

**Violetta Opoka-Winiarska**

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Choroby autozapalne u dzieci i dorosłych w praktyce lekarza POZ i pediatrii

## Autoinflammatory diseases in children and in adults in the practice of the general practitioner and paediatrician

### Streszczenie

Choroby autozapalne należą do rzadkich zaburzeń odporności wrodzonej o początku w dzieciństwie lub w wieku dorosłym. Objawiają się nawracającymi lub przewlekłymi atakami gorączki i innymi objawami ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych, w wielu przypadkach potwierdzone jest badaniem genetycznym. Znajomość chorób autozapalnych jest warunkiem ich wczesnego rozpoznania, a następnie kontrolowania przebiegu przez włączenie odpowiednich terapii lekowych. Celem publikacji jest przedstawienie najbardziej charakterystycznych objawów i obrazów klinicznych grupy chorób autozapalnych charakteryzujących się powtarzalnymi epizodami gorączek, określanymi jako zespoły gorączek nawrotowych.

### Słowa kluczowe

choroby autozapalne, zespoły gorączek nawrotowych, zespół PFAPA, gorączka nieznanego pochodzenia

### Abstract

Autoinflammatory diseases are rare disorders of innate immunity with onset in childhood or in adulthood. Characteristic manifestations of diseases include recurrent or continuous attacks of fever and other symptoms of systemic inflammation. Diagnosis relies on clinical symptoms, in many cases followed by genetic testing. Knowledge of auto-inflammatory disease symptoms is important for their early diagnosis and control by long-term drug therapies. The aim of the publication is to present the most characteristic symptoms and the clinical picture of a group of autoimmune diseases characterised by recurrent episodes of fever, defined as recurrent fever syndromes.

### Key words

autoinflammatory disease, recurrent fever syndromes, PFAPA syndrome, fever of unknown origin

## Wprowadzenie

Choroby autozapalne należą do rzadkich zaburzeń odporności wrodzonej, chociaż w ostatnich latach opisano wiele nowych jednostek. Charakteryzują się częstymi, nawracającymi lub uporczywymi epizodami objawów zapalenia, które nie są związane z infekcją, chorobą nowotworową ani chorobą autoimmunologiczną. Większość chorób autozapalnych ma początek w wieku dziecięcym, nawet w niemowlęcym, ale niektórzy pacjenci mogą zgłaszać pierwsze objawy w wieku dorosłym. Późny początek może wynikać z przebiegu choroby i późnej ekspresji objawów lub z opóźnień diagnostycznych [1, 2]. Choroby autozapalne klasyfikowane są jako dziedziczne zaburzenia monogenowe lub choroby wieloczynnikowe o nieustalonej etiologii. U podłoża większości chorób leżą dziedziczne zaburzenia wrodzonej odpowiedzi odpornościowej spowodowane mutacją genów kodujących białka regulacji odpowiedzi zapalnej. Zaburzenia mogą dotyczyć funkcji pierwotnych efektorów komórkowych: granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, komórek NK, lub mediatorów wrodzonego układu odpornościowego: czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), interleukiny 1 (IL-1) oraz IL-12 i innych [1, 2].

Objawy zapalenia występujące w chorobach autozapalnych mogą być uogólnione lub obejmować poszczególne narządy i układy. Często nie są specyficzne dla jednej jednostki chorobowej, co powoduje, że dla lekarzy POZ i specjalistów stanowią poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Jednocześnie znajomość chorób autozapalnych jest warunkiem prawidłowego pokierowania diagnostyką, wczesnego rozpoznania, a następnie włączenia najczęściej długoterminowych terapii lekowych i kontrolowania objawów.

Celem pracy jest przedstawienie najbardziej charakterystycznych objawów i obrazu klinicznego grupy chorób autozapalnych charakteryzujących się powtarzalnymi epizodami gorączek, określanymi jako zespoły gorączek nawrotowych.

Do najlepiej poznanych zespołów gorączek nawrotowych u dzieci i dorosłych należą:

- rodzinna gorączka śródziemnomorska (*familial Mediterranean fever* – FMF),
- zespoły gorączek nawrotowych zależne od krio-piryny (*cryopyrin-associated periodic syndromes* – CAPS), do których zaliczono 3 jednostki:
  - » rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (*familial cold autoinflammatory syndrome* – FCAS),

- » zespół Muckle'a-Wellsa (*Muckle-Wells syndrome* – MWS),
- » noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease* – NOMID) – przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (*chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome* – CINCA),
- niedobór kinazy mewalonianowej (*mevalonate kinase deficiency* – MKD), do którego zaliczono zespół hiperimmunoglobulinemii D (*hyperimmunoglobulin D syndrome* – HIDS),
- zespół gorączki nawrotowej zależnej od receptora TNF (*TNF receptor-associated periodic fever syndrome* – TRAPS),
- zespół nawrotowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła i zapalenia węzłów szyjnych (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis* – PFAPA) [2].

