

PFAPA-syndrom – en viktig differentialdiagnos hos barn med återkommande feberepisoder

Periodisk feber, aftös stomatit, faryngit och cervikal adenit (PFAPA)-syndrom är en viktig differentialdiagnos till infektioner hos det stora antal barn som söker vård på grund av feber såväl i primärvården som på sjukhusens akutmottagningar. Nyckeln till diagnosen är en anamnes på regelbundet återkommande feberepisoder kopplade till symtom och tecken från halsen, men med avsaknad av snuva och hosta. Även om medvetenheten om tillståndet har ökat, är vår erfarenhet att patienter med PFAPA ofta får vänta länge på en korrekt diagnos och riskerar att felaktigt få upprepade infektionsdiagnoser och onödiga antibiotikabehandlingar.

De återkommande feberepisoderna vid PFAPA orsakas sannolikt av dysreglering av det medfödda immunsystemet, och sjukdomen tillhör därmed de autoinflammatoriska sjukdomarna, historiskt även benämnda periodiska febrar. De autoinflammatoriska sjukdomarna är en relativt nydefinierad och växande sjuksgrupp som karaktäriseras av återkommande attacker av generaliserad och organspecifik inflammation [1]. PFAPA betraktas som den vanligaste autoinflammatoriska sjukdomen hos barn i stora delar av världen [2].

Syftet med den här översikten är att bidra till en ökad medvetenhet och förbättrad kunskap om PFAPA genom att diskutera klinisk bild, utredning och differentialdiagnostik liksom sjukdomsmekanismer och behandling.

Klinisk bild

PFAPA debuterar vanligen före 5 års ålder och manifesterar sig genom återkommande feberepisoder utan snuva eller hosta men med associerade symtom från munhåla och hals i form av aftösa munsår, faryngit och/eller lymfadeniter i käkvinklarna. Under episoderna har barnet feber (oftast över 39 °C), sjukdomskänsla och systemisk inflammation med förhöjda inflammatoriska markörer. Av de associerade symtomen är faryngit vanligast och yttrar sig som alltifrån en diskret rodnad i svalget, framför allt tidigt under feberepisoden, till en påtaglig exudativ tonsillit, vilket vanligtvis ses senare under feberförloppet.

Karin Rydenman, doktorand, specialläkare i pediatrik, barn- och ungdomskliniken, NU-sjukvården, Uddevalla
 ● karin.rydenman@vregion.se

Stefan Berg, med dr, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus; båda avdelningen för pediatrik, institutionen för kliniska vetenskaper

Anna Karlsson-Bengtsson, professor, avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, institutionen för medicin

Anders Fasth, professor, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

Per Wekell, med dr, överläkare, barn- och ungdomskliniken, NU-sjukvården, Uddevalla; de två sistnämnda avdelningen för pediatrik, institutionen för kliniska vetenskaper; samtliga Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Faryngit förekommer under feberepisoderna hos omkring 90 procent av patienterna i en stor internationell kohort [3], medan cervikal lymfadenit förekommer hos drygt 70 procent av patienterna och afte hos drygt 50 procent. Alla tre symtomen fanns hos samma patient i knappt hälften av fallen. Utöver dessa tre huvudsymtom är det under feberepisoderna även vanligt med lindrigare buksmärta, enstaka kräkningar, huvudvärk och värk i leder och/eller muskler. Feberepisoderna vid PFAPA varar ofta i 3–6 dagar och brukar inte överstiga en vecka. Episoderna återkommer vanligen med 3–6 veckors intervall. Karaktäristiskt för sjukdomen är att feberepisoderna återkommer regelbundet hos de flesta patienter någon gång under sjukdomsförloppet, ofta under den första tiden. Mellan feberepisoderna är barnet symtomfritt och inflammationsmarkörer normaliserar. En mindre andel barn med mycket täta feberepisoder hinner dock inte återhämta sig helt mellan episoderna [3, 4]. Typiskt för PFAPA är att temperaturen i de flesta fall normaliserar inom några timmar efter att patienten erhållit en engångsdos peroralt kortison, något som kan användas som ett test för att stärka diagnosen och som också spelar en viss roll som behandlingsalternativ.

