



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

## Σύνδρομο περιοδικού πυρετού, φαρυγγοαμυγδαλίτιδας, αφθών και τραχηλικής λεμφαδενίτιδας (PFAPA)...ακόμη και σε ενήλικες;

**Μαρία Τραχανά**

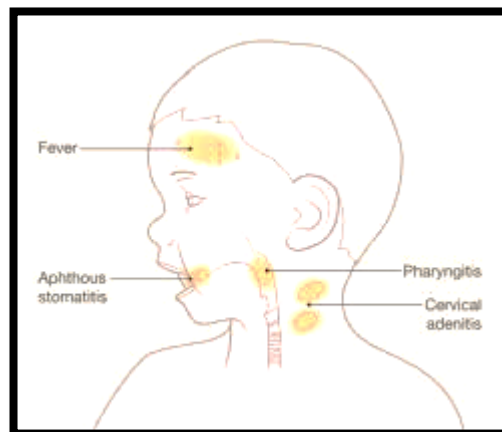
Α΄ Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

**Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς (ΠΑΡΚΑ)**



# Σύνδρομο περιοδικού πυρετού, φαρυγγοαμυγδαλίτιδας, αφθών και τραχηλικής λεμφαδενίτιδας (PFAPA)...ακόμη και σε ενήλικες;

- **Periodic Fever** Περιοδικός Πυρετός
- **Aphthous stomatitis** Αφθώδης στοματίτιδα
- **Pharyngitis** Φαρυγγο-αμυγδαλίτιδα
- **Cervical adenitis** Τραχηλική λεμφαδενίτιδα



# Περίπτωση PFAPA (1)

2005: 8 μηνών αγόρι

- ✓ .... για διερεύνηση περιοδικού πυρετού με φαρυγγίτιδα, κοιλιακά άλγη και ενίοτε λεμφαδενίτιδα
- ✓ Απουσία εμέτων, **διαρροιών** ή **αφθών** στο στόμα
- ✓ Διάρκεια επεισοδίων: 4–5 ημέρες... πρόσφατη **παράταση (max 7 ημέρες)**
- ✓ Περιοδικότητα: ανά 3 – 5 εβδομάδες
- ✓ Συχνή ανάγκη νοσηλειών, 2 επεισόδια πυρετικών σπασμών επί εμπυρέτων...

- Εργαστηριακός έλεγχος:

- ↑ δείκτες φλεγμονής, λευκοκυττάρωση
- Ανοσολογικός έλεγχος: κφ

Igs, IgD ,α/αντισ, υποπληθυσμοί B, T, NK,

SAA επί επεισοδίων ↑ 1000x... επάνοδος στο μεσοδιάστημα...



Διάγνωση: Πιθανό PFAPA, **MVK?**

# Περίπτωση PFAPA (1)

2005: 8 μηνών αγόρι

Διάγνωση: Πιθανό PFAPA, **MVK?**



Γονιδιακός έλεγχος (Αλεξανδρούπολη)

- Ετερόζυγοι πολυμορφισμοί Q223Q, E230K (εξόνιο 2)
- Δοκιμαστική χορήγηση κολχικίνης 500  $\mu\text{g}$  x 2 /H

- Πορεία και ανταπόκριση στην κολχικίνη...
  - Παροδική αραίωση επεισοδίων (n=3) στο 10μηνο
  - Αλλά επάνοδος με μεγαλύτερη συχνότητα & διάρκεια
  - Στα τελευταία 3 επεισόδια εμφάνιση αφθών στο στόμα
- Επανεκτίμηση αρχικής διάγνωσης
- Επανάληψη γονιδιακού ελέγχου σε Βαρκελώνη & ΗΠΑ:  
**απουσία παθογνωμονικών μεταλλάξεων για FMF, TRAPS ή MVK...**

## Πορεία PFAPA ... (2)

- 21 μηνών: Δυστροφία και σιδηροπενική αναιμία (→ IV σιδηροθεραπεία) λόγω συχνών επεισοδίων...

**Παραμένει η διάγνωση (εξ αποκλεισμού): PFAPA**

- Δοκιμαστικά: πρεδνιζολόνη σε κάθε επεισόδιο → Καταστολή επεισοδίων (>1 δόσεις) & ↑ συχνότητας (κάθε 5 ημέρες) → Διακοπή
- 2007: Παιδορευμ EI, Great Ormond Street Hospital → **Δγν: άτυπο PFAPA**
  - Επαναχορήγηση κολχικίνης με σταδιακή αύξηση μέχρι 1,5 mg (στο 6μην)
  - Σε μη ανταπόκριση > 6μην στη max δόση → αμυγδαλεκτομή
  - Μετά την αμυγδαλεκτομή... αραίωση των επεισοδίων (ανά 40-50 ημέρες)

## Πορεία PFAPA ... (3)

- 2007: Great Ormond Street Hospital → Δγν: άτυπο PFAPA
  - Επαναχορήγηση κολχικίνης με σταδιακή αύξηση μέχρι 1,5 mg (6μην)
  - Σε μη ανταπόκριση >6μην max δόση: αμυγδαλεκτομή
  - Μετά την αμυγδαλεκτομή... αραίωση των επεισοδίων (ανά 40-50 ημέρες)
- 4/ 2009: μετά από εμβολιασμό για ανεμευλογιά...
  - επανεμφάνιση σοβαρών επεισοδίων...  
υπερπυρεξία, εξέφυθρα παρίσθμια, άφθες και λεμφαδενίτιδα  
+/- κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα
- 3/2011 : μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό –νέο επεισόδιο (διάρκεια 1 εβδ)  
Περαιτέρω αραίωση & βαρύτητα επεισοδίων

