

PFAPA & FMF: ένα νόσημα με δύο πρόσωπα;

Λ. Φώτης

Παιδίατρος – Παιδορευματολόγος

Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας

Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΕΚΠΑ

Ορισμοί

Το **σύνδρομο PFAPA και ο οικογενής μεσογειακός πυρετός** (Familial Mediterranean Fever - FMF) είναι τα δυο πιο συχνά περιοδικά εμπύρετα σύνδρομα στην Ελλάδα. Και τα δύο κατατάσσονται στην κατηγορία των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων. Με τον όρο αυτοφλεγμονώδη νοσήματα ορίζεται εκείνη η ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε μεταβολές στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς της φλεγμονής, με τις διαταραχές να παρατηρούνται στο σκέλος της φυσικής ανοσίας. Αντίθετα, στα αυτοάνοσα νοσήματα οι παρατηρούμενες διαταραχές αφορούν το σκέλος της επίκτητης ανοσίας (B – και T-λεμφοκύτταρα) και σχετίζονται με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ο παραπάνω διαχωρισμός δεν είναι απόλυτος αφού συχνά παρατηρούνται και διαταραχές στις οποίες υπάρχει ταυτόχρονη βλάβη τόσο στο σκέλος της αυτοανοσίας όσο και των μηχανισμών της φλεγμονής (όπως π.χ. σε κάποιες ιντερφερονοπάθειες). Μια σειρά επεισοδίων πυρετού χαρακτηρίζεται ως περιοδικό εμπύρετο όταν εκδηλωθούν 3 ή περισσότερα επεισόδια πυρετού εντός 6 μηνών με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 εβδομάδας. Θα πρέπει να ξεκαθαριστεί ότι όλα τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα δεν εκδηλώνονται απαραίτητα ως περιοδικά εμπύρετα όπως π.χ. συμβαίνει με τη νόσο Behcet ή τη μη-βακτηριακή οστεϊτίδα. Επίσης, στα υποτροπιάζοντα εμπύρετα η υποκείμενη αιτία δεν είναι πάντα ένα αυτοφλεγμονώδες νόσημα, αφού ο υποτροπιάζον πυρετός μπορεί να οφείλεται σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις τόσο σε υγιή παιδιά όσο και σε παιδιά με υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια.

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF)

Ο **FMF** είναι ένα μονογονιδιακό νόσημα το οποίο κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Σχετίζεται με την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο MEFV (Mediterranean FeVer). Παρότι είναι δεδομένη η συσχέτιση με γονιδιακές μεταλλάξεις, η διάγνωση της νόσου βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και ο γενετικός έλεγχος είναι περισσότερο υποστηρικτικός ή επιβεβαιωτικός της διάγνωσης. Μόλις στο περίπου 60% των ασθενών παρατηρείται ομόζυγη μετάλλαξη ή διπλή ετεροζυγωτία, στο 30% των ασθενών διαπιστώνεται μετάλλαξη σε ένα από τα 2 γονίδια (ετεροζυγωτία), ενώ σε 10-20% των ασθενών με διάγνωση FMF δε θα διαπιστωθεί κάποια μετάλλαξη¹.

Οι πιο χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις του FMF είναι πυρετός ή δεκαδική πυρετική κίνηση διάρκειας 1-3 ημέρες, που υποτροπιάζει ανά περίπου 3-8 εβδομάδες και το κοιλιακό άλγος το οποίο μπορεί να είναι τόσο σοβαρό που να συγχέεται με κρίση οξείας

σκωληκοειδίτιδας. Άλλες συχνές εκδηλώσεις είναι το θωρακικό άλγος που αποδίδεται στην υποκείμενη πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα, αρθραλγίες ή υποτροπιάζοντα επεισόδια αρθρίτιδας, μυαλγίες και εξάνθημα το οποίο μιμείται το ερυσίπελας. Πολύ σπάνια όλες οι παραπάνω κλινικές εκδηλώσεις θα εκδηλωθούν ταυτόχρονα. Σε επίπεδο εργαστηρίου κατά τη διάρκεια των επεισοδίων παρατηρείται λευκοκυττάρωση, αυξημένα επίπεδα ΤΚΕ, CRP, ινωδογόνου και αμυλοειδούς ορού (Serum Amyloid – A). Πολύ συχνά κάποιοι από αυτούς τους δείκτες επιμένουν και μετά το επεισόδιο του πυρετού. Είναι αυτή η επίμονη κατάσταση φλεγμονής η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς στην ανάπτυξη συστηματικής αμυλοείδωσης που είναι και η πιο σημαντική μακροπρόθεσμη επιπλοκή του FMF.