Sjukdomsbilden vid PFAPA beskrevs för första gången 1987 av Marshall et al [5]. Thomas et al definierade syndromet ytterligare år 1999 med diagnoskriterier för PFAPA grundade på den kliniska bilden (Fakta 1) [6]. Dessa klassiska kriterier används fortfarande, men allteftersom kunskapen om PFAPA och andra autoinflammatoriska sjukdomar vuxit har de kritiserats för att varken vara tillräckligt specifika eller sensitiva.

»Nyckeln till diagnosen är en anamnes på regelbundet återkommande feberepisoder kopplade till symtom och tecken från halsen men med avsaknad av snuva och hosta.«

HUVUDBUDSKAP

- PFAPA är en autoinflammatorisk sjukdom med regelbundet återkommande, självbegränsande feberepisoder som varar i 3–6 dagar.
- Feberepisoderna vid PFAPA är förenade med förhöjda inflammationsmarkörer och minst ett av symtomen i akronymen, med avsaknad av snuva och hosta.
- Barn med PFAPA är välmående mellan episoderna med normaliserade inflammationsmarkörer och växer normalt.
- PFAPA är troligen en underdiagnostiserad sjukdom och bör misstänkas hos barn med regelbundet återkommande feberepisoder och symtom från halsen men där ingen infektiös genes kunnat påvisas.
- Flera behandlingsalternativ finns för PFAPA, och kännedom om sjukdomen möjliggör ett adekvat omhändertagande av patienten.

FALLBESKRIVNING

Greta, 3 år, sökte på jourmottagningen med sin pappa på grund av hög feber sedan 3 dagar. Hon var trött och hängig, hade ätit sämre än hon brukade men hade ingen hosta eller snuva. I status sågs rejält svullna, rodnade tonsiller med beläggningar, ett aftöst sår i munslemhinnan och förstörade körtlar palperades i käkvinklarna bilateralt. Fadern berättade att Greta hade varit sjuk ofta den senaste tiden – faktiskt hade hon haft feber på det här sättet var fjärde vecka sedan ett halvår tillbaka! Greta hade CRP 153 mg/l och lätt förhöjda neutrofiler. Snabbtest för grupp A-streptokocker var negativt.

Greta fick preliminärt diagnosen PFAPA och remitterades till barn- och ungdomsklinik för uppföljning och behandling.



Exempel på faryngotonsillit vid PFAPA.

Exempelvis utmanas kriteriet att PFAPA ska debutera före 5 års ålder av ett växande antal beskrivningar av patienter med en i övrigt samstämmig sjukdomsbild, men med debut senare under barndomen eller till och med i vuxen ålder [7]. Som resultat av ett internationellt konsensusarbete har nya klassifikationskriterier för PFAPA nyligen publicerats (Fakta 2), vilka dock främst är avsedda att användas i forskningssammanhang [8].

PFAPA har beskrivits i studier från många ställen runt om i världen och ses allmänt som den vanligaste autoinflammatoriska sjukdomen hos barn i länder utanför östra Medelhavsområdet, där familjär medelhavsfeber är vanligt förekommande. I en norsk populationsstudie fann man en årlig incidens på 2,3/10 000 i gruppen barn < 5 år [9]. I Västra Götalandsregionen har uppskattningsvis 300 barn fått diagnosen under en 10-årsperiod, vilket ger en motsvarande incidens. PFAPA är därmed en sjukdom som varje barnläkare kommer att träffa på flera gånger under sin karriär.

Utredning och differentialdiagnostik

Diagnosen PFAPA baseras på den typiska kliniska bilden med stöd av diagnos- och klassifikationskriterier och genom uteslutande av andra sjukdomar. En feberdagbok är ett värdefullt verktyg för att kartlägga de stereotypa sjukdomsepisoderna och förekomst av regelbundenhet. I utredningen bör kliniskt status och provtagning både under och mellan feberepisoder ingå. Under episoderna ska definitionsmässigt minst ett av symtomen afte, faryngit eller cervikal adenit föreligga. Afte kan ibland även förekomma mellan episoderna. Förekomst av andra symtom under respektive mellan feberepisoderna bör också kartläggas. Inflammationsmarkörer såsom CRP och serumamyloid A (SAA) är tydligt förhöjda under feberepisoderna och normaliseras mellan episoderna hos barn med PFAPA. SAA är ett känsligt men ospecifikt akutfasprotein som på ett liknande sätt som CRP stiger vid systemisk ökning av proinflammatoriska cytokiner. Om CRP är tydligt förhöjt ger SAA inte någon ytterligare information [2].