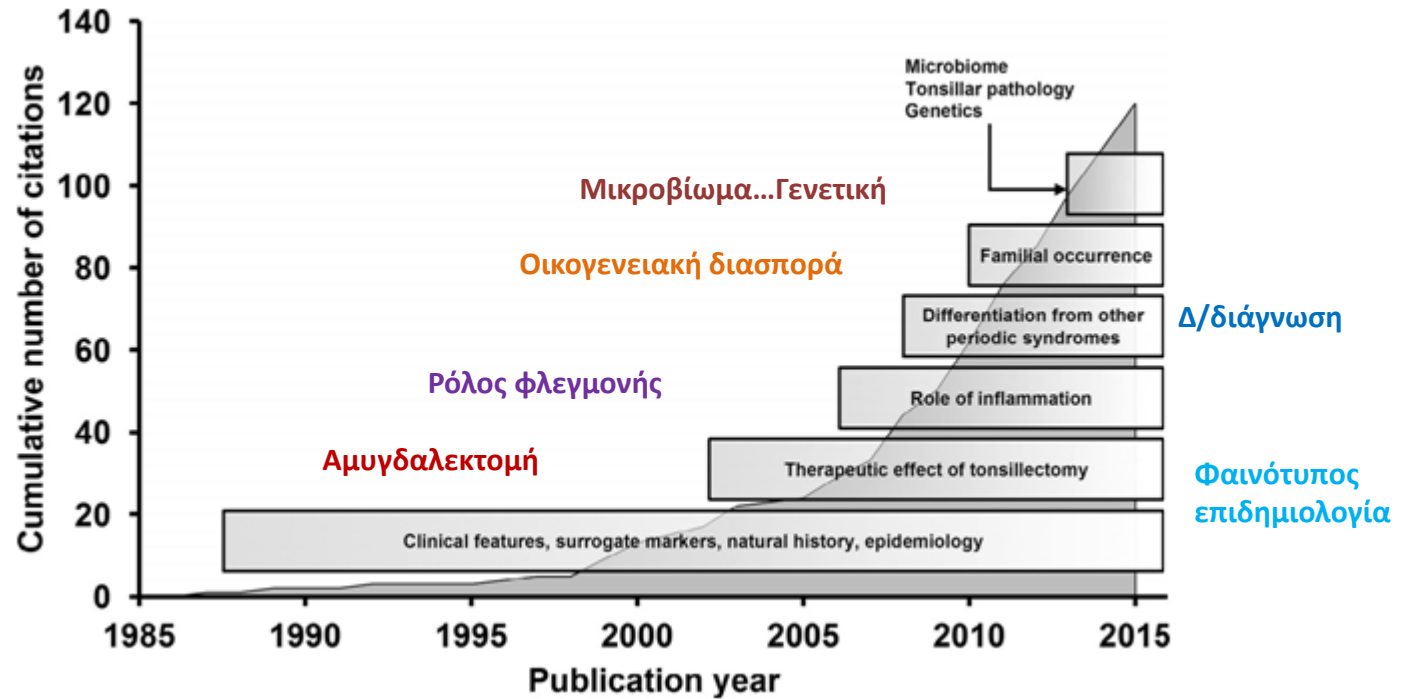
## Πορεία PFAPA στην εφηβεία (4)

- 1-2 (ηπιότερα) επεισόδια /έτος επ' ευκαιρία ιογενών λοιμώξεων/stress
- Δεκατική πυρετική κίνηση+/-, άφθες στόματος, φαρυγγίτιδα
- Σωματική αύξηση και ψυχοκοινωνική ανάπτυξη κφ

### Τελική διάγνωση

- επίμονο PFAPA με φθίνουσα βαρύτητα  
(που διαρκεί ως εφηβεία...15% των περιπτώσεων )

# Σύνδρομο PFAPA: δημοσιεύσεις ανά έτος





# Σύνδρομο RFAPA: Επιδημιολογία

Το πιο κοινό αυτοφλεγμονώδες νόσημα

- ✓ Περιγράφηκε από τον Marshall το 1989
- ✓ Επίπτωση: σε μεγάλο βαθμό άγνωστη
- ✓ Ετήσια επίπτωση περίπου 2,3/ 10.000 παιδιά ως 5 ετών (Νορβηγία)