## Objawy chorób autozapalnych

Początek chorób autozapalnych ma zwykle charakter podstępny. Pierwsze objawy mogą wystąpić już w wieku niemowlęcym, jak w CAPS oraz HIDS, w wieku przedszkolnym, jak w zespole TRAPS lub PFAPA, ok. 10. roku życia lub później, jak w FMF. Opisano późne rozpoznania wymienionych chorób, także w wieku dorosłym, np. CAPS u pacjenta w wieku 50 lat, FMF u pacjenta w wieku 75 lat. Także zespoły MKD są często rozpoznawane dopiero w wieku dorosłym [1].

Objawy chorób autozapalnych są początkowo związane z powszechnymi infekcjami wieku dziecięcego, co opóźnia rozpoznanie. Wspólną cechą chorób autozapalnych jest nawrotowy przebieg, który charakteryzuje się powtarzalnością objawów i czasu ich trwania oraz obecnością wykładników zapalenia w badaniach laboratoryjnych. Czas pomiędzy nawrotami może być powtarzalny jak w zespole PFAPA lub nieprzewidywalny, zależny od dodatkowych czynników.

W przypadku braku prawidłowego rozpoznania, nawracający przebieg schorzeń i niepowodzenia terapii powodują niepokój pacjenta i rodziców. Następnym etapem są liczne wizyty specjalistyczne, często z długim czasem oczekiwania na konsultację, lub hospitalizacje powiązane z szeroką, czasami inwazyjną diagnostyką. Towarzyszy temu brak zrozumienia ze strony lekarzy, szkoły, krewnych i przyjaciół [4].

Najczęściej stawianymi błędnymi diagnozami u pacjentów z chorobami autozapalnymi są borelioza, zapalenie opon mózgowych, grypa, toczeń rumieniowaty układowy, młodzieńcze idiopatyczne

zapalenie stawów o początku systemowym, atypowa choroba Kawasaki, zapalenie naczyń, choroby nowotworowe, nieswoiste zapalenia jelit [4]. Wczesne, właściwe rozpoznanie chroni pacjenta przed niepotrzebnymi procedurami, a często także przed niepotrzebną, nieskuteczną terapią. Jest warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia, które zapobiega późnym powikłaniom choroby.

#### Nawracająca gorączka

Gorączka o przebiegu nawrotowym jest najczęstszym objawem chorób autozapalnych. Pierwsze epizody gorączek mogą wystąpić w każdym wieku, najczęściej w dzieciństwie, ale możliwy jest późny początek, w wieku dorosłym. W wielu jednostkach nawroty gorączek są regularne, a czas pomiędzy atakami powtarzalny. Nawrót może zależeć od innych czynników, takich jak ekspozycja na zimno (jak w CAPS) lub infekcje, przemęczenie, stres (jak w przebiegu HIDS). Charakterystyczny jest samoograniczający przebieg, zarówno gorączki, jak i innych objawów. Czas trwania zaostrzeń jest różny, zwykle także powtarzalny, zależnie od występującego zaburzenia wynosi 1–10 dni: w FMF i zespole PFAPA wynosi od 1 do 3–4 dni, w MKD/HIDS 3–6 dni, w zespole TRAPS może być dłuższy. Podczas gorączki temperatura może wzrosnąć do 38–40°C. Gorączce towarzyszy zwykle wiele objawów: skórnych, śluzówkowych, z układu ruchu i innych, zwykle ustępujących razem z gorączką (tab. 1). Występowanie nawracających gorączek u dzieci w wieku poniżej 2 lat może być powiązane z nietypowymi objawami lub przebiegać początkowo bez innych objawów, co prowadzi do opóźnienia rozpoznania. Pomiędzy atakami

pacjenci czują się dobrze i mogą nie odczuwać dolegliwości [1–6].

#### Objawy skórne

Zmiany skórne, najczęściej w postaci wysypek rumieniowych, plamistych lub grudkowych, pojawiają się zwykle w okresach gorączki.

U chorych z FCAS pokrzywkopodobna wysypka z gorączką i innymi objawami występuje od 30 minut do 4–6 godzin po ekspozycji na działanie niskiej temperatury i może utrzymywać się do 24 godzin, w MWS może być bardziej nasiloną, w CINCA często ma charakter przewlekły. Od pokrzywki różni ją brak typowego świądu.

W TRAPS wysypka plamista jest często zlokalizowana w obszarze dolegliwości mięśniowych i rozprzestrzenia się w kierunku dystalnych części kończyn. W FMF różnorodna wysypka może być zlokalizowana w okolicy zajętych stawów. Obrzęk okolicy oczodołu w czasie epizodów gorączki jest charakterystyczny dla zespołu TRAPS.