Det vanligaste differentialdiagnostiska övervä-

FAKTA 1. Diagnostiska kriterier för PFAPA [6]

- Regelbundet återkommande feberepisoder med debut vid tidig ålder (<5 år).
- Feberepisoder utan förkylningssymtom, med minst ett av följande kliniska tecken:
 - aftös stomatit
 - cervikal lymfadenit
 - faryngit
- Uteslutande av cyklisk neutropeni
- Asymtomatiska intervall mellan feberepisoderna
- Normal tillväxt och utveckling

FAKTA 2. Kliniska klassifikationskriterier för PFAPA från Eurofever/PRINTO [8]

MINST SJU AV ÄTTA:

Förekomst av:

- Faryngotonsillit
- Duration av feberepisoderna 3–6 dagar
- Cervikal lymfadenit
- Periodicitet

Avsaknad av:

- Diarré
- Bröstsmärta
- Hudutslag
- Artrit

NÖDVÄNDIGA FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR ATT TILLÄMPA DESSA KRITERIER:

- Förekomst av förhöjda akutfasreaktanter (SR/CRP/SAA) under feberepisoder.
- Noggrant övervägande av andra möjliga sjukdomar (maligniteter, infektioner, autoimmuna sjukdomar, immundefekter) och minst 6 månaders duration av återkommande sjukdomsaktivitet.

gandet till PFAPA är upprepade infektioner. Att på en akutmottagning skilja en enskild PFAPA-episod från en bakteriell eller virusorsakad halsinfektion kan vara svårt. Övre luftvägsinfektioner är mycket vanliga hos i övrigt friska småbarn, och under de första fem levnadsåren betraktas upp till 8 virala luftvägsinfektioner per år som normalt [10]. Förekomst av snuva och hosta, vanligen ingen eller endast diskret förhöjning av CRP samt fler sjukdomsfall inom familjen skiljer ut barn med upprepade virala övre luftvägsinfektioner från barn med PFAPA. Recidiverande streptokocktonsilliter kan vara mycket lika PFAPA-episoder både kliniskt och avseende inflammationsmarkörer. Snabbtest för grupp A-streptokocker och/eller svalgodling kan vara till hjälp, men streptokockorsakade tonsilliter är ovanliga hos barn under tre år, och möjligheten att ett positivt fynd återspeglar en icke-sjukdomsorsakande kolonisering måste beaktas [11]. Förekomst av aftösa sår kan vara till hjälp för att skilja recidiverande tonsilliter från PFAPA, då detta vanligtvis inte ses vid streptokockinfektioner. Feberdagboken ger god ledning över tid då återkommande infektioner till skillnad från PFAPA uppträder oregelbundet och van-

TABELL 1. PFAPA versus klassiska ärftliga periodiska febersyndrom [2]

● Sjukdom	PFAPA	FMF	TRAPS	CAPS			MKD
				FCAS	MWS	CINCA/NOMID	
● Feberepisodernas duration	3–6 dagar	6–72 timmar	1–6 veckor	12–24 timmar	24–48 timmar	Kontinuerliga symtom med feber under attacker	3–7 dagar
● Utlösande faktorer		Episoder kan ibland utlösas av stress och menstruationer		Episoder utlöses av köldexponering			Episoder kan utlösas av vaccinationer
● Huvudsakliga organengagemang	Afte, faryngit och/eller cervical adenit	Serosit: peritonit, pleurit och/eller artrit (stora leder)	Konjunktivit, periorbitalt ödem, pleurit, perikardit, huvudvärk, buksmärtor, mjältförstoring, artrit, led- och muskelsmärtor	Konjunktivit, ledsmärtor	Hörselnedsättning, konjunktivit, artrit/ ledsmärtor	Meningit, hörselnedsättning, konjunktivit, uveit och papillödem, benöversväxt, artrit/ ledsmärtor	Buksmärtor, diarré, lymfkörtelförstoring, splenomegali, huvudvärk, mun- och genitila sår (afte), artrit/ledsmärtor
● Hudutslag	Saknas	Erytelasliknande erytem på underben/fotrygg	Migrerande, smärtsamt erytelasliknande erytem	Urtikarialiknande hudutslag som ökar med köldexponering	Urtikarialiknande hudutslag	Urtikarialiknande hudutslag	Erytem, makulopapulärt eller purpura
● Gen (ärftlighet)	Multifaktoriell/polygen?	MEFV (AR) vanligen ursprung östra Medelhavsområdet	TNFRSF1A (AD)	NLRP3 (AD)	NLRP3 (AD)	NLRP3 (AD)	MVK (AR)