Ο FMF συναντάται συχνά στον Ελληνικό πληθυσμό, αφού το ποσοστό ασυμπτωματικών ετεροζυγωτών στην ηπειρωτική Ελλάδα υπολογίζεται σε 0.7% ². Το ποσοστό αυτό είναι πιο αυξημένο στην Κρήτη (4%) και στην Κύπρο (6%) ^{3,4}. Τα πιο συχνά συμπτώματα στον Ελληνικό πληθυσμό είναι ο πυρετός και το κοιλιακό άλγος, ακολουθούμενα με μεγάλη διαφορά από την αρθρίτιδα και το θωρακικό άλγος.

Όπως αναφέρθηκε, για να τεθεί η διάγνωση χρησιμοποιούνται κλινικά κριτήρια και επικουρικά εργαστηριακές εξετάσεις. Ιστορικά τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια είναι τα κριτήρια Tel – Hashomer ⁵, τα οποία διατυπώθηκαν το 1967 και βασίστηκαν σε παρατηρήσεις σε ενήλικες (πίνακας 1).

Πίνακας 1

Κριτήρια Tel Hashomer*

Μείζονα	Ελάσσονα
1. Υποτροπιάζοντα εμπύρετα με ορογονίτιδα (περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, υμενίτιδα)	1. Υποτροπιάζοντα εμπύρετα
2. Υψηλές τιμές αμυλοειδούς	2. Εξάνθημα που μοιάζει με ερυσίπελας
3. Ανταπόκριση στην Κολχικίνη	3. FMF σε συγγενή πρώτου βαθμού

* Για να τεθεί διάγνωση πρέπει να πληρούνται 2 μείζονα ή 1 μείζον και 2 ελάσσονα κριτήρια. Πιθανή διάγνωση αν πληρούνται 1 μείζον και 1 έλασσον κριτήριο.

Τα κριτήρια Tel Hashomer χρησιμοποιούνται ευρύτατα ακόμα και παρότι έχουν χαμηλή ευαισθησία, η ειδικότητά τους είναι σχετικά υψηλή. Αρκετά χρόνια μετά διατυπώθηκαν τα κριτήρια Livneh ⁶ τα οποία έχουν υψηλότερη ευαισθησία, αλλά χαμηλότερη ειδικότητα (πίνακας 2).

Πίνακας 2

Κριτήρια Lिवneh*

Μείζονα	Υποστηρικτικά Κριτήρια
1. Περιτονίτιδα	1. Θετικό Οικογενειακό ιστορικό
2. Πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα	2. Εθνική καταγωγή
3. Πυρετός	3. Ηλικία < 20 ετών
4. Μονοαρθρίτιδα	4. Έντονη συμπτωματολογία που απαιτεί ανάπαυση
	5. Αυτόματη ύφεση επεισοδίων
	6. Ασυμπτωματικά διαστήματα
	7. Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
	8. Πρωτεϊνουρία ή αιματοουρία κατά τα επεισόδια
	9. Αρνητική λαπαροτομή ή σκληροκοιδοεκτομή χωρίς ευρήματα
	10. Συγγένεια γονέων

* Για να τεθεί η διάγνωση πρέπει να πληρείται τουλάχιστον 1 μείζον ή 2 ελάσσονα ή 1 έλασσον + 5 υποστηρικτικά ή 1 έλασσον + 4 από τα 5 πρώτα

Από το 2009 είναι διαθέσιμα τα διαγνωστικά κριτήρια Yalcinkaya – Ozen τα οποία βασίστηκαν στη μελέτη παιδιών με FMF⁷. Θεωρείται ότι έχουν ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα, αλλά θεωρήθηκε μειονέκτημα ότι βασίστηκαν αποκλειστικά στη μελέτη ασθενών από την Τουρκία, χώρα στην οποία ο επιπολασμός του FMF είναι ιδιαίτερα υψηλός με συνέπεια η δυνατότητα εφαρμογής σε άλλους πληθυσμούς με μεγαλύτερη γενετική ετερογένεια να αμφισβητείται (πίνακας 3).

