

Streszczenie

Wstęp:

Gorączka jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt pediatrycznych. Zespoły gorączek nawrotowych (ZGN) należą do rzadkich schorzeń na podłożu autozapalnym. W odróżnieniu od chorób autoimmunizacyjnych w ZGN nie stwierdza się występowania autoprzeciwciał ani autoreaktywnych limfocytów T. Wspólną cechą ZGN są nawracające, samoograniczające się epizody gorączkowe, którym mogą towarzyszyć objawy z różnych narządów (skóry, śluzówek, układu kostnego, przewodu pokarmowego i węzłów chłonnych). Najczęściej gorączki okresowe mają dobre rokowanie i za wyjątkiem przypadków powikłanych amyloidozą, nie wpływają na długość życia. W naszej strefie geograficznej najczęściej występuje zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła oraz limfadenopatii szyjnej (PFAPA), rzadziej spotykane są wrodzone, dziedziczne monogenowo ZGN, do których należą m.in. rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF), gorączka nawrotowa związana z deficytem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS), oraz zespół Muckle – Wells'a (MSW). Dotychczas w literaturze nie przedstawiono charakterystyki polskiej populacji pacjentów z ZGN. Gotowość do rozpoznawania i świadomość istnienia ZGN wśród polskich lekarzy są niewystarczające, chociaż z każdym rokiem zwiększa się. W wielu przypadkach diagnoza stawiana jest z opóźnieniem, co z kolei wiąże się z wielokrotnymi, niepotrzebnymi hospitalizacjami, cyklami antybiotykoterapii, a w niektórych zespołach także z większym ryzykiem powikłań.

Etiologia zespołu PFAPA pozostaje nieznana - dotychczas nie znaleziono podłoża genetycznego, ani żadnego specyficznego markera laboratoryjnego choroby. Diagnoza opiera się na obrazie klinicznym oraz wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn nawrotowej gorączki, w tym chorób infekcyjnych. W ostatnich latach w piśmiennictwie ukazało się kilka prac sugerujących przydatność białka C-reaktywnego (CRP) oraz prokalcytoniny w diagnostyce zespołu PFAPA. Dotychczas nie dokonano jednak jednoczesnej oceny stężeń CRP i prokalcytoniny u pacjentów z zespołem PFAPA oraz w dwóch grupach kontrolnych złożonych z pacjentów z różnorodnymi infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi.

Badania nad patogenezą zespołu PFAPA ujawniły wiele zaburzeń dotyczących parametrów immunologicznych - zarówno w czasie ostrych rzutów PFAPA jak i w okresach bezgorączkowych. Stwierdzono m.in. supresję IL-7, która odgrywa krytyczną rolę w powstawaniu pamięci immunologicznej i najprawdopodobniej wzmacnia odpowiedź poszczepienną. Dotychczas nie zbadano odpowiedzi immunologicznej na szczepienia u pacjentów z zespołem PFAPA.

Cel pracy:

1. Charakterystyka obrazu klinicznego i przebiegu choroby w populacji polskich dzieci z zespołami gorączek nawrotowych, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu PFAPA.
2. Ocena skuteczności, działań niepożądanych oraz adherencji stosowanych metod leczenia w zespołach gorączek nawrotowych.
3. Zbadanie wpływu choroby na jakość życia pacjentów z zespołami gorączek nawrotowych oraz ich rodzin przed i po postawieniu właściwej diagnozy.
4. Ocena przydatności oznaczania prokalcytoniny i CRP w różnicowaniu nawrotowych incydentów gorączkowych w przebiegu zespołu PFAPA od ostrych zakażeń bakteryjnych i wirusowych.
5. Ustalenie wpływu nawracającej aktywacji układu zapalnego u dzieci z zespołem PFAPA na odporność poszczepienną.

