

Periodisk feber-syndrom hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. Hos barn med gjentakende høy feber kan årsaken være såkalt periodisk feber-syndrom. Tilstanden er ikke uvanlig og er viktig å kjenne til for å stille riktig diagnose og unngå unødvendig behandling.

Materiale og metode. Basert på søk i Medline og PubMed og i tillegg egne erfaringer fra 22 barn diagnostisert med periodisk feber-syndrom ved Stavanger Universitetssjukehus gis en oversikt over tilstanden.

Resultater og fortolkning. Typisk ved periodisk feber-syndrom er at feberen kommer svært regelmessig, stiger brått og varer vanligvis 3–5 dager. Cervikal lymfadenitt, stomatitt eller faryngitt/tonsillitt ses i tillegg til hodepine, magesmerter, kvalme og påvirket allmenntilstand.

Av totalt 22 barn i vårt materiale var 17 gutter. Median debutalder var 12 måneder, median varighet av feberepisodene fire dager og mediantid mellom hver episode 25 dager. Cervikal lymfadenitt (n = 18) og tonsillitt/faryngitt (n = 16) var de vanligste funnene ved undersøkelse. I tillegg til høy feber og påvirket allmenntilstand hadde alle typisk høye verdier av C-reaktivt protein, men ingen påvist infeksjon. Over halvparten hadde fått fem eller flere antibiotikakurer før diagnose.

Ved typisk sykehistorie og funn ved undersøkelse av barna er behovet for utredning begrenset. Det er viktig å vurdere diagnosen ved regelmessig høy feber hos barn under fem år uten luftveisinfeksjon eller annen infeksjon. Ved mistanke om periodisk feber-syndrom bør barna henvises til barnelege. Det foreligger ikke kunnskapsbasert behandling av periodisk feber-syndrom, men tonsillektomi angis i litteraturen å ha behandlingseffekt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Knut Øymar
oykn@sus.no
Kvinne-Barneklivnikken
Stavanger Universitetssjukehus
Postboks 8100
4068 Stavanger
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Einar Klæboe Kristoffersen
Immunologisk seksjon
Avdeling for mikrobiologi og immunologi
Haukeland Universitetssjukehus
og
Gades Institutt
Universitetet i Bergen

I 1987 ble det beskrevet en tilstand hos barn med regelmessig forekomst av høy feber med ca. 4–6 ukers intervall, der det ble observert et eller flere av følgende symptomer i tillegg; aftøs stomatitt, cervikal lymfadenitt, tonsillitt eller faryngitt samt fravær av øvrige tegn til luftveisinfeksjon (1). Tilstanden er senere nøyere karakterisert og benevnes vanligvis med akronymet PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) (2–6), men omtales her som periodisk feber-syndrom. Kunnskap om tilstanden er viktig for å unngå gjentatte og unødvendige antibiotikakurer i primærhelsetjenesten og for om nødvendig å henvise barna til utredning hos barnelege. Pediatere vil møte barn henvist til vurdering eller innlagt i avdeling på grunn av gjentakende høy feber og redusert allmenntilstand med ukjent årsak. Øre-nese-hals-leger vil også møte denne tilstanden i kontakt med barn henvist for tonsillektomi på grunn av gjentakende halsinfeksjoner.

Med bakgrunn i litteraturen og eget pasientmateriale gis en oversikt over tilstanden, diagnostiske avgrensninger, forslag til utredning og eventuell behandling.

Materiale og metode

Vi har etter litteratursøk i Medline og PubMed i perioden november 2003–oktober 2006 bygd opp et litteraturarkiv om periodisk feber-syndrom som grunnlag for å kunne beskrive tilstanden, angi behov for utredning, differensialdiagnoser og eventuell behandling. Vi har benyttet søkeordene «periodic», «fever», «recurrent» og «syndrome». Alle artikler som omhandler periodisk feber-syndrom hos barn med unntak av noen kasuistikkrapporter, er lest og vurdert. Oversiktartikler og artikler som omtaler større pasientmaterialer og behandling, er inkludert i litteraturarkivet.