FMF: familjär medelhavsfeber, TRAPS: tumörnekrosfaktor (TNF)-receptorassocierade periodiska syndrom, CAPS: kryopyrinassocierade periodiska syndrom, FCAS: familjärt autoinflammatoriskt kölds syndrom, MWS: Muckle–Wells syndrom, CINCA/NOMID: kroniskt infantilt neurologiskt hud- och ledsyndrom/systemisk multiinflammatorisk sjukdom med neonatal debut, MKD: mevalonatkinasbrist, AR: autosomt recessiv, AD: autosomt dominant

liga virusinfektioner oftast ger olika typer av associerade symtom och varierande grad av feber och sjukdomsduration.

I utredningen av barn med oklara feberepisoder bör urinsticka och eventuellt urinodling ingå för att utesluta urinvägsinfektion. Andra odlingar, serologier och PCR kan också ha sin plats i utredningen beroende på klinisk bild. Det kan dock vara svårt att tolka de mikrobiologiska testresultaten då positiva svar kan bero på kolonisering. Om utredningen ger vid handen att barnet drabbas av upprepade bakteriella infektioner och/eller om andra tecken på immunbrist föreligger bör barnet utredas för immundefekt [12].

Vid utredning av misstänkt PFAPA bör blodstatus med differentialräkning ingå för att utesluta hematologisk sjukdom inklusive neutropeni. I de klassiska diagnoskriterierna för PFAPA ingår uteslutande av cyklisk neutropeni, en mycket ovanlig, ärftlig sjukdom med neutropeni som återkommer med cirka 21 dagars intervall. Neutropeniepisoderna åtföljs av feber, sjukdomskänsla, sår i munnen och (ibland svåra) bakteriella infektioner. Det medför, liksom vid PFAPA, en feberdagbok med ett mönster av regelbundet återkommande feberepisoder. Cyklisk neutropeni kan ofta med rimlig säkerhet uteslutas på klinisk grund, men diagnosen kan vara svår att ställa då neutrofilantalet kan vara som lägst före starten av en feberepisod. Vid misstanke om cyklisk neutropeni har rekommenderats upprepad provtagning av neutrofiler 3 gånger per vecka under 6 veckor. Ett mer praktiskt och barnvänligt alternativ vid denna frågeställning är dock DNA-analys av elastasgenen (ELANE) för att finna en eventuell sjukdomsframkallande variant [13, 14].

För att kunna ställa diagnosen PFAPA måste man också kunna skilja sjukdomen från andra autoinflammatoriska sjukdomar. De autoinflammatoriska sjuk-

domarna kan utifrån ärftlighetsmönster delas upp i monogena respektive multifaktoriella/polygena sjukdomar, där PFAPA tillhör de senare. De monogent ärftliga sjukdomarna är ovanliga, med undantag för familjär medelhavsfeber hos patienter med etnicitet från östra Medelhavsområdet. Monogen autoinflammatorisk sjukdom bör övervägas hos barn med återkommande feberepisoder om infektioner uteslutits och den kliniska bilden inte stämmer med PFAPA (se Fakta 2), inflammationsmarkörerna inte normaliseras mellan episoderna eller om det finns ärftlighet för sådan sjukdom.

I Tabell 1 ses en översikt av de klassiska monogent ärftliga autoinflammatoriska sjukdomarna i relation till PFAPA. Nyligen publicerade klassifikationskriterier för dessa sjukdomar från Eurofever/PRINTO kan också användas som stöd i den kliniska vardagen, även om de inte är avsedda att användas som diagnoskriterier [8].