Εξαίρεση περιοχές με ↑↑ επιπολασμό FMF

- ✓ ↑ συχνότητα στα αγόρια: 53% - 70%

# Νέα κριτήρια ταξινόμησης PFAPA και τροποποιημένα κριτήρια ταξινόμησης κατά Marshall

| Νέα κριτήρια ταξινόμησης PFAPA                                                                                                                                                                                           | Τροπ. κριτήρια ταξινόμησης (Marshall)                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Περιοδικός Πυρετός για <math>\geq 6</math> μήνες:</p> <p>α. Καθημερινός πυρετός <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math> 2-7 ημέρες</p> <p>β. <math>\geq 5</math> επαναλαμβ. επεισόδια με max μεσοδιάστημα 2 μην</p> | <p>Συχνά επαναλαμβανόμενοι πυρετοί με πρώιμη ηλικία έναρξης(&lt;5 ετών)</p>                                                                                                                                                                |
| <p>2. Φαρυγγίτιδα<br/>τραχηλική λεμφαδενίτιδα<br/>αφθώδης στοματίτιδα</p> <p><math>\geq 1</math> σε κάθε επεισόδιο<br/>&amp; <math>\geq 2/3</math> στην πλειονότητα των επεισοδίων</p>                                   | <p>2. Συστηματικές εκδηλώσεις απουσία λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού με <math>\geq 1</math> από τα :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• αφθώδης στοματίτιδα</li> <li>• αυχενική λεμφαδενίτιδα</li> <li>• φαρυγγίτιδα</li> </ul> |
| 3. Αποκλεισμός άλλων αιτιών υποτροπιάζοντος πυρετού (κλινικά ή εργαστηριακά ανάλογα με το ιστορικό)                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 4. Αποκλεισμός λοιμώξεων, ανοσοανεπάρκειας και κυκλικής ουδετεροπενίας                                                                                                                                                   | 3. Αποκλεισμός κυκλικής ουδετεροπενίας                                                                                                                                                                                                     |
| 5. Έναρξη νόσου πριν τα 6 έτη                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                            |
| 6. Πλήρης ανάρρωση μεταξύ επεισοδίων                                                                                                                                                                                     | 4. Εντελώς ασυμπτωματικό μεταξύ επεισοδίων                                                                                                                                                                                                 |
| 7. Φυσιολογική σωματική αύξηση                                                                                                                                                                                           | 5. Φυσιολογική σωματική αύξηση και ανάπτυξη                                                                                                                                                                                                |

*Thomas et al. The Journal of Pediatrics. 1999*  
*Vanoni et al. Pediatric Rheumatology 2018*

# Σύνδρομο PFAPA: κλινικοί φαινότυποι

\* Άτυπο PFAPA ή PFAPA plus:

τυπική περιοδικότητα επεισοδίων

αλλά ...πρόσθετα συμπτώματα

που δεν παρατηρούνται συνήθως στο τυπικό PFAPA



\* Πρωτοεμφανιζόμενο PFAPA στην ενήλικη ζωή:

ευρύτερο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων,

Πέραν του PFS συνήθως με μυαλγία, κεφαλαλγία & κόπωση



## Νέα κριτήρια ταξινόμησης PFAPA ενηλίκων (*Cantarini et al*)

| Κριτήρια                  |                                                                                                                                                |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ηλικία έναρξης            | Οποιαδήποτε                                                                                                                                    |
| Πυρετός                   | Υποτροπιάζων                                                                                                                                   |
| Συμπτώματα                | Ερυθηματώδης φαρυγγίτιδα και / ή τραχηλική λεμφαδενίτιδα                                                                                       |
| Μεσοδιαστήματα επεισοδίων | Ελεύθερα                                                                                                                                       |
| Αποκλεισμός               | Λοιμώξεις (αρνητικές καλλιέργειες & αντιβιοτική θεραπεία αναποτελεσματική)<br>Αυτοάνοσα<br>Κακοήθειες<br>Μονογονιδιακά Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα |

Ευαισθησία: 93,4%  
Ειδικότητα: 91,7%

*Cantarini et al .Front Immunol 8:1018*

# Χαρακτηριστικά 80 παιδιατρικών ασθενών με PFAPA

| Χαρακτηριστικά                 | %                      |
|--------------------------------|------------------------|
| A/K                            | 1,2                    |
| Ηλικία έναρξης (έτη)           | Μέση 1,9 (IQR 0,8-3,1) |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη)         | Μέση 4 (IQR 2,6-6)     |
| Φαρυγγίτιδα                    | 88,7%                  |
| Αδενίτιδα                      | 85%                    |
| Αφθώδης στοματίτιδα            | 71,2%                  |
| Κεφαλαλγία                     | 30%                    |
| Ναυτία/Εμετοι/Κοιλ.άλγος       | 6,25/20/48,7%          |
| Ηπατομεγαλία/Σπληνομεγαλία     | 1,2/7,5%               |
| Αρθραλγία/Αρθρίτιδα/Μυαλγία    | 33,7/1,2/26,2%         |
| Κακουχία                       | 37,5%                  |
| Εξάνθημα                       | 21,2%                  |
| Επιπεφυκίτιδα                  | 8,7%                   |
| Νευρολογικές εκδηλώσεις        | 5%                     |
| Περιτονίτιδα / Οξεία οσχείτιδα | 0/1,2%                 |



## Συχνότητα εκδηλώσεων με σύνδρομο PFAPA με έναρξη στην παιδική ηλικία και μετά την ενηλικίωση

| Κλινικές εκδηλώσεις                    | Συχνότητα (%)<br>παιδιά | Συχνότητα (%)<br>ενήλικες | p                        |
|----------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Άφθες στο στόμα                        | 50 (58,8)               | 15(50)                    | 0,521                    |
| <b>Φαρυγγίτιδα</b>                     | 83(97,6)                | 23(76,7)                  | <b>0,001</b>             |
| Τραχηλική λεμφαδενίτιδα                | 68(80)                  | 22(73,3)                  | 0,450                    |
| <b>Κόπωση</b>                          | 13(15,3)                | 19(63,3)                  | <b>&lt;0,001</b>         |
| Κοιλιακό άλγος                         | 30(35,3)                | 8(26,7)                   | 0,500                    |
| Ναυτία / έμετος                        | 11(13)                  | 5(16,7)                   | 0,759                    |
| <b>Θωρακικό άλγος</b>                  | 1(1,2)                  | 6(20)                     | <b>0,001</b>             |
| <b>Κεφαλαλγία</b>                      | 15(17,6)                | 13(43,3)                  | <b>0,007</b>             |
| <b>Αρθραλγίες/Αρθρίτιδα/Μυαλγίες</b>   | 33(38,8)/0/25(29,4)     | 20(66,7)/3(10)/16(53,3)   | <b>0,011/0,016/0,026</b> |
| <b>Πόνος στο βλέφαρο/επιπεφυκίτιδα</b> | 1(2,4)/1(1,2)           | 5(16,7)/4(13,3)           | <b>0,013/0,016</b>       |
| <b>Εξάνθημα</b> /άφθες γεννητ.οργάνων  | 1(1,2)/0                | <b>5(16,7)</b> /0         | <b>0,005/1,000</b>       |

