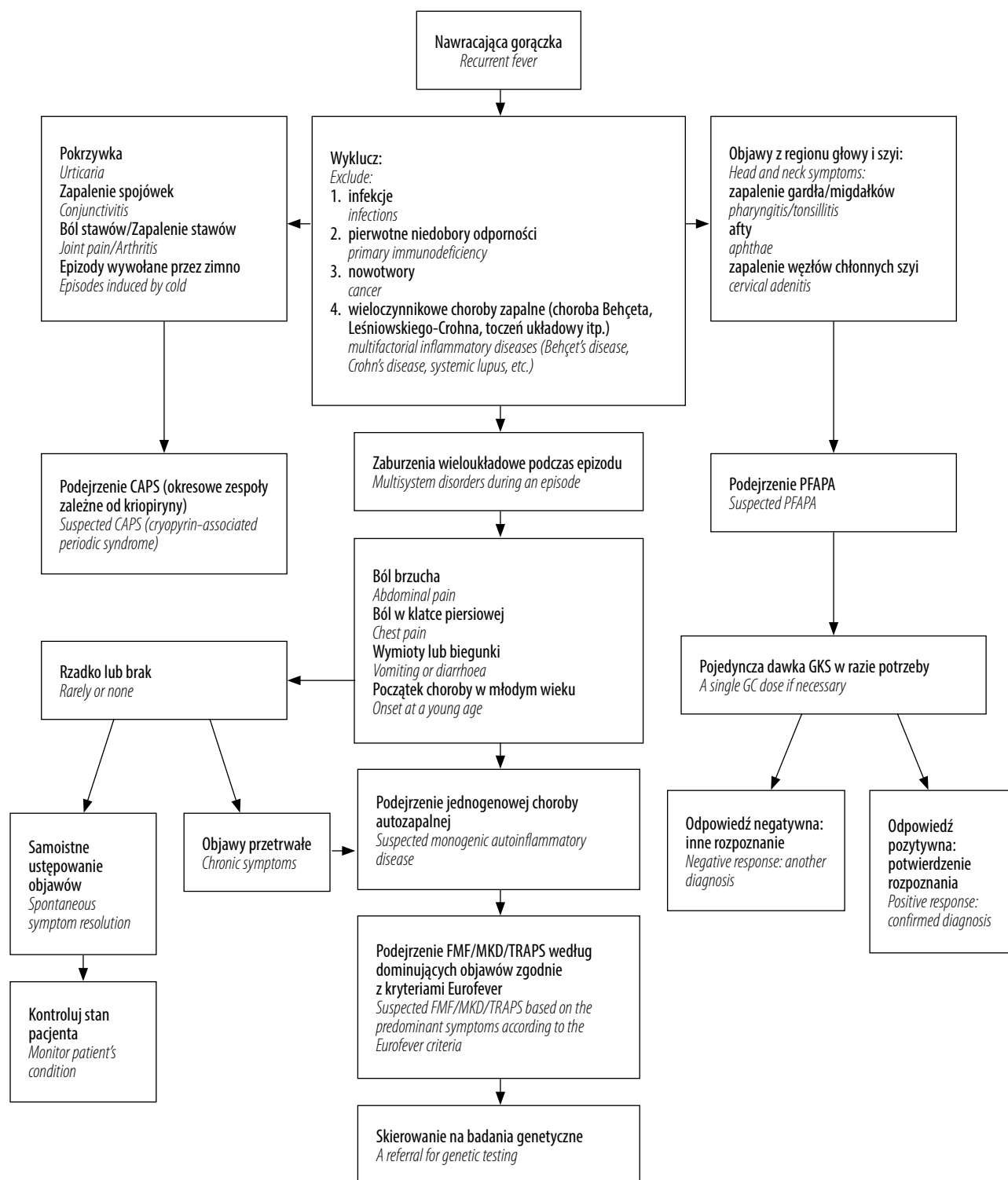
PFAPA diagnosis is based on the exclusion of other diseases with recurrent fever, such as recurrent tonsillitis, certain infectious diseases, urinary tract infections, juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel diseases, cyclic neutropenia, systemic vasculitis, immunodeficiency syndromes and cancer. Other periodic fever syndromes should be also excluded^(4,5). The management algorithm for suspected recurrent fever is shown in Fig. 1.

There are no specific diagnostic tests to identify PFAPA. Detailed medical history and a thorough assessment of patient's clinical condition are of key importance for an accurate diagnosis.