En särskild utmaning är att skilja PFAPA från familjär medelhavsfeber hos patienter med ursprung i östra Medelhavsområdet [15]. Feberdagboken skiljer sig från den vid PFAPA genom att feberepisoderna är kortare (0,5–3 dagar), återkommer utan regelbundenhet och är associerade med smärtsam serosit (peritonit, pleurit) eller synovit (artrit). Episoderna är ofta förknippade med kraftig buksmärta, vilket är ovanligt vid PFAPA, medan faryngit/tonsillit, afte och cervical adenit inte är vanligt vid familjär medelhavsfeber. Under feberepisoderna är CRP och SAA kraftigt förhöjda, såsom vid PFAPA. Till skillnad från PFAPA har obehandlade patienter med familjär medelhavsfeber ofta en lågradig, subklinisk inflammation mellan feberepisoderna, för vilket SAA är en känslig markör. Detta bidrar på lång sikt till en ökad risk för amyloidos, som är en av de viktigaste komplikationerna till många av

de monogena autoinflammatoriska sjukdomarna [15, 16]. Amyloidos förekommer inte vid PFAPA. Familjär medelhavsfeber är i typfallet en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom, och DNA-analys kan ofta bekräfta diagnosen genom påvisande av två kända sjukdomsorsakande mutationer i MEFV-genen. Viktigt att observera är dock att en andel av patienterna med klinisk bild som vid familjär medelhavsfeber bara har en påvisbar mutation eller till och med ingen alls [17, 18].

DNA-analys kan användas för att diagnostisera många av de monogena autoinflammatoriska sjukdomarna men är i nuläget ofta både kostsamma och tidskrävande. Den låga prevalensen av monogena autoinflammatoriska sjukdomar gör att sannolikheten är låg för att hitta en sådan sjukdom utan en specifik klinisk misstanke. DNA-analys bör därför reserveras för fall med en reell klinisk misstanke om monogen sjukdom. Teknikutvecklingen går dock snabbt framåt, vilket medför minskade analyskostnader. Intensiv forskning leder till påvisande av nya autoinflammatoriska sjukdomar varje år, varför betydelsen av DNA-analys med helexon- eller helgenomsekvensering kommer att öka framöver.

En subgrupp av patienter med PFAPA-liknande sjukdomsbild men med tilläggsymtom som inte är typiska för diagnosen (se Fakta 2), och där annan autoinflammatorisk sjukdom inte kunnat påvisas, kallas ibland för »atypisk PFAPA« eller »PFAPA plus«. Dessa patienter gränsar till den relativt stora gruppen patienter med icke-klassificerbar autoinflammatorisk sjukdom. Utöver vad som redogjorts för här kan flera andra differentialdiagnoser övervägas: reumatiska sjukdomar, Crohns sjukdom, maligniteter samt Behçets sjukdom.

Sjukdomsmekanismer

PFAPA klassificeras som en autoinflammatorisk sjukdom. Detta har stöd i de till synes oprovocerade feberepisoderna med kraftig inflammation, avsaknad av autoantikroppar och autoreaktiva T-celler [19] och uppreglering av det medfödda immunförsvaret [1]. Kliniskt korrelerar denna bild till avsaknad av infektiösa agens och tecken på autoimmunitet, utebliven effekt av antibiotika och god effekt av kortisonbehandling.

Det finns ännu inget säkert svar på hur det gåtfulla sjukdomsförloppet med regelbundet återkommande feberepisoder uppkommer vid PFAPA. Immunologiska studier har visat på en dysreglering av flera olika komponenter i det medfödda immunförsvaret och en sekundär aktivering och Th1-differentiering av det adaptiva immunförsvaret. En positiv effekt av tonsillektomi har påvisats kliniskt, vilket understryker att tonsillerna har betydelse för sjukdomsmekanismen. PFAPA har tidigare ansetts vara en sporadiskt uppträdande sjukdom, men det har blivit allt tydligare att det finns en familjär anhopning och en möjlig genetisk predisposition för att utveckla sjukdomen [20].

