

To cite this article:

Hüpsch-Marzec Hanna, Skaba Dariusz, Balicz Agnieszka, Łanowy Patrycja, Kubicka-Musiał Magdalena, Postek-Stefańska Lidia: Zespół PFAPA jako choroba autozapalna – kompendium. PFAPA syndrome as an autoinflammatory disease – compendium. Nowa Stomatol 2023;28(1):22-26. DOI: 10.25121/NS.2023.28.1.22

To link to this article:

<https://doi.org/10.25121/NS.2023.28.1.22>

*HANNA HÜPSCH-MARZEC¹, DARIUSZ SKABA¹, AGNIESZKA BALICZ², PATRYCJA ŁANOWY³,
MAGDALENA KUBICKA-MUSIAŁ¹, LIDIA POSTEK-STEFAŃSKA⁴

Zespół PFAPA jako choroba autozapalna – kompendium

PFAPA syndrome as an autoinflammatory disease – compendium

¹Zakład Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej w Zabrzcu, Katedra Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Dariusz Skaba

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Marta Tanasiewicz

²Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Tadeusz Morawiec, prof. SUM

³Poradnia Stomatologii Zachowawczej i Chorób Przyzębia, Akademickie Centrum Stomatologii i Medycyny Specjalistycznej w Bytomiu

⁴Katedra i Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego w Zabrzcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Lidia Postek-Stefańska, prof. SUM

SŁOWA KLUCZOWE

zespół PFAPA, choroby autozapalne, glikokortykoterapia, tonsillektomia

STRESZCZENIE

Zespół PFAPA jest chorobą autozapalną, która należy do grupy zespołów gorączek nawrotowych, występującą u dzieci. Jest chorobą rzadką, dziedziczną wielogenową, ma tendencję do samoograniczania się z wiekiem i wygasania przed okresem dorosłości. Najważniejsze symptomy PFAPA to: okresowa gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła i limfadenopatia szyjna. Niedostateczna wiedza dotycząca podłoża choroby nie pozwala dotychczas na zastosowanie leczenia przyczynowego. Farmakoterapię (ibuprofen, glikokortykosteroidy) stosuje się podczas rzutów choroby w celu zmniejszenia objawów, nie zapobiega ona jednak systematycznym nawrotom choroby. W przypadkach koniecznych tonsillektomia pozwala na uzyskanie całkowitej remisji choroby.

KEYWORDS

PFAPA syndrome, autoinflammatory diseases, glucocorticotherapy, tonsillectomy

SUMMARY

PFAPA syndrome is an autoinflammatory disease that belongs to the group of periodic fever syndromes in children. It is a rare, polygenic disease that has a tendency to self-limit with age and disappear before adulthood. The most important symptoms of PFAPA are: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical lymphadenopathy. Insufficient knowledge about the causes of the disease does not yet allow for the use of causal treatment. Pharmacotherapy (ibuprofen, glucocorticosteroids) is used during relapses to reduce symptoms, but it does not prevent systematic relapses. When necessary, tonsillectomy allows for complete remission of the disease.

WPROWADZENIE

Co to są choroby autozapalne

Choroby czy też zespoły autozapalne to grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, wywołanych mutacjami genów kodujących syntezę białek uczestniczących w regulacji procesu zapalnego. Wspomniane zmienione białka powodują okresowe, ogólnoustrojowe uporczywe stany zapalne, które występują po zadziałaniu minimalnych, trudnych do określenia bodźców, a nie są związane z infekcją, chorobą nowotworową ani chorobą autoimmunologiczną (1, 2).

W przebiegu chorób autozapalnych dochodzi do nieprawidłowej czynności komórek układu immunologicznego. Zaburzenia mogą dotyczyć funkcji pierwotnych efektorów komórkowych: granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, komórek NK (ang. *natural killers*) lub mediatorów wrodzonego układu odpornościowego: czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* – TNF), interleukiny 1 (IL-1), IL-12 i innych (1-4).

Aktualnie do zespołów autozapalnych zalicza się około 40 jednostek chorobowych, które ze względu na etiologię dzieli się na dziedziczne monogenowo, choroby wieloczynnikowe i wielogenowe.