Ved Barneklivnikken, Stavanger Universitetssjukehus er det fra januar 2004 gjennomført et standardisert opplegg for utredning av barn med hyppige feberepisoder av ukjent årsak der symptomer og funn kan gi mistanke om periodisk feber-syndrom. Utredningen omfatter vanlig klinisk undersøkelse, måling av immunglobuliner (Ig) inklusive IgD og subklasser av IgG, lymfocyttkvantitering og regelmessig måling av nøytrofile granulocytter i 3–4 uker. Diagnosen periodisk feber-syndrom ble stilt når symptomer og funn tilfredstilte internasjonalt anerkjente kriterier (ramme 1) (3). Funn hos pasienter diagnostisert med periodisk feber-syndrom beskrives.

Resultater

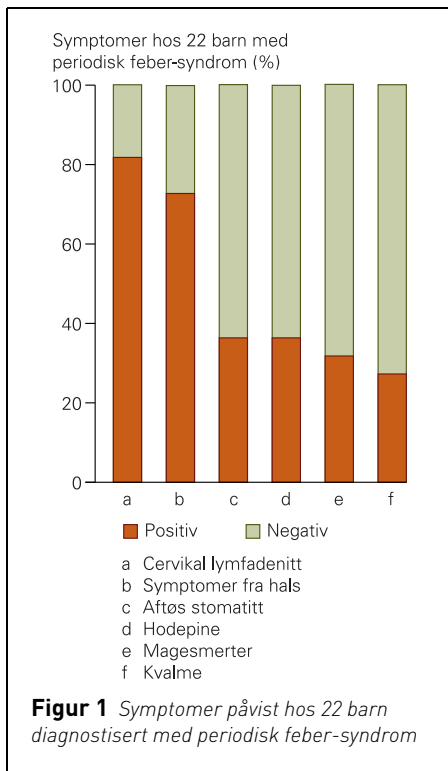
I perioden januar 2004 – april 2006 har vi diagnostisert 22 barn som vi mener tilfredstiller de diagnostiske kriteriene for periodisk feber-syndrom. Alle barna var yngre enn fem år ved debut, og dette tilsvarer en årlig incidens på cirka 3,5 per 10 000 barn i denne aldersgruppen. De 22 barna var enten henvist til poliklinikken for vurdering på grunn av hyppige feberepisoder (n = 10), eller innlagt i avdelingen for øyeblikkelig hjelp en eller flere ganger på grunn av høy feber med ukjent årsak (n = 12).

Alle barna hadde hatt regelmessige feberepisoder i minst ett år før diagnosen. De hadde under episodene høy feber, påvirket allmenntilstand, var uten andre kliniske tegn på luftveisinfeksjon enn eventuelle funn i halssenen og hadde normal allmenntilstand mellom feberepisodene. Symptomer og funn er oppsummert i e-tabell 1 og figur 1.

Hos alle barna ble det enten ved innleggelse eller ved undersøkelse hos egen lege funnet forhøyet verdi av C-reaktivt protein (CRP) ved feberepisodene, typisk verdi var 150–200 mg/l. Hos noen av barna var det ved noen episoder lett forhøyede verdier av totalt antall hvite blodlegemer.

Hovedbudskap

- Ved periodisk feber-syndrom hos barn opptrer regelmessige episoder med høy feber uten funn av infeksjon
- Typiske funn er cervikal lymfadenitt, tonsillitt/faryngitt, aftøs stomatitt og høy CRP-verdi
- Ved riktig diagnose unngås unødvendig antibiotikabehandling



Figur 1 Symptomer påvist hos 22 barn diagnostisert med periodisk feber-syndrom

Før diagnosen periodisk feber-syndrom ble stilt hadde fire barn fått 0–1 antibiotikakur, fem barn hadde fått 2–4 kurer, ni barn 5–10 kurer, og fire barn mer enn ti kurer med antibiotika (fig 2).

Diskusjon

En oppdatert oversikt over periodisk feber-syndrom viser at det er beskrevet rundt 200 tilfeller i litteraturen (2). Tilstanden er trolig underdiagnostisert, og den finnes mest sannsynlig i alle befolkningsgrupper (2). Etter økt oppmerksomhet på tilstanden ved Stavanger Universitetssjuehus har vi sett at den ikke er uvanlig, noe som bekrefter en underreportering fordi den er lite kjent. I perioden vi har registrert pasienter med periodisk feber-syndrom ved barneavdelingen, har vi ikke påvist noen andre årsaker til regelmessig eller periodisk feber. Vi fant en overhyppighet hos gutter, noe som samsvarer med andre materialer (3, 7–9).