# Σύνδρομο PFAPA- Διαφορική διάγνωση (1)

## 1<sup>ο</sup> επεισόδιο:

- **Αποκλεισμός λοιμώξεων με παρόμοιο φαινότυπο**  
**αδενοϊό, ιό Epstein Barr ή στρεπτόκοκκο ομάδας A**
  - Στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα: ασυνήθιστη σε παιδιά  $\leq 3$  ετών
  - Θετική καλλιέργεια με στρεπτόκοκκο: αποικισμός αλλά όχι απαραίτητα λοίμωξη
- **Λανθασμένη διάγνωση** και αντιμετώπιση για υποψία **βακτηριακής λοίμωξης** (αμυγδαλίτιδα, ουρολοίμωξη ή πνευμονία)

## Σε υποτροπιάζοντα επεισόδια...

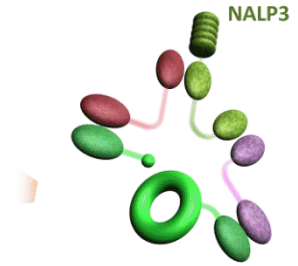
1. **Κυκλική ουδετεροπενία:** Περιοδική εμφάνιση ανά 21 ημέρες (έλεγχος γονέων-μελών)

Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της ελαστάσης των ουδετεροφίλων

Τα επεισόδια προηγούνται της μείωσης των ουδετεροφίλων

Συνοδές εκδηλώσεις: κακουχία, στοματικά έλκη, ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα, βακτηριακές λοιμώξεις

# Σύνδρομο RFAPA: Διαφορική διάγνωση(2)



## Σε υποτροπιάζοντα επεισόδια...

2. Μήπως... Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις? Ανοσοανεπάρκειες?

3. Μήπως

Φλεγμονοσωμοπάθειες?

Σύνδρομα περιοδικών πυρετών (ΣΠΠ)

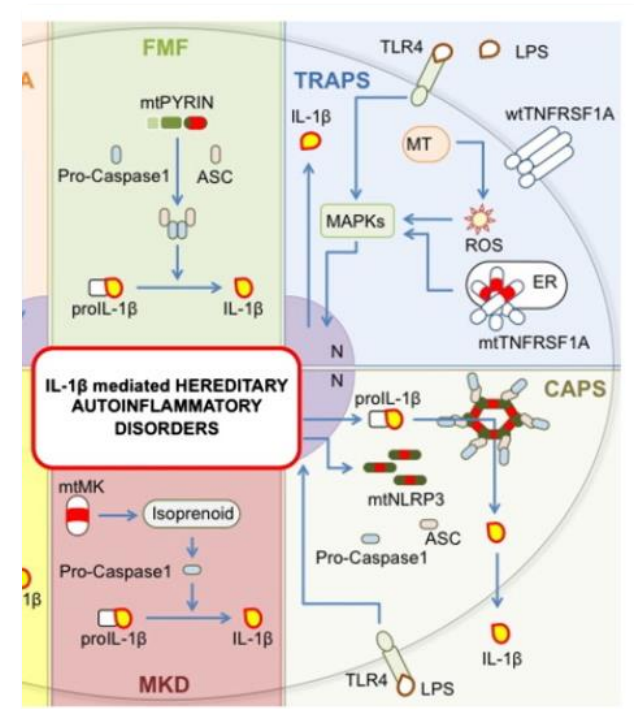
λόγω μεταλλάξεων πρωτεϊνών που επηρεάζουν τη λειτουργία του φλεγμονοσώματος?