Πίνακας 3

Κριτήρια Yalcinkaya-Ozen*

1. Πυρετός: > 38 C, διάρκειας 6 – 72 ώρες, τουλάχιστον 3 επεισόδια
2. Κοιλιακό άλγος, διάρκειας 6 – 72 ώρες, τουλάχιστον 3 επεισόδια
3. Θωρακικό άλγος, διάρκειας 6 – 72 ώρες, τουλάχιστον 3 επεισόδια
4. Αρθρίτιδα, διάρκειας 6 – 72 ώρες, τουλάχιστον 3 επεισόδια
5. Οικογενειακό ιστορικό FMF

* Για να τεθεί η διάγνωση FMF πρέπει να πληρούνται 2 από τα 5 κριτήρια

Προκειμένου να διαπιστωθεί η χρησιμότητα τόσο των κριτηρίων Tel – Hashomer και Lिवneh στα παιδιά, όσο και η χρησιμότητα των κριτηρίων Yalcinkaya – Ozen σε πληθυσμούς εκτός Τουρκίας, πραγματοποιήθηκε παράλληλος έλεγχος της ευαισθησίας και της ειδικότητάς τους, χρησιμοποιώντας ένα πληθυσμό ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση FMF από τη βάση καταγραφής ασθενών Eurofever της Pediatric Rheumatology International Organization (PRINTO). Καταδείχθηκε σαφέστατα ότι τα κριτήρια Tel – Hashomer στα παιδιά έχουν πολύ υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα και ότι τα κριτήρια Lिवneh έχουν κάπως καλύτερη ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα <50%. Τέλος, τα κριτήρια Yalcinkaya – Ozen είναι

χρηστικά και σε πληθυσμούς εκτός Τουρκίας με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα (πίνακας 4) ⁸.

Πίνακας 4

Sensitivity, specificity, PPV, and NPV of the suggested criteria compared with previous criteria.					
Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Yalcinkaya-Ozen					
1 criterion	99.3	5.7	53.4	88.2	54.5
2 criteria	87.4	40.7	61.6	74.8	65.0
3 criteria	52.4	88.2	82.9	63.0	69.6
4 criteria	24.1	99.6	98.6	54.7	60.3
5 criteria	5.6	99.6	94.1	49.2	50.6
Tel Hashomer criteria	45.0	97.2	93.8	65.0	71.8
Without colchicine response	16.6	99.6	97.8	55.7	59.2
Livneh criteria	77.3	41.1	58.8	62.4	59.9

FMF group (n = 286), control group (n = 263), for Yalcinkaya-Ozen criteria. FMF group (n = 271), control group (n = 285), for Tel Hashomer criteria. FMF group (n = 286), control group (n = 263), for Livneh criteria. FMF: familial Mediterranean fever; PPV: positive predictive values; NPV: negative predictive values.

J Rheumatology 2016; 43: 154 - 160

Θεραπευτικά στον FMF φάρμακο πρώτης εκλογής είναι η κολχικίνη, η οποία ελέγχει τα συμπτώματα των ασθενών σε ποσοστό 90% - 95% (65% πλήρης ανταπόκριση, 30% μείωση της συχνότητας ή της έντασης των επεισοδίων) ⁹. Εγκεκριμένο φάρμακο για την αντιμετώπιση του FMF είναι και το Canakinumab (αναστολέας της IL-1β), το οποίο θα χρησιμοποιηθεί μόνο σε περιπτώσεις όπου η κολχικίνη έχει αποτύχει ή παρατηρείται δυσανεξία στη χρήση της ¹⁰. Άλλα διαθέσιμα φάρμακα με χρήση εκτός ενδείξεων είναι το Anakinra (ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1), το οποίο λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί είτε καθημερινά ή μόνο στις περιόδους και ημέρες των εξάρσεων ^{11,12} καθώς και το Tocilizumab (αναστολέας της IL-6), φάρμακο το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε μεμονωμένα περιστατικά ^{13,14}, ενώ αυτή την περίοδο πραγματοποιείται και διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη με την προοπτική έγκρισης του φαρμάκου για τον FMF ¹⁵.

PFAPA

Το **PFAPA** όπως είναι γνωστό εκδηλώνεται με περιοδικό πυρετό (Periodic Fever), Αφθώδη έλκη (Apthous Stomatitis), Φαρυγγίτιδα (Pharyngitis) και Αδενοπάθεια (Adenopathy) και πρόκειται για το πιο συχνό περιοδικό εμπύρετο σύνδρομο της παιδικής ηλικίας. Αντίθετα με τον οικογενή μεσογειακό πυρετό δεν έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη κάποιας σχετιζόμενης μετάλλαξης. Πιθανολογείται ότι πρόκειται για νόσο η οποία κληρονομείται ολιγο-γονιδιακά ή σύμπλοκα. Ο τρόπος κληρονομικότητας μιμείται αυτοσωματικό επικρατές νόσημα με διεισδυτικότητα 50%. Συχνά υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ως και το 30% των περιστατικών και είναι ελαφρώς συχνότερο στα αγόρια ¹⁶.