Ramme 1

Diagnostiske kriterier for periodisk feber-syndrom (PFAPA) hos barn (3)

1. Regelmessig opptredende feber med begynnelse i tidlig alder (< 5 år).
2. Konstitusjonelle symptomer med fravær av øvre luftveisinfeksjon og med minst et av følgende kliniske tegn
 - a) Aftøs stomatitt
 - b) Cervikal lymfadenitt
 - c) Faryngitt
3. Utelukket sykklisk nøytropeni
4. Helt asymptomatiske intervaller mellom episodene
5. Normal vekst og utvikling

Diagnose, symptomer og kliniske funn

De diagnostiske kriteriene for periodisk feber-syndrom ble publisert i 1999 (3) (ramme 1). Periodisk feber-syndrom bør mistenkes når barn har flere episoder med høy feber uten tegn til luftveisinfeksjon eller annen infeksjon, og spesielt når episodene gjentas regelmessig. For de fleste barna med periodisk feber-syndrom kommer feberepisodene med intervaller på 21–36 dager, mest typisk er 28 dager, og hvert barn har ofte et svært regelmessig mønster. Feberen kommer oftest plutselig, er høy (39–41 °C), og det er vanlig med frysninger og påvirket allmenntilstand (3). Det er typisk at barna raskt gjenvinner normal allmenntilstand og normalisering av øvrige funn etter feberperioden og at de er helt symptomfrie mellom episodene. Tilleggssymptomer utover stomatitt, lymfadenitt eller faryngitt/tonsillitt opptrer hyppig. Vanligst er hodepine (65%), magesmerter (45%) og kvalme (52%) (3). Tilstanden er vanligvis lett å skille fra hyppige virale luftveisinfeksjoner. Barn med slike infeksjoner har ofte andre kliniske symptomer og funn som ikke forekommer ved periodisk feber-syndrom, og feberepisodene opptrer heller ikke regelmessig over tid.

Den eneste differensialdiagnosen som ifølge kriteriene alltid skal utelukkes ved hjelp av laboratorieprøver er sykklisk nøytropeni. Tilstanden er langt sjeldnere enn periodisk feber-syndrom, men kan vise minst like regelmessig opptreden av feber. Syklisk nøytropeni har likevel større tendens til å gi stomatitt og gingivitt, og i perioder med nøytropeni kan det oppstå både alvorlige og mindre alvorlige infeksjoner. Lidelsen utelukkes ved å måle nøytrofile leukocytter tre ganger per uke i seks uker (10).

Det er likevel flere differensialdiagnoser som bør overveies, og en oversikt over disse med de vanligste symptomer og funn er gjengitt i tabell 2 (2, 5, 11–14). Ved disse tilstandene er det vanligvis langt mindre grad av regelmessig og gjentatt feber enn ved periodisk feber-syndrom, og det forekommer flere tilleggssymptomer som artritt, eksan-tem, myositt og serositt.

Ved utredning av residiverende feberepisoder bør barnet undersøkes når det har feber for å se etter de typiske kjennetegnene ved periodisk feber-syndrom (2). Anamnesen bør fokusere på tilleggssymptomer som kan forekomme ved de nevnte differensialdiagnosene, i tillegg til etnisk bakgrunn (tabell 3). Vi vil også anbefale at det ved et par av feberepisodene tas urinprøve til dyrking og bakteriologisk prøve fra hals, spesielt dersom det foreligger symptomer på faryngitt eller tonsillitt (2). Vi tok bakteriologisk prøve fra hals hos de fleste av våre pasienter. Ingen av disse ga funn utover normal halsflora.

I tillegg til måling av nøytrofile granulocytter vil vi anbefale at det kvantiteres totale nivåer av IgG, IgA, IgM og IgD. Vi har i tillegg målt løselig tumornekrosefaktor- α -re-

septor og kvantifisert undergrupper av lymfocytter hos de fleste av våre pasienter, men det er lite sannsynlig å få avvikende resultat på disse prøvene dersom en god anamnese og de øvrige prøvene ikke gir mistanke om annen diagnose.