Zespół PFAPA dziedziczny wielogenowo należy do rzadkich chorób autozapalnych pozostających w heterogennej grupie zespołów gorączek nawrotowych (ZGN), dla których wspólną cechą jest cykliczne występowanie epizodów gorączek (5-7).

Co to jest zespół PFAPA

Grupa objawów obecnie kojarzonych z zespołem PFAPA po raz pierwszy została opisana przez Marshalla w 1987 roku. Nazwa jest akronimem angielskich słów określających symptomy PFAPA: okresową gorączkę, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła i limfadenopatię szyjną (ang. *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*) (8).

Kryteria diagnostyczne zespołu PFAPA

Kryteria diagnostyczne zespołu PFAPA zostały opracowane przez Thomasa i wsp. (9). Autorzy w swej pracy wymieniają:

- regularnie występujące gorączki rozpoczynające się w wieku poniżej 5. roku życia,
- stwierdzenie przynajmniej jednego z poniższych objawów klinicznych:
 - aftowe zapalenie jamy ustnej,
 - powiększenie szyjnych węzłów chłonnych,
 - zapalenie gardła bez cech towarzyszącej mu infekcji górnych dróg oddechowych,
- bezobjawowe okresy pomiędzy epizodami gorączki,
- prawidłowy wzrost i rozwój dziecka,
- wykluczenie cyklicznej neutropenii (9).

Częstość występowania

Częstość występowania zespołu PFAPA nie jest znana, co wiąże się prawdopodobnie z nadal niskim poziomem

świadomości lekarzy różnych specjalności w odniesieniu do tego schorzenia, a co za tym idzie – niską rozpoznawalnością (10, 11).

Występowanie

Dotychczasowe badania nie wiążą zespołu PFAPA z czynnikami etnicznymi czy położeniem geograficznym. Najwięcej rozpoznawanych przypadków pochodzi z Wielkiej Brytanii, Irlandii, Norwegii, Europy Wschodniej oraz Ameryki Środkowej i Południowej (11-13).

Kto choruje

Zespół PFAPA obciąża przede wszystkim dzieci. Pierwsze objawy mogą pojawić się już w 3. miesiącu życia, częściej jednak występują około 2. roku życia. U innych pacjentów choroba ujawnia się nieco później, do 5.-6. roku życia. W mniej licznych przypadkach opisywano początek choroby u dzieci starszych, do 12. r.ż. Choroba nieco częściej dotyka chłopców (14, 15).

OBJAWY

Najbardziej charakterystycznym objawem występującym u każdego pacjenta jest gorączka, która nawraca regularnie, zwykle co 3-4 tygodnie. Temperatura ciała jest wysoka, na ogół przekracza 39°C. Czas trwania gorączki jest zróżnicowany i wynosi od 2 do 7 dni, natomiast czas pomiędzy gorączkami waha się od 14 do 50 dni. U niektórych pacjentów obserwuje się w okresie letnim rzadsze występowanie stanów gorączkowych. Gorączka pojawia się nagle u zdrowego, bezobjawowego dziecka. Niewielka liczba pacjentów prezentuje niespecyficzne objawy prodromalne, jak: osłabienie, ból głowy, brzucha lub stawów, utrata apetytu, wymioty, biegunka, wysypki, rozdrażnienie, zmiana zachowania (12, 16, 17).

Jednocześnie z podwyższoną temperaturą ciała u małego pacjenta pojawia się powiększenie węzłów chłonnych szyi (w 75-88% przypadków) oraz powiększenie i zaczerwienienie migdałków podniebiennych (w 72-90% przypadków). Obraz kliniczny migdałków zmienionych zapalnie nie jest charakterystyczny, może kojarzyć się zarówno z infekcją wirusową, np. mononukleozą zakaźną, jak i infekcją bakteryjną, np. paciorkowcową.

Innym często występującym objawem (w 67-71% przypadków) jest pojawianie się w obrębie błony śluzowej jamy ustnej różnej wielkości (raczej małych) aft, zwykle bolesnych, choć nielicznych. Afty goją się bez bliznowacenia (18).