Prognos och behandling

PFAPA har ett godartat naturalförlopp, och feberepisoderna blir lindrigare och återkommer med längre intervall med tiden. Vid långtidsuppföljningar av barn med PFAPA har man inte funnit någon ökad risk för andra sjukdomar [21, 22]. Hos de flesta patienter upp-

hör feberepisoderna helt inom 3-7 år, men i vissa fall kvarstår episoderna under längre tid eller återkommer efter en tids uppehåll, ända upp i vuxen ålder. Flera olika behandlingsalternativ för att lindra sjukdomsförloppet finns, och barn med misstänkt PFAPA bör remitteras till barnläkare med särskilt intresse för sjukdomen för ställningstagande till behandling. I första hand ges symtomlindrande behandling bestående av paracetamol och ibuprofen i samband med feberepisoder. En engångsdos peroralt kortison kan användas för att avbryta en feber episod och medför oftast att barnet blir feberfritt inom några timmar. Vår kliniska erfarenhet baseras på användning av betametason (0,5 mg 6-10 tabletter). Internationellt används kortison även som återkommande behandling vid varje feber episod, med nedtitrering till lägsta effektiva dos [23]. Att behandla upprepade episoder med kortison är inte okomplicerat, då intervallet till nästa PFAPA-episod ofta förkortas [22] och upprepade kortison doser till barn innebär risk för biverkningar. Vår uppfattning är att episodkuperande kortisonbehandling bör begränsas till ett par tillfällen per år och har sin plats framför allt då en feber episod infaller på en födelsedag, under en resa eller vid något annat tillfälle då feber är särskilt oläglig.

Utifrån den kliniska bilden med återkommande

»PFAPA är den vanligaste autoinflammatoriska sjukdomen i Sverige och inte ovanligare än att varje barnläkare och många allmänläkare kommer att träffa på den flera gånger under sin karriär.«

halsinflammation under feberepisoderna har tonsillektomi i utvalda fall använts som behandling mot PFAPA, vilket enligt klinisk erfarenhet och observationsstudier haft påfallande god effekt [9, 24]. Två randomiserade kontrollerade studier har kunnat visa att feberepisoderna upphör, blir färre eller får ett lindrigare förlopp efter tonsillektomi [25, 26]. Studierna är dock små och behäftade med vissa metodologiska problem, varför evidensen i en nyligen utgiven meta-analys bedöms som måttlig [27]. Man kan också ifrågasätta om en sjukdom som i regel är självbegränsande bör behandlas med en operation som är befattad med vissa risker, även om de är små. Den sammantagna bilden av tillgängliga studier och klinisk erfarenhet har lett till att tonsillektomi i klinisk praxis används för barn med PFAPA där symtomatisk behandling haft otillräcklig effekt och där man tillsammans med familjen bedömer att sjukdomen ger stora konsekvenser för barnets livskvalitet och familjens livssituation [28-30]. I vår kliniska vardag har vi valt att inte utföra tonsillektomi förrän efter 3 års ålder då risken för narcos- och operationskomplikationer kan vara lägre [31].

Förebyggande medicinsk behandling mot feberepisoderna har också prövats. Kolkicin, som är standardbehandling mot familjär medelhavsfeber, kan

förlänga intervallet och/eller minska intensiteten hos feberepisoderna hos vissa men långt ifrån alla patienter med PFAPA [20]. I länder med hög prevalens av familjär medelhavsfeber är också en stor andel av befolkningen bärare av mutationer i MEFV-genen. I dessa länder har man sett att kolkicin har bättre effekt hos patienter med klinisk PFAPA som också är bärare av en sådan mutation [32]. Kolkicin skulle alltså kunna utvecklas till ett intressant behandlingsalternativ vid PFAPA, men större studier behövs. Vi använder kolkicin framför allt då tonsillektomi inte haft full effekt, då kontraindikationer för tonsillektomi föreligger och i atypiska fall. Cimetidin har på försök använts som episodförebyggande behandling vid PFAPA, men det saknas evidens för dess effekt [33]. En liten fallstudie med fem patienter indikerar att IL-1-blockad har effekt på PFAPA-episoder [34], men detta behöver verifieras i större studier, och är en både dyr och komplicerad behandling.