Et tilnærmet konstant funn hos alle våre pasienter var at de hadde forhøyet CRP-verdi målt under feberepisodene. Typisk nivå var 150–250 mg/l. Dette har vi ikke sett beskrevet i litteraturen. Sannsynligvis har de høye CRP-verdiene vært medvirkende til at flere av pasientene hadde fått mange antibiotikakurer både utenfor og i sykehus (fig 2). I likhet med flere andre ikke-infeksiøse tilstander som kan gi forhøyet CRP-verdi, illustrerer periodisk feber-syndrom derfor hvor viktig det er at barn ikke gis antibiotika på bakgrunn av forhøyet CRP-verdi uten at det er en sannsynlig bakteriell infeksjon. Etiologien og patogenesen ved periodisk feber-syndrom er ukjent. Flere forhold taler i retning av en immunologisk bakgrunn (2, 5), og våre funn av høye CRP-verdier kan styrke teorien om at det foreligger en dysregulering av proinflammatoriske cytokiner ved periodisk feber-syndrom (3, 15).

Behandling

Antibiotika har ingen effekt på feberen eller varigheten av episodene ved periodisk feber-syndrom (2, 3, 5). Paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske midler angis å ha kun lett og forbigående effekt på feberen (3).

H₂-reseptorantagonisten cimetidin er et preparat benyttet ved blant annet magesår, men har også antiinflammatoriske egenskaper. Det virker blant annet ved inhibisjon av T-lymfocytter ved å blokkere histaminreseptorer, ved å øke interferon og ved nøytrofil kje-motakse. Preparatet har vært forsøkt ved periodisk feber-syndrom som forebyggende behandling i doser på 150 mg \times 2 daglig i cirka seks måneder (3, 16). Thomas og medarbeidere beskrev at sju av 28 barn som fikk denne behandlingen ble betydelig bedre, og noen forble også fri for feberepisoder etter at behandlingen med cimetidin var avsluttet (3). Det foreligger ingen kontrollerte studier av denne behandlingen, og vi har valgt ikke å prøve denne behandlingen på noen av våre pasienter.

Flere forfattere angir betydelig effekt av systemiske steroider gitt til barn med periodisk feber-syndrom, med effekt både på feber og assosierte symptomer (3, 7). Det har vært forsøkt forskjellige behandlingsregimer, men vanligst 1–2 mg prednisolon per kg per dose. Det kan gis én enkelt dose så tidlig som mulig i forløpet, og eventuelt en tilsvarende dose neste dag. Noen har også gitt ytterligere en halv dose ved dag 3 og 4 (5). Det har imidlertid ikke vært gjennomført noen kontrollerte studier som evaluerer effekten av systemiske steroider. Noen forfattere er bekymret for at behandling med steroider kan føre til at feberepisodene blir hyppigere og at påfølgende episoder gjerne blir kraftigere enn uten steroidbehandling (3, 5, 9). Vi mener systemiske

Tabell 2 Typiske symptomer og funn hos barn med periodisk feber-syndrom (PFAPA) og ved mulige differensialdiagnoser

	PFAPA	Syklisk nøytropeni	Familier middelhavsfeber	Hyper-IgD	TRAPS ¹
Debut < 5 år	Oftest (vanlig < 3 år)	Oftest (oftest < 1 år)	Vanlig	Vanlig	Uvanlig, men variabelt
Varighet av feberepisoder	4 dager	5–7 dager	2 dager	4 dager	Uker, noen ganger dager
Etnisitet	Ingen	Ingen	Jødisk, armenisk arabisk, tyrkisk	Nederlandsk, fransk, andre	Irsk, skotsk og i middelhavsland
Genetikk	Ukjent	Autosomt dominant	Autosomt recessiv	Autosomt recessiv	Autosomt dominant
Laboratoriefunn	Lett økning LPK og SR	Lave nøytrofile granulocytter	Økte akuttfasereaktanter 3–5 dager	Økte akuttfasereaktanter Økt IgA og IgD	Økte akuttfasereaktanter
Assosierte symptomer	Faryngitt, aftøs stomatitt Cervikal adenitt	Sår i munn, periodontitt, gingivitt, sepsis og andre sjeldne infeksjoner	Polyserositt, smerter, og hevelse i scrotum Erysipelaliktende eksantem	Magesmerter, diaré, artralgi, eksantem, splenomegali	Muskelsmerter, pseudocellulitt, konjunktivitt, periorbitale ødem, andre

¹ Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom

steroider bør gis med forsiktighet og med observasjon av eventuelle endringer i mønsteret av feberepisodene.