MEFV (πυρίνη)→Οικ.Μεσογειακός Πυρετός

MVK (μεβαλονική κινάση) →Σ.Hyper IgD

NLRP3 (κρυοπυρίνη) →Κρυοπυρινοπάθειες

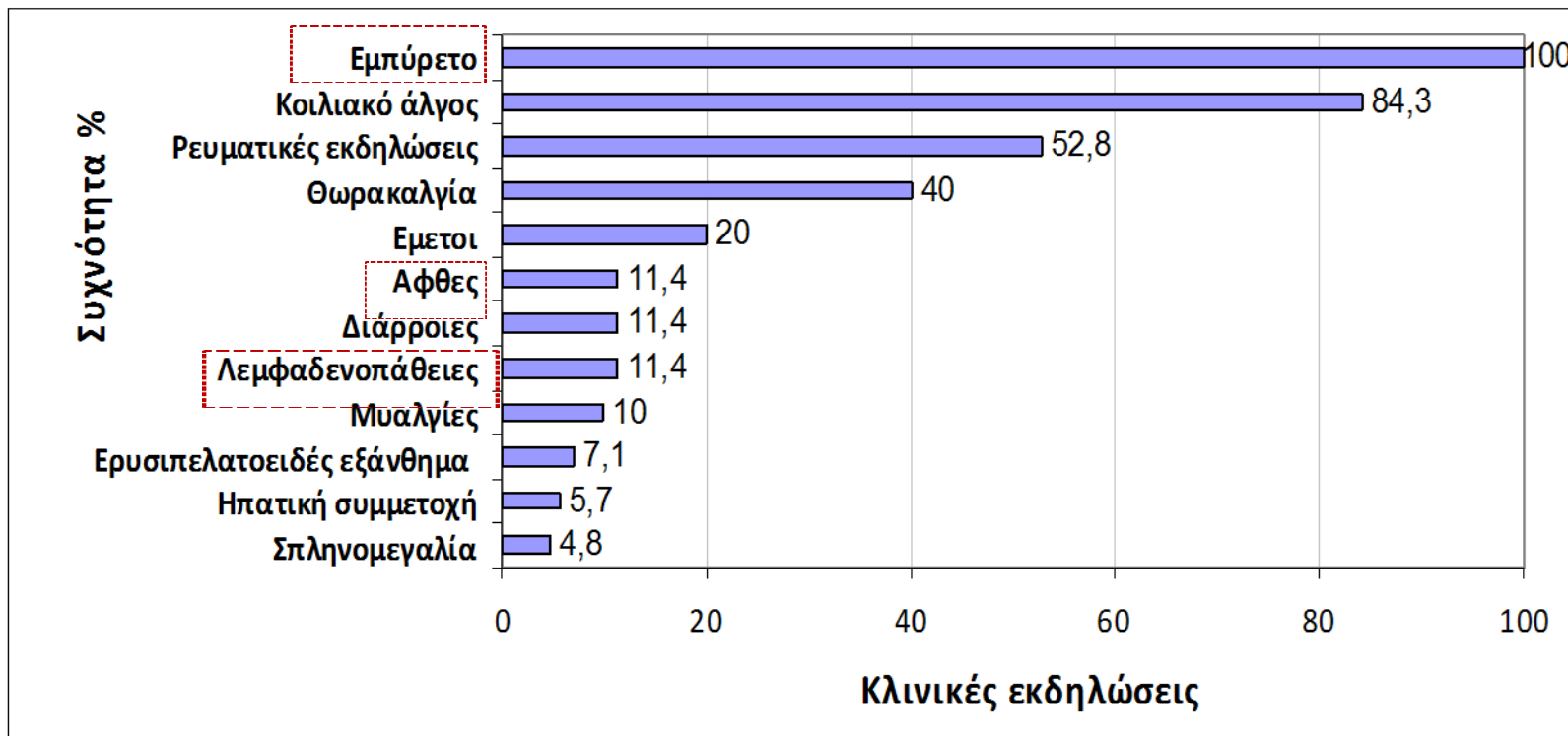
TNFRS1 →ΣΠΠ σχετιζόμενου με υποδοχέα του TNF