Opisanym zmianom mogą towarzyszyć jeszcze inne, rzadsze zmiany. Wolska-Kuśnierz (15) przedstawia pacjenta w trakcie nawrotu objawów zespołu PFAPA z pojedynczą zmianą na grzbietowej powierzchni języka przypominającą cechy języka geograficznego (15).

U niektórych pacjentów nawrotom gorączki towarzyszą także objawy ogólnoustrojowe, jak: bóle głowy, brzucha, wymioty lub luźne stolce.

Przechodzenie w stan remisji trwa krótko. Wraz z ustępowaniem gorączki zmniejsza się rozmiar migdałków podniebiennych, dochodzi do szybkiego gojenia aft i innych

towarzyszących zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, zanikają cechy zapalenia, dziecko szybko odzyskuje dobre samopoczucie, a wyniki badań laboratoryjnych normalizują się. Pomimo cyklicznie powtarzających się nawrotów zapalenia, migdałki pozostają niezmienione, bez cech przerostu (15).

Na ogół w okresach pomiędzy epizodami ostrego zapalenia stan ogólny pacjentów jest dobry. Choroba nie zaburza w istotny sposób rozwoju psychofizycznego dziecka, a nasilenie objawów klinicznych zmniejsza się z wiekiem (19).

ETIOPATOGENEZA

Etiologia choroby jest nadal nieznana. Przyjmuje się, że biorą w niej udział nieznane dotąd czynniki środowiskowe (jako czynniki spustowe), w połączeniu z wrodzonymi nieprawidłowościami w mechanizmach regulujących swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Przyczyną choroby nie jest infekcja.

W niedawnych badaniach Cheung i wsp. (20) doszukują się związków pomiędzy zespołem PFAPA a patologią inflamasomu – jego nadmiernym pobudzeniem lub dysregulacją.

Inflamasom to wewnątrzkomórkowy, wieloproteinowy kompleks biorący udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przeciw patogenom bakteryjnym i wirusowym. Podkreśla się rolę nadmiernej, patologicznej aktywacji inflamasomu i wydzielanie IL-1 w trakcie epizodów gorączki, obserwowane również w przebiegu innych chorób autozapalnych. Autorzy ci wskazują, że czynnikiem indukującym proces zapalny w przebiegu zespołu PFAPA może być mutacja genu *CARD8* (genu kodującego jedno z białek inflamasomu NLRP3).

W trakcie nawrotów zespołu PFAPA zaobserwowano w surowicy krwi obciążonych dzieci zwiększone stężenia kaspazy-1, interleukiny 6 (IL-6), białka indukowanego interferonem 10 (IP-10) i antagonisty receptora dla interleukiny 1 (IL-1Ra) przy jednoczesnym braku istotnego wzrostu czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i białka chemoaktywnego dla monocytów 1 (MPC-1). W czasie rzutu gorączki izolowano u pacjentów monocytę. Okazało się, że po ich stymulacji lipopolisacharydami (LPS) w porównaniu z komórkami pobranymi od pacjentów w okresie bezobjawowym lub zdrowych wydzielają więcej IL-1 β (2, 13, 15, 16, 20).

PRZEBIEG CHOROBY

Choroba trwa zwykle kilka lat, z czasem odstępy pomiędzy kolejnymi rzutami wydłużają się i schorzenie ustępuje samoistnie w okresie pokwitania lub później, w drugiej dekadzie życia. U niewielkiej grupy pacjentów gorączka pojawia się nadal w wieku dorosłym, takie nawroty zdarzają się u około 15% chorych (15).

DIAGNOSTYKA, BADANIA LABORATORYJNE

Dotychczas nie ma specyficznych badań laboratoryjnych/markerów, testów diagnostycznych, które umożliwiłyby rozpoznanie zespołu PFAPA. Diagnostyka opiera się na dokładnym zebraniu wywiadu, obserwacji obrazu klinicznego

i wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn nawrotowej gorączki. W czasie nawrotu gorączki obserwuje się wzrost wskaźników zapalnych: OB i CRP. Leukocytoza może być w normie lub znacznie podwyższona, w rozmazie obserwuje się przesunięcie w lewo, z obecnością form pałeczkowatych (kilka-kilkanaście procent), wzrost neutrofilii i monocytów oraz obniżenie liczby eozynofili i limfocytów. Stężenie prokalcytoniny jest zwykle w granicach normy, może być jednak nieznacznie podwyższone. Posiewy krwi oraz badania bakteriologiczne wymazów z błony śluzowej przeważnie nie wykazują odchyłań od normy (2, 10, 13, 15, 21).