Tonsillektomi har vært utført mer eller mindre systematisk på barn med periodisk feber-syndrom (8, 17, 18). I noen serier ble alle barna symptomfrie etter denne behandlingen (8, 17). Tonsillektomi er ikke utprøvd i kontrollerte studier, og den patogenetiske effekten av tonsillektomi som behandling er ukjent. Fire av barna i vårt materiale fikk utført tonsillektomi med umiddelbart opphør av feberepisodene som resultat (19). Det vises til en egen omtale av tonsillektomi ved periodisk feber-syndrom (19).

Forløp og prognose

I pasientmaterialet til Thomas og medarbeidere var gjennomsnittlig debutalder 2,8 år. I et materiale fra Israel var gjennomsnittlig debutalder 1,9 år (7), mens et annet pasientmateriale rapporterte en noe høyere debutalder (9). Debutalder i vårt materiale er lavere enn tidligere beskrevne materialer (3, 7, 9). To av våre pasienter var bare to og tre måneder gamle ved debut, slik at man

skal være oppmerksom på denne tilstanden ved høy feber uten kjent fokus også i så tidlig alder.

I pasientmaterialet til Thomas og medarbeidere var gjennomsnittlig varighet til opphør av feberepisodene 4,5 år (3), mens i et større materiale fra Israel var varigheten av feberepisodene $8 \pm 2,5$ år (5). Noen rapporter at intervallene mellom feberepisodene kan øke noe før de opphører helt (2). I et nylig rapportert materiale fra Israel mener de å kunne skille ut flere grupper med ulike forløp (7). Hos cirka halvparten av barna ble episodene gradvis kortere og med lengre intervaller, mens cirka en firedel av barna hadde remisjon på gjennomsnittlig 8,5 måneder før feberepisodene kom tilbake med samme intervall som tidligere. Det synes som om periodisk feber-syndrom har en god prognose og opphører i sen barndom.

Konklusjon

Periodisk feber-syndrom er en relativt vanlig, men underdiagnostisert tilstand som både allmennleger, barneleger og øre-nesehalsleger bør kjenne til. Diagnosen må stilles etter angitte kriterier, og nødvendig behandling og utredning kan dermed unngås. Foreldrene kan beroliges med at tilstanden ikke er alvorlig og at det i de fleste tilfellene er en god prognose. Anfallet kan eventuelt forebygges ved hjelp av perorale steroider. Tonsillektomi kan vurderes dersom hyppigheten eller varigheten av episodene anses som betydelige og belastende.

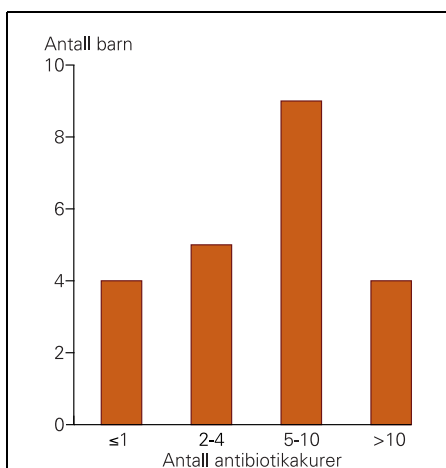
e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler JB et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43–6.
2. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 811–35.
3. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15–21.

4. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) – what is it? *What is it? J Pediatr* 1999; 135: 1–5.
5. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577–609.
6. Feder HM jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253–6.
7. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome – new clinical aspects revealed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981–4.
8. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434–5.
9. Padeh S, Brezniak N, Zermer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98–101.
10. Amundsen HF, Stray-Pedersen A, Tjønnfjord GE et al. Kronisk nøytropeni – inndeling og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 624–6.
11. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748–57.
12. Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Medicine* 2002; 81: 349–68.
13. Toro JR, Aksentjevich I, Hull K et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1487–94.
14. McDermott MF. Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies. *Trends Mol Med* 2002; 8: 550–4.
15. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 90–7.
16. Feder HM jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 318–21.
17. Berlucchi M, Meini A, Plebani A et al. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): Report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 365–9.
18. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1146–9.
19. Øymar K, Røsvik A, Fosheim J et al. Regelmessige episoder med høy feber hos en liten gutt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1662–3.

Manuskriptet ble mottatt 21.10. 2006 og godkjent 26.1. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide



Figur 2 Antall antibiotikakurer gitt til barn før diagnosen periodisk feber-syndrom