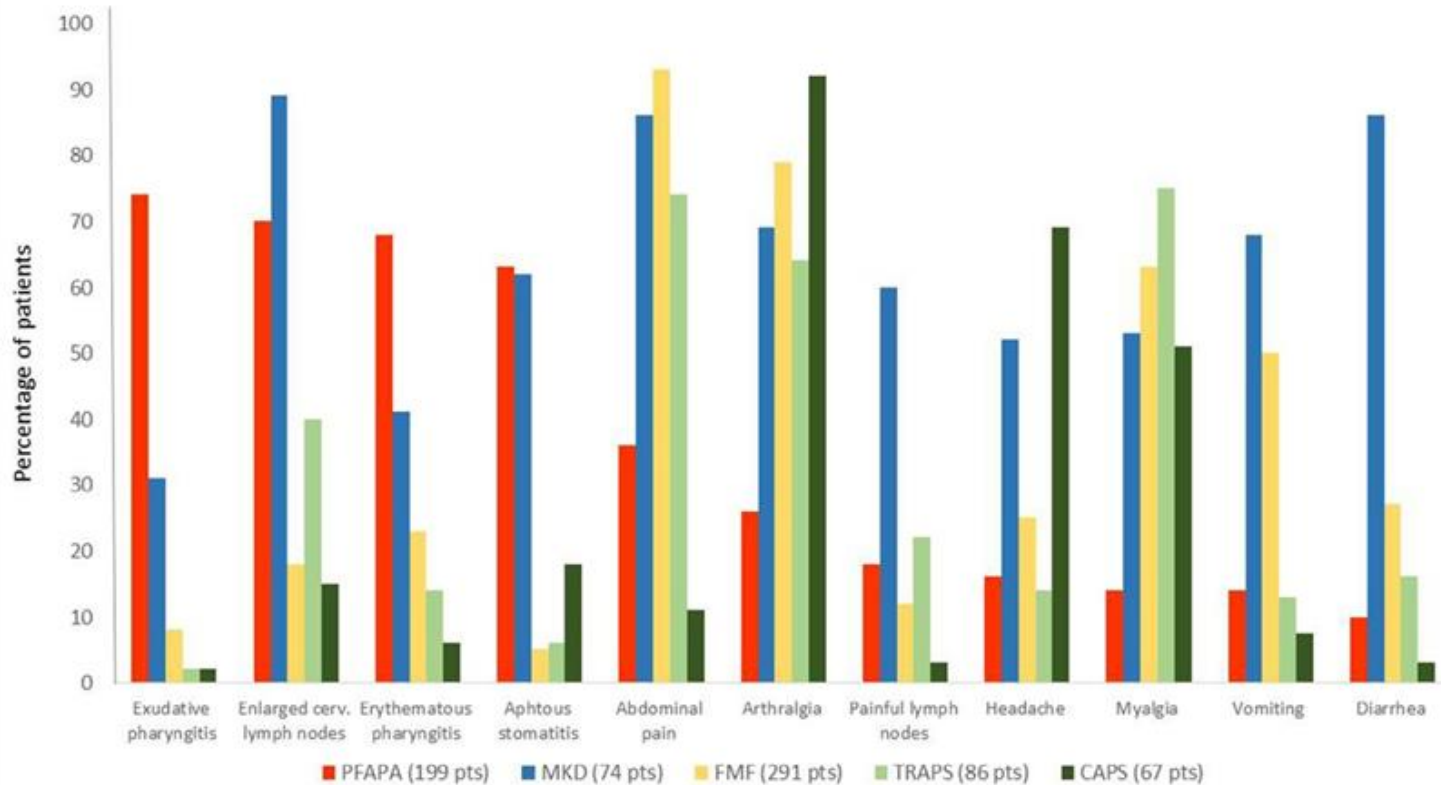


# Σύνδρομο RFAPA

## Δ/ διάγνωση με FMF ( εμπειρία ΠΑΡΚΑ)



# Κλινικές εκδηλώσεις στο PFAPA vs. με άλλα μονογονιδιακά Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα



**PFAPA**

**MKD (Ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης)**

**FMF (Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός)**

**TRAPS ( Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου)**

**CAPS (Κρυοπυρινοπάθειες)**

*Harel L.J Pediatrics 2017*

# Γενετική προδιάθεση για PFAPA



## 1. Οικογενής προδιάθεση

*Αυτοσωμ.κυρίαρχη με ατελή διεισδυτικότητα ή υπολειπ. κληρονομικότητα?...*

68 άτομα με PFAPA (14 οικογένειες):

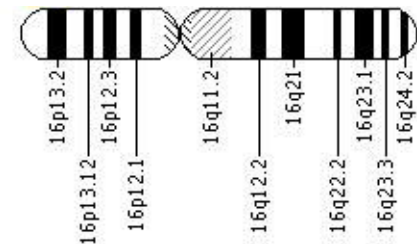
Αναζήτηση υπεύθυνης γονιδιακής περιοχής στο χρωμόσωμα 8 ... αποτυχία εντόπισης...

- ✓ Μονογονιδιακή νόσος με μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια?
- ✓ Επίδραση επιγενετικής σε άτομα με γενετική προδιάθεση?
- ✓ Ρόλος συνυπαρχόντων γονιδίων άλλων μονογονιδιακά ΑΦΝ (FMF,CAPS,MVK,TRAPS)

# Σύνδρομο PFAPA- Γενετικές συσχετίσεις με MEFV

Υπόψη:

- ✓ Η συχνότητα μεταλλάξεων MEFV σε ασθενείς με PFAPA 8 - 66% σε διάφορες μελέτες
- ✓ Επεισόδια PFAPA σε φορείς μεταλλάξεων MEFV: μικρότερης διάρκειας, πιο ακανόνιστα και σπανιότερες με άφθες
- ✓ Πιθανώς οι μεταλλάξεις του MEFV τροποποιητές του φαινοτύπου εμφάνισης PFAPA

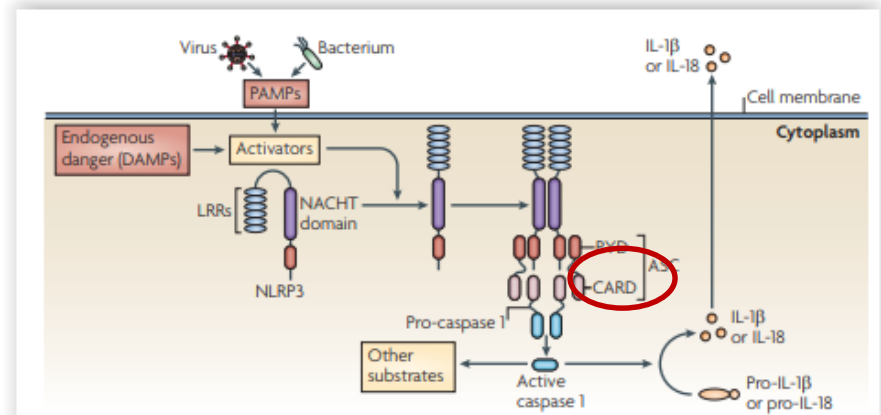


## Σύνδρομο PFAPA: Γενετική: ρόλος του φλεγμονοσώματος

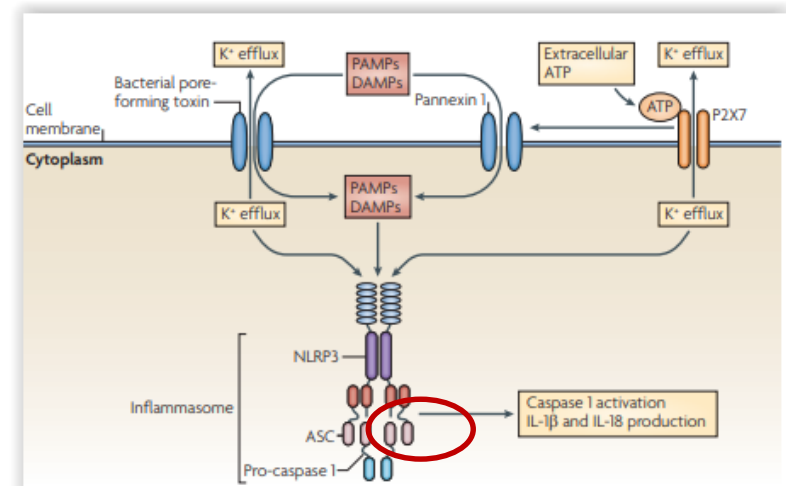
- ✓ ↑ συχνότητα μεταλλάξεων του NLRP3 γονιδίου που ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα
- ✓ Σε 82 ασθενείς με PFAPA: 13,9% φορείς μετάλλαξης γονιδίου CARD8 (CARD-FS) σε σύγκριση με 3,2% υγιών παιδιών (OR 4,96)
- ✓ Το CARD-FS: αποτελεί συστατικό του φλεγμονώματος NLRP3 που αναστέλλει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1
- ✓ Ασθενείς με μεταλλαγμένο CARD-FS: Ξεχωριστό φαινότυπο PFAPA:  
↑ συχνότητα στοματικών αφθών και συμπτώματα μεταξύ των επεισοδίων