Η διάγνωση του PFAPA είναι κλινική και τίθεται με βάση κλινικά κριτήρια. Τα πρώτα κριτήρια είχαν διατυπωθεί από το Marshall το 1989, όταν και περιγράφηκε η νόσος σε μια ομάδα 12 παιδιών ¹⁷. Στη συνέχεια το 1999 διατυπώθηκαν τα τροποποιημένα κριτήρια Marshall (Modified Marshall ή κριτήρια Thomas) ¹⁸ τα οποία χρησιμοποιούνται ως και σήμερα

και τα οποία περιλαμβάνουν: 1. Υποτροπιάζοντα εμπύρετα με έναρξη στην παιδική ηλικία <5 ετών. 2. Γενικευμένα συμπτώματα με απουσία σημείων λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: α) αφθώδη στοματίτιδα, β) τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, γ) φαρυγγίτιδα, 3. Αποκλεισμός κυκλικής ουδετεροπενίας, 4. Απουσία συμπτωμάτων μεταξύ των επεισοδίων, 5. Φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη. Στην ομάδα ασθενών πάνω στην οποία διατυπώθηκαν τα τροποποιημένα κριτήρια Marschall είχε διαπιστωθεί η συνύπαρξη συμπτωμάτων όπως το κοιλιακό άλγος, διάρροια, κεφαλαλγία, εξάνθημα ή ακόμα και συμπτώματα από το αναπνευστικό, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε και σε επόμενες σειρές ασθενών ¹⁹.

Σε επίπεδο εργαστηριακών, για τη διάγνωση του PFAPA είναι πάντα απαραίτητος ο έλεγχος με γενική αίματος τόσο κατά την εκδήλωση των συμπτωμάτων όσο και ενδιάμεσα των επεισοδίων προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη κυκλικής ουδετεροπενίας, ενώ φυσικά αναμένεται αυξημένος αριθμός λευκών κατά τη διάρκεια των επεισοδίων. Επίσης, πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως CRP και αμυλοειδές ορού αναμένεται να είναι αυξημένες, όπως φυσικά και η ΤΚΕ. Οι τιμές αυτές επανέρχονται στο φυσιολογικό λίγες μέρες μετά το επεισόδιο. Αντίθετα, στον FMF συχνά η ΤΚΕ και το αμυλοειδές ορού παραμένουν αυξημένα (για το αμυλοειδές το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στο 70% των ασθενών). Επίσης, χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ύπαρξης φλεγμονής στη μεταξύ των επεισοδίων περίοδο, μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο TNF- α , IL-6 και IL-1. Παρότι μια μελέτη έχει δείξει ότι οι ασθενείς με FMF έχουν στατιστικά αυξημένες τιμές σε σχέση με φυσιολογικά control στην περίοδο μεταξύ των επεισοδίων, το εύρος τιμών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών είναι δύσκολο να διαχωριστεί, οπότε η χρήση τους στην κλινική πράξη προσφέρει περιορισμένη διαγνωστική βοήθεια ²⁰.

Είναι γνωστή η πολύ καλή ανταπόκριση του PFAPA στα κορτικοστεροειδή, ειδικά εφόσον χορηγηθούν στο 1^ο 24ώρο εκδήλωσης των συμπτωμάτων, οπότε και αναμένεται η ανάσχεση του επεισοδίου. Συνηθέστερα, χορηγείται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε δόση 0.5 – 2.0 mg/kg με μέγιστη δόση τα 60 mg. Σε μεγάλες σειρές ασθενών έχει περιγραφεί πλήρης ανταπόκριση περίπου στα 2/3 των ασθενών, μερική στο 1/3 των ασθενών, ενώ ένα 5% δεν ανταποκρίνεται ²¹. Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης κυμαίνεται από 4 – 12 ώρες και φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η δόση, τόσο ταχύτερη είναι και η ύφεση του πυρετού ²²⁻²⁴. Σε μελέτη με τη χρήση δόσης 1 mg/kg, το 80% των ασθενών ανταποκρίθηκε σε 1 δόση, ενώ 20% των ασθενών χρειάστηκε και 2^η δόση, η οποία μπορεί να χορηγηθεί 12 – 48 ώρες μετά ²⁵. Η συχνή χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει περιγραφεί ότι μειώνει τη συχνότητα των επεισοδίων στο 19-50% των ασθενών ²³, ωστόσο σε 30% των ασθενών έχει περιγραφεί και αραίωση των επεισοδίων ²⁵. Σε αυτό θα πρέπει να συνυπολογιστεί και το γεγονός ότι τους καλοκαιρινούς μήνες ένα ποσοστό ασθενών εκδηλώνει σαφώς λιγότερα επεισόδια ²⁵. Στο ερώτημα αν μια δόση κορτικοστεροειδών ανά 3 – 6 εβδομάδες έχει μακροπρόθεσμες συνέπειες δεν έχει ακόμα δοθεί απάντηση στη βιβλιογραφία.