RÓŻNICOWANIE

W procesie diagnozowania należy wykluczyć inne schorzenia, w przebiegu których występują nawracające stany gorączkowe i objawy kliniczne podobne do zespołu PFAPA. Należą do nich: choroba Behçeta, cykliczna neutropenia, rodzinna śródziemnomorska gorączka (FMF), zespół immunoglobulinemii D (HIDS), nawracające zapalenie migdałów podniebiennych, angina, niektóre choroby zakaźne, zakażenia układu moczowego, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, toczeń układowy, układowe zapalenia naczyń, zespoły niedoborów odporności oraz choroby nowotworowe.

Ponieważ nadal nie ma możliwości potwierdzenia rozpoznania zespołu PFAPA na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi, w przypadku wątpliwości w odniesieniu do kryteriów rozpoznania pacjenci powinni mieć wykonywane badania genetyczne w celu wykluczenia innych, uwarunkowanych monogenowo chorób autozapalnych, których przebieg może być bardzo trudny do odróżnienia od zespołu PFAPA. Do wspomnianych chorób należą: rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF), zespół nawrotowej gorączki związany z receptorem dla czynnika TNF (TRAPS), zespoły gorączek nawrotowych zależne od białka kriopiryny (CAPS) oraz niedobór kinazy mewalonianowej (MKD) (12).

LECZENIE

Terapia wciąż ogranicza się do leczenia objawowego. Wielokrotnie potwierdzona została nieskuteczność, a co za tym idzie brak zasadności stosowania antybiotykoterapii. Paracetamol i niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie likwidują objawów, ale w niektórych przypadkach w czasie rzutów gorączki mogą przynieść pacjentom pewną ulgę. Uważa się, że lekiem zdecydowanie skuteczniejszym od paracetamolu jest ibuprofen i dlatego to on jest wskazany u pacjentów obciążonych w nawrocie zespołu w celu zmniejszenia nasilenia objawów. Żaden z wymienionych leków nie powoduje skrócenia czasu trwania rzutu choroby (14, 22).

Celem przerwania rzutów choroby, a także łagodzenia jej objawów stosuje się sterydy. Lekiem z wyboru w zespole PFAPA stały się glikokortykosteroidy. Podanie steroidów pozwala u większości pacjentów na szybkie przerwanie rzutu, a także łagodzenie objawów choroby. Dawka leku przeliczana jest na wagę ciała dziecka i wynosi 0,5-2 mg/kg masy ciała pacjenta. Wspomnianą dawkę prednizonu dziecko otrzymuje raz

w ciągu rzutu, w trakcie epizodu gorączkowego. Pozytywne efekty zwykle widoczne są już po kilku godzinach, nie dotyczy to jednak gojenia aft. Gdy pojedyncza dawka okazuje się nieskuteczna, należy powtórzyć ją następnego dnia. Zastosowanie dodatkowej dawki nie zapobiega dalszym rzutom, a nawet może wiązać się ze zwiększoną częstotliwością napadów, co opisywano w 25-50% przypadków (23). Niewielki odsetek pacjentów może nie zareagować na leczenie.

Decyzja o włączeniu terapii steroidami powinna być podejmowana w ośrodku specjalistycznym. Spektakularna poprawa po zastosowaniu steroidów przez niektórych traktowana jest jako wskaźnik diagnostyczny. Co istotne, podanie sterydów w czasie nawrotu gorączki nie zapobiega nawrotom choroby (23).