Moderate hyperleukocytosis with predominance of neutrophils, increased ESR and CRP are observed during fever episodes. Also, increased IgG, IgM and IgA levels as well as increased proinflammatory cytokines (IFN- γ , TNF, IL-1 β and IL-6) are reported. Inflammatory parameters normalise during remission. Blood culture, bacteriological analysis of swabs from the oral mucosa and the oral part of the pharynx, serology and immune testing are usually negative. The diagnostic criteria for PFAPA syndrome are shown in Tab. 2.

In order to investigate the perception of PFAPA by practitioners, Manthiram et al. conducted a questionnaire among American paediatric rheumatologists, specialists in paediatric infectious diseases and members of various scientific associations, such as CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) and PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society). For 277 patients previously diagnosed with PFAPA included in the study, the respondents reported typical fever episodes in 95%. Asymptomatic inter-episode periods were reported in 93% of children. Normal growth and development were observed in 81% of children. The symptoms still persisted after the age of 5 years according to 71% of respondents, while no regular inter-episodic periods were observed by 33% respondents. A total of 79% of patients experienced no coexisting symptoms (such as aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenopathy) despite regular fever episodes. The respondents emphasised the diagnostic role of good response to corticosteroids. Corticosteroid administration helped diagnose PFAPA in more than half (58%) of cases⁽⁸⁾.

Only symptomatic treatment is used in PFAPA syndrome. Spontaneous remissions are often observed in the natural



CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes, zespoły związane z genem kriopiryny; **FMF** – familial Mediterranean fever, rodzinna gorączka śródziemnomorska; **MKD** – mevalonate kinase deficiency, niedobór kinazy mewalonianowej, inaczej gorączka okresowa związana z hiperimmunoglobulinemią D (hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS); **TRAPS** – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów; **GKS** – glikokortykosteroidy; **PFAPA** – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy, zespół okresowej gorączki z aftami, ostrym zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych.

CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes; **FMF** – familial Mediterranean fever; **MKD** – mevalonate kinase deficiency, also known as hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS); **TRAPS** – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; **GCS** – glucocorticosteroids; **PFAPA** – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy.

Fig. 1. Differential diagnosis of recurrent fevers⁽⁶⁾

Ryc. 1. Diagnostyka różnicowa gorączek nawrotowych⁽⁶⁾

1.	Regularnie nawracające gorączki z początkiem we wczesnym wieku – poniżej 5. roku życia <i>Regularly recurring periodic fevers with an early onset (under 5 years of age)</i>
2.	Występowanie znamienych objawów bez obecności infekcji górnych dróg oddechowych, z obecnością co najmniej jednego spośród następujących objawów klinicznych: <i>The presence of characteristic symptoms without upper respiratory infection and with at least one of the following clinical manifestations:</i> <ul style="list-style-type: none"> • aftowe zapalenie jamy ustnej <i>aphthous stomatitis</i> • powiększenie węzłów chłonnych szyjnych <i>cervical lymphadenopathy</i> • zapalenie gardła <i>pharyngitis</i>
3.	Wykluczenie cyklicznej neutropenii <i>Exclusion of cyclic neutropenia</i>
4.	Całkowicie bezobjawowe okresy pomiędzy epizodami <i>Completely asymptomatic periods between episodes</i>
5.	Prawidłowy wzrost i rozwój <i>Normal growth and development</i>

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne zespołu PFAPA (wg⁽⁷⁾)

Tab. 2. Diagnostic criteria for PFAPA (according to⁽⁷⁾)