Η αμυγδαλεκτομή αποτελεί μια ιδιαίτερα αποτελεσματική επιλογή για την οριστική αντιμετώπιση του PFAPA, το οποίο αναμένεται να υφεθεί πλήρως μέχρι την ηλικία των 10-12 ετών, ενώ σε λίγους ασθενείς οι εκδηλώσεις συνεχίζουν και στην ενήλικη ζωή. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα της αμυγδαλεκτομής/αδενοειδεκτομής της τάξης του 97% ²⁶⁻²⁸.

PFAPA και FMF: σημεία κλινικής αλληλοεπικάλυψης

Τα τελευταία χρόνια η λεπτομερέστερη μελέτη του PFAPA και του FMF έχει αναδείξει αρκετά ενδιαφέροντα δεδομένα σχετικά με την αλληλοεπικάλυψη της κλινικής συμπτωματολογίας των 2 παθήσεων. Η πιο μεγάλη μελέτη για το PFAPA δημοσιεύτηκε το 2014 και στην οποία συμμετείχαν 301 ασθενείς με PFAPA. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ότι στο PFAPA εκτός από την τριάδα των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων (αφθώδη έλκη, φαρυγγίτιδα, αδενοπάθεια), συνυπάρχουν συμπτώματα από την κοιλιά στο 59% των ασθενών, μυοσκελετικά συμπτώματα στο 39% και εξάνθημα στο 13%. Πιο συχνό σύμπτωμα είναι η φαρυγγίτιδα (90%), ακολουθεί η λεμφαδενοπάθεια (78%) και τα αφθώδη έλκη στόματος (57%), αλλά μόλις το 44% των ασθενών εκδηλώνει ταυτόχρονα και τα 3 συμπτώματα. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ένα 10-17% των ασθενών εκδηλώνει συμπτωματολογία PFAPA μετά την ηλικία των 5 έτων, κάτι το οποίο δε συμβαδίζει με τα υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια. Σε αυτούς τους ασθενείς με έναρξη συμπτωμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία η συνύπαρξη και των τριών χαρακτηριστικών συμπτωμάτων πλησιάζει το 55%²¹. PFAPA όμως έχει περιγραφεί και με έναρξη στην ενήλικη ζωή με μέση ηλικία έναρξης τα 20.9 +/- 7.5 έτη²⁹.

Γίνεται συνεπώς αντιληπτό ότι η διάγνωση του PFAPA είναι σαφώς πιο περιπλεγμένη από ότι αρχικά φαίνεται. Επιπλέον, η εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων του PFAPA σε ασθενής με επιβεβαιωμένη διάγνωση για FMF, TRAPS και Hyper – IgD δίνει ψευδώς θετική διάγνωση για PFAPA σε ποσοστό 8%, 53% και 87% αντίστοιχα³⁰. Το ίδιο ισχύει και με την εφαρμογή των κριτηρίων για τη διάγνωση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο TRAPS, CAPS, Hyper – IgD καθώς και PFAPA (πίνακας 5)⁸.

Πίνακας 5

No. patients who met FMF diagnosis in our series according to different diagnostic tools. Data are n/N (%).