Celem długoterminowego zapobiegania rzutom choroby stosuje się zabieg całkowitego usunięcia migdałków podniebiennych – tonsillektomii. Wykazano skuteczność tej chirurgicznej metody leczenia, po której 64-100% pacjentów uzyskuje pełną remisję. Pacjenci, którzy nie są poddani zabiegowi tonsillektomii, osiągają remisję samoistną po kilku lub wielu latach (patrz: przebieg choroby) (14, 22, 23).

Kto diagnozuje i leczy zespół PFAPA

Lekarz pediatra jest specjalistą, który z pewnością najdłużej obserwuje małego pacjenta. Podejrzenie choroby autozapalnej przy braku charakterystycznych testów na jej rozpoznanie może pojawić się dopiero przy wykazaniu cykliczności gorączek, a więc co najmniej po kilku miesiącach mijających od pierwszych objawów. Ze względu na powtarzające się zapalenie migdałków podniebiennych mały pacjent może być prowadzony lub konsultowany przez laryngologa. Do tego też specjalisty dziecko trafia, gdy zapadnie decyzja o wykonaniu tonsillektomii. W przypadkach trudności w różnicowaniu z często bardzo podobnie przebiegającymi chorobami autozapalnymi pacjent kierowany jest do immunologa lub reumatologa. Rolą stomatologa (pedodonty i periodontologa) jest ocena jamy ustnej obciążonego pacjenta pod kątem obecności ubytków próchnicowego pochodzenia i ewentualnych zębopochodnych ognisk zapalnych oraz ich eliminacja, a także leczenie zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

ROKOWANIE

Rokowanie w zespole PFAPA jest pomyślne, choroba nie wpływa na długość życia (14, 19).

Międzynarodowy Rejestr AIDA

Gromadzenie informacji na temat tak rzadkich schorzeń jak zespół PFAPA jest utrudnione ze względu na niewielką

liczbę pacjentów, a także trudność w uzyskaniu dokładnej diagnozy w niewyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych.

W tym kontekście powstał projekt AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance Registry) promujący międzynarodową współpracę ośrodków klinicznych w celu stworzenia stałego rejestru mającego na celu gromadzenie danych demograficznych, genetycznych, klinicznych i terapeutycznych pacjentów dotkniętych monogenowymi i wielogenowymi chorobami autozapalnymi, w celu poszerzenia aktualnej wiedzy o tych rzadkich schorzeniach. Opis objawów, chorób, zabiegów i urazów oparty jest na systemie kodowania Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD)-10 (<https://aidanetwork.org/en/>) (24).

PODSUMOWANIE

Zespoły gorączek okresowych należą do rzadkich, ale realnie występujących w Polsce chorób. Zespół PFAPA charakteryzuje się stosunkowo łagodnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, a żadna z cech klinicznych przy rozpoznaniu nie stanowi czynnika prognostycznego choroby. Jako grupę leków pierwszego rzutu w zwalczaniu gorączki można stosować niesterydowe leki przeciwzapalne, wśród których ibuprofen jest skuteczniejszy niż paracetamol. Lekami z wyboru po właściwym zdiagnozowaniu są sterydy, które pozwalają na skuteczne przerywanie rzutów PFAPA – także w dawkach mniejszych niż 1 mg/kg masy ciała prednizonu lub jego równoważnika. W ciężkich przypadkach, w których rzuty choroby są częste i szczególnie uciążliwe, a jednocześnie niepoddające się terapii farmakologicznej, zgodnie ze współczesnymi standardami leczeniem z wyboru jest tonsillektomia. Rozważając wskazania do tonsillektomii, należy uwzględnić zarówno ryzyko związane z zabiegiem, jak i wpływ choroby na szeroko pojętą jakość życia dziecka i całej rodziny. Edukacja pacjentów i ich rodzin oraz wsparcie psychologiczne stanowią ważny element opieki nad dziećmi z zespołami gorączek nawrotowych (25). Wiedza dotycząca podłoża poszczególnych chorób autozapalnych jest przedmiotem intensywnych badań i stale się pogłębia. Gotowość lekarzy różnych specjalności do ich rozpoznawania coraz częściej przyczynia się do wczesnego diagnozowania, uniknięcia zbędnej antybiotykoterapii oraz korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów i ich rodzin. W niedalekiej przyszłości należy oczekiwać znalezienia skutecznej terapii działającej przyczynowo w przebiegu zespołu PFAPA. Rozwój Międzynarodowego Rejestru AIDA dla pacjentów z PFAPA umożliwi gromadzenie on-line standaryzowanych danych, zachęcając do szeroko zakrojonych badań poprzez połączenie światowych grup lekarzy i badaczy.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