międynapadowe. Prawidłowy wzrost i rozwój obserwowano u 81% dzieci. U 71% ankietowanych objawy nie ustąpiły przed 5. rokiem życia, u 33% nie występowały regularne okresy międzynapadowe. U 79% pacjentów nie stwierdzano objawów współwystępujących (tj. takich jak aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła oraz powiększenie szyjnych węzłów chłonnych), mimo że epizody gorączkowe były regularne. Respondenci podkreślali rolę diagnostyczną dobrej odpowiedzi na glikokortykosteroidy. W ponad połowie przypadków (58%) podanie glikokortykosteroidów przyczyniło się do potwierdzenia rozpoznania zespołu PFAPA⁽⁸⁾. Zespół PFAPA może być leczony jedynie objawowo. W naturalnym przebiegu tej choroby często obserwuje się samoistne remisje. W okresie zaostrzeń nie wykazano skuteczności stosowania antybiotyków, środków przeciwwirusowych oraz sulfonamidów, podobnie jak niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które jedynie łagodzą odczyn gorączkowy. Najwyższą skuteczność w szybkim łagodzeniu objawów i przerywaniu napadów gorączkowych wykazują glikokortykosteroidy. Pojedyncza dawka prednizonu (1–2 mg/kg m.c.) lub betametazonu (0,1–0,2 mg/kg m.c.) podawana w trakcie epizodu gorączkowego powoduje znaczną poprawę stanu klinicznego pacjenta w ciągu kilku godzin, chociaż aftowe zapalenie jamy ustnej może się utrzymywać dłużej⁽⁶⁾. W przypadku, gdy jedna dawka okazała się nieskuteczna, należy podać kolejną dawkę następnego dnia. Hofer i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie, w którym spośród 301 pacjentów z zespołem PFAPA 147 przyjmowało glikokortykosteroidy. Szybkie ustąpienie epizodu gorączkowego zaobserwowano u 93 pacjentów (63%), 46 chorych (32%) wykazało częściową poprawę, a 8 (5%) nie zareagowało na leczenie⁽⁹⁾. Tasher i wsp. zastosowali prednizon w dawkach mniejszych niż powszechnie zalecane (0,6 mg/kg m.c.). Autorzy zaobserwowali ustąpienie gorączki w ciągu 10 godzin u 51 spośród 54 pacjentów⁽¹⁰⁾. Stosowanie glikokortykosteroidów w początkowej fazie choroby powoduje skrócenie okresów pomiędzy atakami gorączki o 25–50%, co autorzy niniejszej pracy zaobserwowali u opisywanej pacjentki.

course of the disease. No efficacy of antibiotic therapy, antiviral agents, sulphonamides or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which only reduce fever, has been demonstrated during exacerbations.

Corticosteroids show the highest efficacy in rapid symptom reduction and interruption of fever episodes. A single dose of prednisone (1–2 mg/kg body weight) or betamethasone (0.1–0.2 mg/kg body weight) administered during a fever episode significantly improves patient's clinical condition within several hours; however, aphthous stomatitis may persist for a longer time⁽⁶⁾. If a single dose proves ineffective, another dose should be administered the next day. Hofer et al. showed in their randomised study that 301 of 147 patients with PFAPA syndrome received corticosteroids. Rapid resolution of fever episodes was observed in 93 (63%) and partial improvement in 46 (32%) patients, while 8 (5%) patients did not respond to treatment⁽⁹⁾. Tasher et al. used prednisone at lower doses than those commonly recommended (0.6 mg/kg body weight). The authors observed fever resolution within 10 hours in 51 of 54 patients⁽¹⁰⁾. The use of corticosteroids in the initial stage of disease reduces the intervals between fever episodes by 25–50%, which was also observed in our patient. Attempts were made to use other therapies in PFAPA syndrome. Butbul Aviel et al.⁽¹²⁾ administered colchicine, which is effective in familial Mediterranean fever⁽¹¹⁾, in children with PFAPA. For this purpose, 18 children with PFAPA were divided into two groups. The first group (10/18 children) received no medications for 6 months (control group). The other group (8/18 children) received no medications for 3 months and colchicine for another 3 months. The course of disease (the number of fever episodes) was similar for the first 3 months. For the next 3 months, patients receiving colchicine experienced significantly less episodes compared to the control group (1.6 ± 1.2 vs. 4.9 ± 2.3)⁽¹²⁾.

Cimetidine, a well-known H₂ receptor antagonist, was also used in the treatment of PFAPA syndrome. The agent exhibits immunomodulatory properties by modulating T-cells

W leczeniu zespołu PFAPA podejmowano próby stosowania innych terapii. Butbul Aviel i wsp.⁽¹²⁾ podawali dzieciom z PFAPA kolchicynę, skuteczną w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej⁽¹¹⁾. W tym celu 18 dzieci z zespołem PFAPA podzielono na dwie grupy. W pierwszej (10/18 dzieci) przez 6 miesięcy nie podawano żadnych leków – ci pacjenci stanowili grupę odniesienia. Druga grupa (8/18 dzieci) przez pierwsze 3 miesiące również nie przyjmowała leków, natomiast przez następne 3 przyjmowała kolchicynę. W pierwszych 3 miesiącach badania przebieg choroby (liczba epizodów gorączkowych) był podobny. W kolejnych 3 miesiącach u pacjentów stosujących kolchicynę liczba epizodów gorączkowych była zdecydowanie mniejsza w stosunku do grupy kontrolnej ($1,6 \pm 1,2$ vs $4,9 \pm 2,3$)⁽¹²⁾.