Sammanfattning

PFAPA är den vanligaste autoinflammatoriska sjukdo-

men i Sverige och inte ovanligare än att varje barnläkare och många allmänläkare kommer att träffa på den flera gånger under sin karriär. I typiska fall är PFAPA en sjukdom som är lätt att känna igen utifrån de regelbundet återkommande feberepisoderna associerade med symtom och tecken från halsen hos i övrigt ofta påtagligt friska och pigga barn. Även om patienter med PFAPA på sikt har god prognos med hög grad av spontan utläkning så innebär sjukdomen flera år med återkommande sjukdomsepisoder, vilket påverkar barnets livskvalitet [29, 30] liksom hela familjens vardagsliv och ekonomi. Vid fördröjd diagnos riskerar barnet att utsättas för onödiga utredningar och felaktigt uppfattas som infekterat, medförande onödig antibiotikabehandling. Genom kännedom om diagnosen, en god anamnes och remittering till barnläkare med erfarenhet av PFAPA vid misstanke om sjukdomen kan barnen få rätt diagnos och behandling snabbare. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FP9U

REFERENSER

- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, et al. Horror autoinflammatory disease: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68.
- Wekell P, Karlsson A, Berg S, et al. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016;105(10):1140-51.
- 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(6):1125-9.
- Brown KL, Wekell P, Osla V, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr*. 2010;10:65.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43-6.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15-21.
- Cantarini L, Vitale A, Siciignano LL, et al. Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Front Immunol*. 2017;8:1018.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
- Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar 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(2):187-92.
- Grüber C, Keil T, Kulig M, et al. MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):505-12.
- Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, et al. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38(6):357-60.
- Wekell P, Hertting O, Holmgren D, et al. Fifteen-minute consultation: recognising primary immune deficiencies in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. Epub 7 feb 2019. doi: 10.1136/archdischild-2018-315484.
- Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect*. 2014;68(Suppl 1):S83-93.
- Zeidler C, Boxer L, Dale DC, et al. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol*. 2000;109(3):490-5.
- Wekell P, Frimam V, Balci-Peynircioglu B, et al. Familial Mediterranean fever - an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatr*. 2013;102(2):193-8.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.
- Wekell P, Karlsson A, Fasth A, et al. Familjär medelhavsfeber - viktig sjukdom i en globaliserad värld. Särskilt vanlig hos personer från östra Medelhavsområdet. *Läkartidningen*. 2016;113:DZFY.
- Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34.
- McGonagle D, McDermott ME A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297.
- Harel L, Hashkes FJ, Lapidus S, et al. The First International Conference on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2018;193:265-74.e3.
- Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, et al. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(6):958-64.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178-84.
- Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38.
- Galanakis CE, Giannoussi E, et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):434-5.
- Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2007;151(3):289-92.
- Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009;155(2):250-3.
- Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD008669.
- Garavello W, Pignataro L, Gaini L, et al. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(1):138-42.
- Sparud-Lundin C, Berg S, Fasth A, et al. From uncertainty to gradually managing and awaiting recovery of a periodic condition - a qualitative study of parents experiences of PFAPA syndrome. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):99.
- Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, et al. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):132.
- Amoils M, Chang KW, Saynina O, et al. Postoperative complications in pediatric tonsillectomy and adenoidectomy in ambulatory vs inpatient settings. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(4):344-50.
- Gunes M, Cekic S, Kilic 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):655-60.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-85.
- 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):7148-53.

SUMMARY

PFAPA syndrome - An important differential diagnosis in children with recurrent fever

Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) syndrome is the most common autoinflammatory disorder among children in many parts of the world and an important differential diagnosis in children presenting with recurrent fever episodes. Commonly, PFAPA has an onset under the age of 5 years. Fever episodes in PFAPA usually last 3-6 days and are associated with one or more of the cardinal symptoms aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. The fever episodes typically recur with an interval of 3-6 weeks, often with a striking regularity. During the episodes, the patient has elevated inflammatory variables such as CRP and serum amyloid A (SAA) and may sometimes have additional symptoms such as abdominal pain, nausea and leg pain. Between the fever episodes, the patient is typically free of symptoms with normalized inflammatory variables and grows normally. Awareness and recognition of PFAPA is key to providing the patient with adequate treatment and avoiding misdiagnosis.