PIŚMIENNICTWO

1. Yildiz M, Haşlak F, Adrović A et al.: Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Balkan Med J* 2020; 37(5): 236-246.
2. Yachie A: Clinical perspectives and therapeutic strategies: pediatric autoinflammatory disease – a multi-faceted approach to fever of unknown origin of childhood. *Inflamm Regen* 2022; 42: 21.

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Hanna Hüpsch-Marzec
Zakład Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej
Jamy Ustnej w Zabrzu
Katedra Stomatologii Zachowawczej
z Endodoncją w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
Pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze
tel.: 601-503-689
phmarzec@poczta.onet.pl

3. González García A, Patier de la Pena JL, Ortego Centeno N: Autoinflammatory diseases in adults. Clinical characteristics and prognostic implications. *Rev Clin Esp* 2017; 217: 108-116.
4. Goldsmith DP: Periodic fever syndromes. *Pediatr Rev* 2009; 30: 34-41.
5. Masters S, Simon A, Aksentjevich I et al.: Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 621-668.
6. Moghaddas F: Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J* 2020; 50(2): 151-164.
7. McGonagle D, McDermott MF: A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med* 2006; 3(8): e297.
8. Marshall GS, Edwards KM: PFAPA syndrome [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658-659.
9. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR et al.: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135(1): 15-21.
10. Wolska-Kuśnierz B, Mikołuc B, Pietrucha B et al.: Proponowany standard postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu zespołu gorączek nawrotowych. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2009; 6: 211-221.
11. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C et al.: Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 319-323.
12. Feder HM, Salazar JC: A clinical review of 105 patients with PFAPA (periodic fever syndrome). *Acta Pediatr* 2010; 99: 178-184.
13. Haracz J, Tadla M, Fleszar G et al.: Zespół PFAPA u 2-letniej dziewczynki – prezentacja przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Pediatr Med Rodz* 2018;14(1): 88-95.
14. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HD et al.: Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 958-964.
15. Wolska-Kuśnierz B, Mikołuc B, Motkowski R et al.: Zespół PFAPA - wspólne wyzwanie dla pediatry, immunologa i laryngologa. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2013; 10: 794-800.
16. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A et al.: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1635-1643.
17. Opoka-Winiarska V: Choroby autozapalne u dzieci i dorosłych w praktyce lekarza POZ i pediatry. *Lekarz POZ* 2017; 6: 400-404.
18. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L: The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 563876.
19. Lachmann HJ: Clinical immunology review series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 165(3): 301-309.
20. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J et al.: Periodic fever with aphthous, stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome is associated with CARD8 variant unable to bind the NLRP3 inflammasome. *J Immunol* 2017; 198: 2063-2069.
21. Mrówka-Kata K, Kata D, Miśkiewicz-Orczyk K et al.: Zespół PFAPA Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (okresowa gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie węzłów chłonnych szyi). *Ann Acad Med Siles* 2012; 66(1): 57-59.
22. Licamelli G, Lawton M, Kenna M et al.: Long-term surgical outcomes of adenotonsilectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 902-906.
23. Soriano A, Soriano M, Espinosa G et al.: Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol* 2020; 11: 865.
24. Della Casa F, Vitale A, Cattalini M et al.: Development and implementation of the AIDA International Registry for patients with Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis syndrome. *Front Pediatr* 2022; 10: 930305.
25. Kraszewska-Głomba B, Szymańska-Toczek Z, Szenborn L: Zespoły gorączek okresowych u dzieci w praktyce oddziału pediatryczno-zakaźnego – doświadczenia ośrodka wrocławskiego. *Pediatrics Polska* 2016; 91(5): 436-446.

nadesłano:

13.01.2023

zaakceptowano do druku:

03.02.2023