W leczeniu zespołu PFAPA stosowano też znanego antagonistę receptorów H2 – cymetydynę. Wykazuje ona właściwości immunomodulujące poprzez wpływ na aktywację komórek T, a także hamuje chemotaksję eozynofili oraz neutrofilii. Feder i Salazar przeprowadzili badanie, w którym 26 pacjentów było leczonych cymetydyną w dawce 150 mg 2 razy dziennie przez 6–12 miesięcy. U 7 pacjentów (27%) zaobserwowano brak epizodów gorączkowych. W celu utrzymania korzystnego efektu terapii stosowano leczenie profilaktyczne, które kontynuowano średnio przez 52 miesiące (14–136 miesięcy)⁽⁴⁾.

Stojanov i wsp. zauważyli, że duże znaczenie w patogenezie zespołu PFAPA ma interleukina 1. W małej, 5-osobowej grupie dzieci podawano pojedynczą dawkę anakinry (antagonista receptorów IL-1), obserwując wyraźną poprawę kliniczną oraz laboratoryjną już drugiego dnia trwania epizodu gorączkowego. Wyniki te wymagają weryfikacji w większej grupie pacjentów⁽¹³⁾.

W postępowaniu u dzieci z rozpoznaniem PFAPA istotną rolę odgrywa również tonsillektomia. W prospektywnym badaniu Licameli i wsp. zbadali długoterminowe efekty po wykonaniu adenotonsillektomii u 102 pacjentów z zespołem PFAPA po 6 miesiącach od przeprowadzonej operacji. U 99 pacjentów objawy ustąpiły całkowicie, u pozostałych 3 się utrzymywały⁽¹⁴⁾. Do tej pory nieznana jest przyczyna tak znacznej poprawy po tonsillektomii w zespole PFAPA. W związku z tym, że adenotonsillektomia może powodować komplikacje pooperacyjne, proponuje się ją u pacjentów z krótkimi okresami między nawrotami choroby, a także w przypadku braku możliwości zastosowania glikokortykosteroidów.

Wszystkie przytoczone sposoby postępowania ograniczają się niestety do postępowania objawowego. W ostatnio opublikowanym badaniu Cheung i wsp. próbują wskazać przyczynę PFAPA. Przedstawiają wyniki swoich poszukiwań związku pomiędzy PFAPA a patologią inflamasomu. Badany przez nich gen *CARD8* koduje jedno z białek inflamasomu NLRP3, który może odgrywać ważną rolę w stanach zapalnych i przyczyniać się do rozwoju wielu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Okazuje się, że mutacja w tym genie powoduje skrócenie białka *CARD8* (zmutowany wariant jest pozbawiony domen FIIND i CARD). Takie zmutowane białko *CARD8* traci zdolność do interakcji z domeną NOD

and inhibiting eosinophil and neutrophil chemotaxis. Feder and Salazar conducted a study in 26 patients receiving cimetidine at a dose of 150 mg twice daily for 6–12 months. No fever episodes were observed in 7 (27%) patients. To maintain the beneficial effects of therapy, prophylactic treatment continued for about 52 months (14–136 months) was implemented⁽⁴⁾.

Stojanov et al. found that interleukin 1 plays an important role in the pathogenesis of PFAPA syndrome. A single dose of anakinra (IL-1 receptor antagonist) was administered in a small group of 5 children. Significant clinical and laboratory improvement was observed already on day 2 of fever episode. These findings, however, need to be verified in a larger group of patients⁽¹³⁾.

Tonsillectomy also plays an important role in the management in children diagnosed with PFAPA syndrome. In their prospective study, Licameli et al. investigated the long-term effects of adenotonsillectomy in 102 patients with PFAPA syndrome 6 months after procedure. Complete symptom regression was reported in 99 patients, while the symptoms persisted in 3 patients⁽¹⁴⁾. The reason for this significant improvement in PFAPA after tonsillectomy remains unclear. Since adenotonsillectomy may cause postoperative complications, it is recommended for patients with short intervals between relapses or impossible use of corticosteroids.