*Tschopp J. Nat Rev Immunol 2010  
Cheung et al. J Immunol 2017*

## Σχηματισμός του φλεγμονοσώματος NLRP3



## Ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3



# Σύνδρομο PFAPA στο μικροσκόπιο: Ο ρόλος των αμυγδαλών

Παθογένεια: Περιορισμένη γνώση για το πώς επιδρά η αμυγδαλεκτομή στην εξέλιξη PFAPA

- **Υπόθεση: οι αμυγδαλές πυροδοτούν την ανοσιακή απόκριση σε προδιατεθειμένα άτομα...**

→ λόγω μετανάστευσης ενεργοποιημένων T- κυττάρων στις αμυγδαλές

**Διαφορές αμυγδαλών ασθενών με PFAPA και αυτών άλλης αιτιολογίας:**

- ✓ Διαφ. μικροβιακό φορτίο σε PFAPA: ↑ φορτίο κυανοβακτηρίων & ↓ φορτίο στρεπτοκόκκου
- ✓ Διαφ. Ιστολογία / ανοσο-ιστοχημεία: ↑ βλαστικών κέντρων & υπερτροφία πλακώδους επιθηλίου, ↑ παραγωγή χημειοκινών T-κυτ → λεμφοειδής υπερπλασία με ↑ naïve CD4 +, CD8 +

**\*\*\*Μήπως επανειλημμένα επεισόδια ή πολυάριθμοι κύκλοι αντιβιοτικών → ανοσοενεργοποίηση?**



# Σύνδρομο RFAPA: Παθογένεια

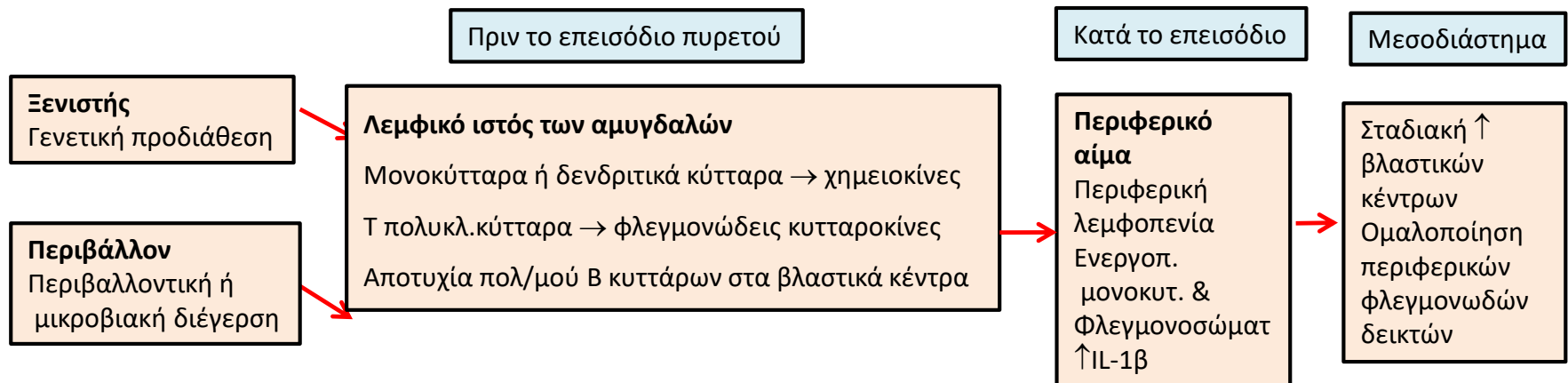
## Συμμετοχή φυσικής και επίκτητης ανοσίας

1. Ενεργοποίηση φυσικής ανοσίας μέσω του φλεγμονοσώματος:

**IL-1β, και IL-18↑**

2. Η IL-1β συν-διεγέρτης της λειτουργίας T-κυττάρων

**Th1 ανοσιακή απάντηση** (T- κύτταρα: ↑IFN-γ & χημειοκινών CXCL9 CXCL10)



# Σύνδρομο PFAPA:

## Θεραπεία στη διάρκεια επεισοδίων



1. Στεροειδή(ΣΤ) : Καταστολή επεισοδίων σε λίγες ώρες με 1 δόση πρεδνιζολόνης (0,5– 2 mg/kg) ή βηταμεθαζόνης (0.1–0.2 mg/kg).

Επί αποτυχίας: 2η δόση την επόμενη μέρα

2. Σε επανεμφάνιση πυρετού την επόμενη μέρα: ~~PFAPA~~

3. Σε επανεμφάνιση πυρετού >2-4 ημ ή > 1 βδομ : ανεπαρκής δόση ΣΤ

Σε 25-50% παιδιών υπό ΣΤ: βράχυνση μεσοδιαστημάτων  
↑ συχνότητα επεισοδίων

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ΣΤ: ανησυχία, προβλήματα αύξησης σε μακρά χορήγηση, ψυχική σφαίρα(?)