	Yalcinkaya-Ozen Criteria	Tel Hashomer Criteria	Livneh Criteria
FMF patients positive for FMF	250/286 (87.4)	122/271 (45.0)	221/286 (77.3)
CAPS false-positive for FMF	10/32 (31.3)	0/32 (0.0)	12/32 (37.5)
MKD false-positive for FMF	25/45 (55.6)	2/45 (4.4)	35/45 (77.8)
TRAPS false-positive for FMF	30/53 (56.6)	3/53 (5.7)	42/53 (79.2)
PFAPA false-positive for FMF	53/160 (33.1)	2/160 (1.1)	62/160 (38.8)
Undefined patients	38/87 (43.7)	1/87 (1.1)	53/87 (60.9)

FMF: familial Mediterranean fever; CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome; MKD: mevalonate kinase deficiency; TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; PFAPA: aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome.

J Rheumatology 2016; 43: 154 - 160

Δηλαδή, η κλινική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των περιοδικών εμπυρέτων συνδρόμων είναι σημαντική και το διαγνωστικό πρόβλημα που συχνά αντιμετωπίζουμε με αυτούς τους ασθενείς δικαιολογημένο.

Σχετικά με την αλληλοεπικάλυψη PFAPA με FMF έχει προκύψει τα τελευταία χρόνια ότι ως και τα 2/3 των ασθενών με PFAPA είναι ετεροζυγώτες για το γονίδιο του FMF³¹⁻³³.

Αντίστροφα με τα παραπάνω, σε πρόσφατη μελέτη στην Τουρκία, 25% των ασθενών με PFAPA πληρούν τα κριτήρια του FMF, με τα 2/3 αυτών να είναι ετεροζυγώτες για FMF³⁴. Και ενώ η αμυγδαλεκτομή έχει εξαιρετικά ποσοστά επιτυχίας που ξεπερνούν το 90% σε ασθενείς με PFAPA, το ποσοστό αυτό φτάνει κοντά στο 50% σε ασθενείς με PFAPA και ετεροζυγωτία για FMF³⁴. Σε άλλη πρόσφατη μελέτη στο Ισραήλ ένα 20% των ασθενών με PFAPA, έχουν παράλληλα διαγνωσθεί με FMF, παρουσιάζοντας παράλληλα πολύ καλή ανταπόκριση στην κολχικίνη³⁵, ένα φάρμακο το οποίο κατεξοχήν χρησιμοποιείται στον FMF, άλλα όχι και στο PFAPA.

Μέχρι πρόσφατα υπήρχαν λίγα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης σε ασθενείς με PFAPA. Το κλινικό αποτέλεσμα δεν είναι ο πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων, αλλά η μείωση της συχνότητας των επεισοδίων^{33,36,37}. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη στην Τουρκία με τη συμμετοχή 356 παιδιών με PFAPA, τα οποία έλαβαν προφύλαξη με κολχικίνη. Στο συντριπτικό 85% παρουσιάστηκε μείωση της συχνότητας των επεισοδίων. Από του 200 και πλέον ασθενείς που ελέγχθηκαν για FMF, οι 57 ήταν ετεροζυγώτες για FMF. Σε αυτούς το ποσοστό ανταπόκρισης στην κολχικίνη ήταν 96%. Αντίστοιχα, το ποσοστό ανταπόκρισης στην κολχικίνη ασθενών με PFAPA οι οποίοι ήταν αρνητικοί στον έλεγχο για FMF έπεφτε στο 80%²².

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα γίνεται σαφές ότι στο PFAPA, η τετράδα συμπτωμάτων: περιοδικός πυρετός, αφθώδη στοματίτιδα, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και φαρυγγίτιδα συμπληρώνεται από τη συνύπαρξη συμπτωμάτων από την κοιλιά, τη μερική ανταπόκριση στην κολχικίνη και την ετεροζυγωτία για FMF.

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση περιοδικών εμπυρέτων – Μονάδα Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Δεδομένης της κλινικής αλληλοεπικάλυψης των περιοδικών εμπυρέτων συνδρόμων και της δυσκολίας τους σαφούς διαχωρισμού τους, στην Μονάδα Παιδιατρικής Ρευματολογίας του Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» χρησιμοποιούμε ως εργαλείο τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια Eurofever, τα οποία προέκυψαν από τη μελέτη ασθενών που έχουν καταγραφεί στην Ευρωπαϊκή βάση καταγραφής περιστατικών Eurofever. Συγκεκριμένα αναλύοντας τα συμπτώματα ασθενών με γνωστές μεταλλάξεις και χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες στατιστικές μεθόδους έχει προκύψει ένα σκορ για κάθε σύμπτωμα και ένα συνολικό σκορ για κάθε σύνδρομο³⁸. Στη μονάδα μας, εφόσον ο ασθενής υπερβαίνει αυτό το σκορ τότε θα προχωρήσουμε σε γενετικό έλεγχο για το αντίστοιχο νόσημα. Στην περίπτωση ασθενών με PFAPA εφόσον υπάρχει υπόνοια για συνύπαρξη συμπτωμάτων FMF, τότε ελέγχουμε τους ασθενείς γονιδιακά και για FMF.