Material i metody:

Badaniem objęto 55 pacjentów, u których zdiagnozowano zespół gorączek nawrotowych w latach 2006-2014 w Katedrze i Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych. Retrospektywną

analizą objęto 13 dzieci zdiagnozowanych do roku 2010. Prospektywna część badania objęła kolejnych 42 chorych (01.2010-10.2015). Ustalono schemat postępowania diagnostyczno-leczniczego oraz definicje odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Podstawowym elementem procesu diagnostycznego było dokładne badanie podmiotowe (ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu rodzinnego, przebytych infekcji, reakcji na szczepienia, wieku rozpoczęcia choroby, częstości występowania i czasu trwania rzutów gorączki oraz towarzyszących im objawów) uzupełnione o badanie fizykalne oraz badania dodatkowe. Z rodzicami 50 pacjentów przeprowadzono ankietę dotyczącą wybranych aspektów choroby, wywierających wpływ na jakość życia pacjentów i ich rodzin. Leczenie pacjentów z zespołem PFAPA polegało na przerywaniu rzutów gorączki pojedynczą dawką glikokortykosterydu (GKS), podawanego w ciągu pierwszych 24 godz. od wystąpienia gorączki. O niepowodzeniu leczenia świadczyły ≥ 2 lub $\geq 60\%$ rzutów nie ustępujących pod wpływem GKS. U wszystkich dzieci z PFAPA rozważano tonsillektomię. W leczeniu FMF stosowano przewlekle kolchicynę oraz GKS doraźnie w celu przerwania rzutów gorączki. Oporność na kolchicynę zdefiniowano jako obecność ≥ 1 typowego ataku choroby w ciągu 3 kolejnych miesięcy mimo stosowania maksymalnej dawki leku. Postępowanie terapeutyczne w zespole TRAPS ograniczało się do doraźnego podawania GKS. Całkowitą remisję choroby zdefiniowano jako okres bez rzutów gorączki nawrotowej trwający minimum 12 miesięcy.

Stężenie prokalcytoniny i CRP oznaczono u 38 pacjentów z zespołem PFAPA oraz w 81 dzieci w wieku 1-10 lat hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia bakteryjnego ($n = 42$) lub ostrej infekcji wirusowej ($n = 39$), stanowiących grupę kontrolną.

U 31 dzieci z zespołem PFAPA oraz u 22 zdrowych dzieci (grupa kontrolna) oznaczono testem ELISA poziom przeciwciał poszczepiennych przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR). Wszystkie dzieci były zaszczepione jedną dawką szczepionki MMR (w drugim roku życia), zgodnie z obowiązującym w Polsce Programem Szczepień Ochronnych.

Wyniki:

U 47 dzieci rozpoznano zespół okresowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła oraz limfadenopatii szyjnej (PFAPA), u 8 monogenowe zespoły gorączek nawrotowych. Najczęstszymi objawami towarzyszącymi gorączce były: w zespole PFAPA - zapalenie gardła (97,9%), limfadenopatia szyjna (97,9%) i aftowe zapalenie jamy ustnej (59,6), w zespołach monogenowych – ból brzucha (87,5%) i biegunka (70%). W 80% przypadków ibuprofen skuteczniej niż paracetamol łagodził objawy epizodów gorączkowych. Sterydy przerywały rzuty PFAPA u 90,9% leczonych pacjentów. Niepożądany efekt leczenia w postaci skrócenia okresów bezobjawowych wystąpił u 27,3% leczonych dzieci - w połowie przypadków był to jedynie efekt przejściowy. Inne objawy niepożądane były łagodne i dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów (9,1%). Tonsillektomia była skuteczna u wszystkich operowanych dzieci, u żadnego nie obserwowano powikłań pooperacyjnych. Całkowitą remisję (> 12 miesięcy) osiągnęło 14 chorych z PFAPA (po tonsillektomii: $n = 5$, samoistne ustąpienie objawów: $n = 9$) oraz pacjent z monogenowym MWS, który jako jedyny otrzymał leczenie biologiczne. Porównując cechy kliniczne choroby u pacjentów z zespołem PFAPA, którzy osiągnęli całkowitą remisję oraz tych, którzy jej nie osiągnęli - nie znaleziono istotnych różnic ($p > 0,05$). U żadnego pacjenta nie stwierdzono objawów amyloidozy, ani innych powikłań związanych z chorobą. Wyniki wywiadu z rodzicami wykazały negatywny wpływ ZGN na jakość życia pacjentów i ich rodzin. W większości przypadków, po zdiagnozowaniu ZGN obserwowano zmniejszenie ilości otrzymywanych antybiotyków, liczby hospitalizacji, pobrań krwi oraz lęku rodziców o zdrowie dziecka.