Unfortunately, all these treatment modalities are limited to symptomatic management. In their recent publication, Cheung et al. attempted to identify the cause of PFAPA. They presented their results regarding the relationship between PFAPA and inflammasome pathology. The *CARD8* gene they studied encodes one of the proteins of NLRP3 inflammasome, which may play an important role in inflammation and contribute to the development of many autoimmune diseases. It was found that a mutation in this gene results in shorter *CARD8* protein (the mutated variant is deprived of FIIND and CARD domains). Such a mutant *CARD8* protein loses the ability to interact with the NOD domain in NLRP3 protein⁽¹⁵⁾. In conclusion, these findings indicate that the new variant of *CARD8* protein is associated with PFAPA and suggest that breaking the interaction between *CARD8* and NLRP3 may induce autoinflammatory processes⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIONS

PFAPA syndrome is characterised by a few-year course with a tendency to spontaneous regression before adulthood. So far, no other serious complications in the course of disease have been observed, and the child's development is normal. Nevertheless, the disease is arduous due to the rate of recurrence. The diagnosis of PFAPA syndrome allows to avoid unnecessary antibiotic therapy and other experimental therapeutic attempts. Furthermore, proper implementation of proven therapy can effectively reduce both the duration of disease exacerbations and recurrence rates.

białka NLRP3⁽¹⁵⁾. Podsumowując, wyniki te identyfikują nowy wariant białka CARD8 jako związany z zachorowaniem na PFAPA i sugerują, że rozerwanie interakcji między CARD8 i NLRP3 może indukować proces autozapalny⁽¹⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Zespół PFAPA charakteryzuje się kilkuletnim przebiegiem z tendencją do samoistnego ustępowania przed okresem dorosłości. Do tej pory w przebiegu tej choroby nie zaobserwowano żadnych poważnych powikłań, a rozwój dziecka przebiega prawidłowo. Niemniej jednak jest to schorzenie uciążliwe ze względu na częstotliwość nawrotów. Rozpoznanie zespołu zapobiega zbędnej antybiotykoterapii i stosowaniu innych eksperymentalnych prób leczniczych. Co więcej, właściwe wdrożenie sprawdzonej terapii pozwala skutecznie skrócić epizody zaostrzeń choroby oraz zmniejszyć częstotliwość nawrotów. W przyszłości należy oczekiwać badań poprawiających rozumienie etiopatogenezy zespołu PFAPA, co mogłoby nas zbliżyć do stosowania terapii ukierunkowanej na jego przyczynę.

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 prawa do tej publikacji.

Podziękowania

Autorzy dziękują dr hab. n. med. Violetcie Opoce-Winiarskiej za inspirację oraz umożliwienie prezentacji pracy w ramach działalności Studenckiego Pediatrycznego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Płuc i Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Piśmiennictwo / References

1. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C et al.: Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 319–323.
2. Postępski J, Opoce-Winiarska V, Olesińska E: Zespoły gorączek nawrotowych i cyklicznych. *Prz Reumatol* 2009; 2 (26): 6–7.
3. Barron KS, Kastner DL: Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB et al. (eds.): *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed., Elsevier, Philadelphia 2016: 609–626.
4. Feder HM, Salazar JC: A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010; 99: 178–184.
5. Licameli G, Jeffrey J, Luz J et al.: Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 136–140.

Studies to improve the understanding of the aetiopathogenesis of PFAPA syndrome, which could bring us closer to therapies targeting the causes of the disease, should be expected in the future.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Acknowledgements

We would like to thank Associate Professor Violetta Opoce-Winiarska, MD, PhD for inspiration and the possibility to present the work within the framework of Student's Paediatric Scientific Association at the Department of Pulmonology and Rheumatology of the Medical University of Lublin.

6. Federici S, Gattorno M: A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 263–276.
7. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR et al.: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15–21.
8. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS et al.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) PFAPA Subcommittee: Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int* 2017; 37: 883–889.
9. Hofer M, Pillet P, Cochard MM et al.: International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1125–1129.
10. Tasher D, Somekh E, Dalal I: PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981–984.
11. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M: PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 38.
12. 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.
13. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P et al.: 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: 7148–7153.
14. 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.
15. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugrin J et al.: Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome is associated with a CARD8 variant unable to bind the NLRP3 inflammasome. *J Immunol* 2017; 198: 2063–2069.