Θεραπευτικά οι ασθενείς με PFAPA μετά την περίοδο καταγραφής και κλινικοεργαστηριακού ελέγχου θα λάβουν θεραπευτικά πρεδνιζολόνη σε δόση 2 mg/kg εντός του πρώτου 24ώρου από την έναρξη του πυρετού. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχήμα 1 mg/kg σε δύο δόσεις με διαφορά 12 ωρών ή 1 mg/kg για 2 συνεχόμενες ημέρες. Σε επόμενα επεισόδια και εφόσον το σχήμα αποβεί πετυχημένο η δόση μπορεί να μειωθεί στη μικρότερη αποτελεσματική. Σε εκείνους τους ασθενείς που δε θα ανταποκριθούν στα κορτικοστεροειδή ή σε αυτούς με λιγότερο τυπικά συμπτώματα. Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν πιο πάνω σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης στο PFAPA,

αρκετοί από τους ασθενείς μας θα ξεκινήσουν προφυλακτική αγωγή με κολχικίνη και όπως και εκείνοι στους οποίους παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των επεισοδίων μετά την έναρξη κορτικοστεροειδών επί του επεισοδίου. Προκειμένου να κριθεί η αποτελεσματικότητα της κολχικίνης το φάρμακο θα πρέπει να ληφθεί για τουλάχιστον 3 – 6 μήνες. Η κολχικίνη είναι ένα φάρμακο με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας με κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τις διαρροϊκές κενώσεις που αποτελούν και την κυριότερη αιτία δυσανεξίας στο φάρμακο και την ιδιοσυγκρασιακή ακοκκιοκυτταραιμία. Σημαντικό κίνδυνος τοξικότητας προκύπτει όταν συγχωρηγηθεί με φάρμακα όπως οι μακρολίδες, κάποια αντιμυκητιασικά και ο χυμός Grapefruit.

Επί αποτυχίας της ανωτέρω αγωγής ή σημαντικής αύξησης της συχνότητας των επεισοδίων μπορεί να πραγματοποιηθεί αμυγδαλεκτομή. Ωστόσο, σε αυτή την επιλογή θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι τα συμπτώματα του PFAPA αναμένεται να αυτοπεριοριστούν ως την ηλικία των 10-12 ετών, αν όχι νωρίτερα και φυσικά η επιθυμία της οικογένειας.

Μια άλλη εν δυνάμει θεραπευτική επιλογή είναι η χορήγηση Anakinra, ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1. Σε ασθενείς με PFAPA έχει διαπιστωθεί η υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον υποδοχέα IL-1R. Μάλιστα η χορήγηση 1 δόσης Anakinra 1 mg/kg είχε σαν αποτέλεσμα τη πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων σε 3 από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε. Ενδεχομένως να αποτελεί μια εξαιρετική εναλλακτική επιλογή³⁹.

Οι ασθενείς με PFAPA έχει παρατηρηθεί ότι έχουν χαμηλά επίπεδα VitD. Το όφελος από τη χορήγηση VitD σε ασθενείς με VitD δεν έχει αποδειχτεί, ωστόσο σε ασθενείς που έλαβαν 400 IU ανά ημέρα παρατηρήθηκε μείωση της διάρκειας των επεισοδίων του πυρετού, ενώ σε ένα ποσοστό ασθενών μειώθηκε η συχνότητα των επεισοδίων^{40,41}.

Μια άλλη φαρμακευτική ουσία που έχει χορηγηθεί με μικρή όμως επιτυχία είναι η σιμετιδίνη, της οποίας η αποτελεσματικότητα περιγράφεται στο 25 – 30%, χωρίς όμως να είναι κατανοητός ο μηχανισμός δράσης επί του μηχανισμών της φλεγμονής^{18,25,42}.