Stwierdzono znacznie podwyższone stężenie CRP u dzieci z zespołem PFAPA w porównaniu z pacjentami z infekcjami wirusowymi (średnia $160,26 \pm 80,73$ mg/L vs. $13,36 \pm 14,91$, $p < 0,01$). W porównaniu z pacjentami z zakażeniami bakteryjnymi stężenie prokalcytoniny u dzieci z zespołem PFAPA było istotnie niższe (mediana odpowiednio: $4,96$ vs $0,08$ ng/mL, $p = 0,002$). Analiza statystyczna wyników CRP i prokalcytoniny z zastosowaniem algorytmu C4.5 (klasyfikator statystyczny) pozwoliła na stworzenie drzewa decyzyjnego: infekcja wirusowa, jeśli $CRP \leq 19,1$ mg/L; w pozostałych przypadkach ($CRP > 19,1$ mg/L): PFAPA jeśli prokalcytonina $\leq 0,65$ ng/mL, infekcja bakteryjna prokalcytonina $> 0,65$ ng/mL. Dokładność (ang. *accuracy*) powyższej reguły przy 10-krotnej walidacji (ang. *10-fold cross validation*) oraz na niezależnej grupie testowej, złożonej z dzieci z zespołem PFAPA ($n = 11$) oraz pacjentów z ostrymi zakażeniami ($n = 19$) wynosiła odpowiednio 76,4% and 90%.

Odsetek pacjentów z ochronnym poziomem przeciwciał przeciwko śwince był istotnie niższy ($p=0,02$) u pacjentów z zespołem PFAPA (74,19%) w porównaniu z grupą kontrolną (95,45%). W przypadku przeciwciał przeciwko odrze i różyczce nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badaną a grupą kontrolną. U żadnego z uczestników badania nie obserwowano poważnych odczynów poszczepiennych po szczepieniu MMR ani po innych szczepieniach ochronnych.

Wnioski:

1. Zespoły gorączek nawrotowych należą do rzadkich, ale realnie występujących w Polsce chorób; gotowość polskich lekarzy do rozpoznania zespołów gorączek nawrotowych przyczynia się do wczesnej diagnozy, uniknięcia zbędnej antybiotykoterapii oraz korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów i ich rodzin
2. Zespół PFAPA charakteryzuje się stosunkowo łagodnym przebiegiem i dobrym rokowaniem; żadna z cech klinicznych przy rozpoznaniu nie stanowi czynnika prognostycznego choroby.
3. Ibuprofen jest skuteczniejszy niż paracetamol w zwalczaniu gorączki w przebiegu ZGN.
4. Przerywanie rzutów PFAPA sterydami jest bezpieczne i skuteczne - także w dawkach < 1 mg/kg prednizonu lub jego równoważnika.
5. W porównaniu z CRP, prokalcytonina jest lepszym markerem laboratoryjnym pozwalającym na odróżnienie rzutów PFAPA od ostrych zakażeń bakteryjnych.
6. CRP oraz (w mniejszym stopniu) prokalcytonina są przydatne w diagnostyce różnicowej rzutów PFAPA oraz ostrych infekcji wirusowych.
7. Wyniki jednoczesnych oznaczeń prokalcytoniny i CRP pozwalają na stworzenie modelu decyzyjnego stanowiącego potencjalne narzędzie diagnostyczne w różnicowaniu między rzutami PFAPA, ostrymi zakażeniami bakteryjnymi i ostrymi infekcjami wirusowymi; zbudowanie wiarygodnego modelu wymaga kontynuacji badań na większej grupie pacjentów.
8. Dzieci z zespołem PFAPA dobrze odpowiadają na składnik odrowy i różyczkowy szczepionki MMR.
9. Odporność poszczepienna przeciwko śwince, po podaniu pojedynczej dawki MMR w 2 r.ż. wydaje się niewystarczająca.