### Μεγαλύτερη κοορτή PFAPA\* :

- 147/301 ασθενείς υπό ΣΤ
- 93/147 (63%): 1 δόση ΣΤ ΚΛΥ
- 46 (32%) μερική απόκριση
- 8 (5%) μη απαντητές

**Ένδειξη χορήγησης ΣΤ κυρίως για «μετακίνηση»  
εμπύρετων επεισοδίων σε χρονικές περιόδους  
απρόσφορες για το παιδί ή την οικογένεια, όπως  
διακοπές, εξετάσεις  
και ως μέρος της διαγνωστικής διαδικασίας**

*Wekell P. Presse Med. 2019  
Feder HM. Acta Paediatr 2010  
\* Hofer et al .Rheumatology (Oxford) 2014*



## Σ. PFAPA: Πρόληψη επεισοδίων (?)



- ✓ **Αμυγδαλεκτομή:** ↓ συχνότητα & διάρκεια επεισοδίων σε 60-90%

Καλύτερη ανταπόκριση σε ασθενείς >5 ετών

Ετερόζυγοι για μεταλλάξεις MEFV λιγότερο ευνοϊκή ανταπόκριση

### + Αδενεκτομή (?)

Βάσει ευνοϊκής εξέλιξης PFAPA και πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών → επιλεκτική αμυγδαλεκτομή

- ✓ **Κολχικίνη (0.5–1 mg/d):** ↓ συχνότητας επεισοδίων & επιμήκυνση μεσοδιαστημάτων (33-70% ασθ)

Πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με μεταλλάξεις MEFV (75%)

- ✓ **Σιμετιδίνη** : αν και επάγει ύφεση σε 1/3 των περιπτώσεων... το μητρώο Eurofever την απορρίπτει

- ✓ **Βιταμίνη D?**

- ✓ **Αντι-IL1 και Αντι-IL1β:** Μικρές σειρές ασθενών δοκιμαστικά.... Αλλά αποτελεσματικά

## Ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με PFAPA με έναρξη στην παιδική ηλικία και μετά την ενηλικίωση

| Πλήρης ανταπόκριση<br>στη θεραπεία | Συχνότητα (%)<br>στα παιδιά | Συχνότητα (%)<br>σε ενήλικες | p      |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| Στεροειδή                          | 84/85 (98,82%)              | 15/17(88,2%)                 | 0,071  |
| ΜΣΑΦ                               | 6/85(7,1%)                  | 10/12(83,3%)                 | <0,001 |
| Κολχικίνη                          | 0/1(0)                      | 3/3(100)                     | 0,250  |
| Αμυγδαλεκτομή                      | 1/2(50)                     | 1/3(33,33%)                  | 1,000  |

# Σύνδρομο PFAPA : Έκβαση

- ✓ Παιδ. ασθενείς: Υγιείς μεταξύ των επεισοδίων – κφ αύξηση
- ✓ Τα επεισόδια εξαφανίζονται σε 3-5 χρόνια ή κατά την εφηβεία
- ✓ Πλήρης ύφεση εντός 6 ετών 85% των ασθενών
- ✓ Συνεχίζουν για ~ 18 έτη: 15% των ασθενών
- ✓ Φαινότυπος επεισοδίων: διαχρονική αλλαγή (σε ένταση, βαρύτητα και μεσοδιάστημα )
- ✓ Επανεμφάνιση υποτροπών μετά από χρόνια με ηπιότερο φαινότυπο και προβολή με κοιλιακό άλγος και / ή αφθώδη στοματίτιδα
- ✓ Μακροπρόθεσμες συνέπειες δεν έχουν περιγραφεί



**\* PFAPA: Σημαντικό φορτίο για παιδί /γονείς στην καθημερινότητα**

*Wekell P. Presse Med. 2019  
Kadhim C. Pediatr Rheumatol 2015  
[Wurster VM, J Pediatr 2011](#)*

# Τι θυμάμαι...

## Διαφορές μεταξύ ενηλίκων και παιδιών με σ. ΡFAPA

| Χαρακτηριστικά                    | Παιδιά με ΡFAPA                         | Ενήλικες με ΡFAPA                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Φύλο                              | Ελαφρά υπεροχή αγοριών                  | Μη υπεροχή του φύλου                                                                |
| Προβλεπόμενη συχνότητα επεισοδίων | Αναμενόμενη (ανά 3-5 εβδ)               | Άτυπη                                                                               |
| Συχνότερος φαινότυπος επεισοδίων  | ρίγος, αφθώδης στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα | αρθραλγίες, μυαλγίες, κεφαλαλγία, κόπωση, θωρακικό άλγος, επιπεφυκίτιδα, εξανθήματα |
| Ανταπόκριση στη θεραπεία          | 1 δόση στεροειδών                       | ↑ αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ επί επεισοδίων                                        |
| Ανταπόκριση στην αμυγδαλεκτομή    | Αποτελεσματική σε > 90%                 | Λιγότερο αποτελεσματική                                                             |
| Έκβαση                            | Αυτοπεριοριζόμενη (+/- υποτροπές)       | Δεν αυτοπεριορίζεται (;)<br>απουσία μακροχρόνιων δεδομένων                          |

ED Batu. Rheumatology International (2019)

# Συμπεράσματα/ακάλυπτες ανάγκες



## Το σύνδρομο PFAPA

- ✓ Παραμένει ένα νόσημα «μυστήριο»
- ✓ Μελλοντικές προοπτικές για κατανόηση της ανοσοπαθογένειας & ιστολογικές μελέτες λεμφικού ιστού αμυγδαλών, αποικισμού μικροβίων
- ✓ Η οικογενειακή προδιάθεση για το PFAPA → ελπίδα για γενετικές συσχετίσεις
- ✓ Επίδραση κληρονομικών σ. Περιοδικού Πυρετού στη διαμόρφωση του φαινότυπου
- ✓ Ποιες οι ενδεικνυόμενες στοχευμένες θεραπείες? Anti-IL1β?

Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της αναστολής της IL-1 σε επιλεγμένους ασθενείς



Σας ευχαριστώ