Τέλος, για τη θεραπεία του FMF το φάρμακο εκλογής είναι πάντα η κολχικίνη στην κατάλληλη για την ηλικία δόση. Όπως αναφέρθηκε, η χορήγηση κολχικίνης και η ανταπόκριση στην αγωγή αποτελεί ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του FMF, και για αυτό το λόγο σε πολλές περιπτώσεις επί ισχυρών κλινικών ενδείξεων και χωρίς γενετική επιβεβαίωση χορηγείται κολχικίνη για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών. Εφόσον ελεγχθούν τα συμπτώματα, συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου αφού πρακτικά η ανταπόκριση στην αγωγή αποτελεί εκείνο το διαγνωστικό κριτήριο το οποίο μαζί με τα υπόλοιπα συμπτώματα και ευρήματα επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Επί δυσανεξίας στην κολχικίνη ή αποτυχίας ελέγχου των συμπτωμάτων έχει ένδειξη η χρήση αναστολέων IL-1 ή ακόμα και IL-6 όπως περιγράφεται παραπάνω.

Συμπεράσματα

Υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των κλινικών φαινοτύπων των περιοδικών εμπυρέτων συνδρόμων. Αυτός είναι ο λόγος που συχνά υπάρχει δυσκολία στη διάγνωση των ασθενών. Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των κλινικών εκδηλώσεων και βήμα-βήμα προσέγγιση προκειμένου να τεθεί η σωστή διάγνωση.

Ειδικά για το PFAPA και τον FMF, σύνδρομα τα οποία συναντούμε συχνά στην Ελλάδα, διαπιστώνουμε ότι έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά. Πέραν της αλληλοεπικάλυψης των

συμπτωμάτων ο διαχωρισμός τους είναι συχνά αρκετά δύσκολος λόγω της συχνής παρουσίας μεταλλάξεων MEFV σε ασθενείς με PFAPA, της ανταπόκριση και των δυο συνδρόμων στην κολχικίνη και της ταυτόχρονης διάγνωσης των δύο συνδρόμων σε ασθενείς. Προφανώς αυτά τα κοινά σημεία δεν είναι αρκετά για να ισχυριστούμε ότι FMF και PFAPA αντιπροσωπεύουν ελαφρώς διαφοροποιημένους φαινοτύπους του ίδιου νοσήματος. Σε κάθε περίπτωση οι γονιδιακές μεταλλάξεις του FMF, αλλά και των άλλων περιοδικών εμπυρέτων ίσως διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στον κλινικό φαινότυπο του PFAPA, το οποίο δεν έχει ακόμα συσχετισθεί με κάποια γενετική μετάλλαξη.

Βιβλιογραφία

1. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-641.
2. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet*. 2007;71(5):458-467.
3. Deltas CC, Mean R, Rossou E, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) mutations occur frequently in the Greek-Cypriot population of Cyprus. *Genet Test*. 2002;6(1):15-21.
4. Fragouli E, Eliopoulos E, Petraki E, et al. Familial Mediterranean Fever in Crete: a genetic and structural biological approach in a population of 'intermediate risk.' *Clin Genet*. 2007;73(2):152-159.
5. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-253.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5340644>. Accessed February 2, 2019.
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885.
7. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398.
8. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, et al. Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. *J Rheumatol*. 2016;43(1):154-160.
9. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):973-977.
10. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908-1919.
11. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017;69(4):854-862.
12. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol*. July 2018.
13. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):610-613.

14. Ugurlu S, Hacıoğlu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdoğan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):105.
15. Koga T, Sato S, Miyamoto J, et al. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: study protocol for an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):715.
16. 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(1):10200.
17. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(9):658-659.
18. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15-21.
19. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124(4):e721-8.
20. Uslu AU, Aydın B, İcagasioğlu IS, et al. The Relationship Among the Level of Serum Amyloid A, High-Density Lipoprotein and Microalbuminuria in Patients With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1003-1008.
21. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1125-1129.
22. Gunes M, Cekiç S, Kiliç SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int*. 2017;59(6):655-660.
23. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):981-984.
24. Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, Sagun ÖF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(11):1588-1590.
25. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178-184.
26. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoğlu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(10):902-906.
27. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr*. 2016;179:172-177.
28. Erdoğan F, Kulak K, Öztürk O, İpek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(4):270-274.
29. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(5):358-360.

30. Gattorno M, Sormani MP, D’Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1823-1832.
31. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. 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.
32. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):78-82.
33. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine.* 2016;83(4):406-411..
34. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cinar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr.* 2018;192:253-255.
35. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr.* 2019;204:270-274.
36. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1090-1092.
37. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):471-474.
38. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):799-805.
39. 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(17):7148-7153.
40. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(3):362-364.
41. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):964-968.
42. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(6):958-964.