Wysypka w zaostrzeniach MKD (HIDS) może mieć charakter zmian rumieniowych, być plamista lub grudkowa [5, 6].

#### Objawy z jamy brzusznej

Bóle brzucha u pacjentów z zespołami gorączek nawrotowych występują najczęściej w okresach gorączki, są różnie nasilone, aż do silnych dolegliwości z objawami otrzewnowymi.

W FMF bóle brzucha są spowodowane zapaleniem otrzewnej i stwierdzane u 80–90% chorych, z czego wielu poddawanych jest niepotrzebnym interwencjom chirurgicznym. Zaostrzeniom u chorych

Tabela 1. Charakterystyczne objawy chorób autozapalnych

Objawy chorób autozapalnych		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• początek objawów w pierwszym roku życia – w pierwszej dekadzie życia</li> <li>• czas zaostrzeń: kilka dni – kilka tygodni</li> <li>• rodzinne występowanie</li> </ul>		
Objawy nawracające	Badania dodatkowe	Objawy przewlekłe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka</li> <li>• osłabienie</li> <li>• zmiany skórne, obrzęki twarzy</li> <li>• bóle i zapalenie stawów, bóle mięśni</li> <li>• owrzodzenia w jamie ustnej</li> <li>• nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha</li> <li>• bóle w klatce piersiowej</li> <li>• bóle głowy</li> <li>• zapalenie oka (spojówki, błony naczyniowej)</li> <li>• limfadenopatia, splenomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost wykładników zapalenia w czasie zaostrzeń: OB, CRP, SAA</li> <li>• leukocytoza</li> <li>• negatywny wynik ANA i innych autoprzeciwciał</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odbiorcza utrata słuchu</li> <li>• objawy destrukcji kostnej</li> <li>• amyloidoza nerek – uogólniona</li> </ul>

z TRAPS towarzyszą silne bóle brzucha i wymioty, które także wymagają różnicowania z ostrym stanem zapalnym w obrębie jamy brzusznej.

W przebiegu MKD (HIDS) bóle brzucha powiązane są z wymiotami i biegunką [2, 5, 6].

U mężczyzn zapalenie moszny może naśladować objawy skręcenia jądra.

#### **Objawy z układu oddechowego i układu krążenia**

Około 15–30% pacjentów z FMF zgłasza w okresie zaostrzeń jednostronny ból w klatce piersiowej spowodowany zapaleniem opłucnej. Ból związany z zapaleniem opłucnej może również towarzyszyć zaostrzeniom w przebiegu TRAPS.

Rzadko występuje zapalenie osierdzia, ale opisano ten objaw jako nawracający u pacjentów z FMF [5, 6].

#### **Objawy z układu ruchu**

Nawrotom gorączek często towarzyszą różnie nasilone dolegliwości bólowe z układu ruchu: kości, mięśni i stawów.

W przebiegu FMF dolegliwości bólowe i zapalenie są najczęściej zlokalizowane w dużych stawach kończyn dolnych: skokowych, biodrowych lub kolanowych, mogą przebiegać jednostronnie lub nawet dotyczyć tylko jednego stawu. Ból może być wywołany łagodnym urazem, może mu towarzyszyć różnorodna wysypka w okolicy bolesnego stawu. Rzadko powikłaniem jest przewlekłe zapalenie stawów.

U chorych z TRAPS w okresie zaostrzeń często występują silne bóle mięśni i stawów, rzadko obserwowane są inne objawy zapalenia. W MKD (HIDS) występują bóle stawów i symetryczne zapalenie dużych stawów. Zaostrzeniom w zespołach z grupy CAPS towarzyszą silne bóle stawów, w CINCA zapalenie stawów może prowadzić do zmian destrukcyjnych [1, 2, 5, 6].

#### **Limfadenopatia, hepatosplenomegalia**

Gorączkom może towarzyszyć powiększenie węzłów chłonnych. W zespole PFAPA, MKD (HIDS) nawrotom towarzyszy bolesne powiększenie węzłów chłonnych głowy i szyi, w MKD (HIDS) – także splenomegalia [5, 6].

#### **Objawy dotyczące układu nerwowego, narządu wzroku i słuchu**

W zespołach CAPS częstym objawem jest ból głowy i ogólne osłabienie w czasie zaostrzeń. W przebiegu CINCA mogą występować objawy przewlekłego zapalenia opon mózgowych, postępująca głucho-

ta, zapalenie nerwu wzrokowego z pogorszeniem i utratą wzroku oraz opóźnienie rozwojowe. Także w zespole MWS opisano postępującą utratę słuchu. Częstym objawem, wspólnym dla wszystkich zespołów z grupy CINCA oraz TRAPS, są zapalenia spojówek. W okresie zaostrzeń TRAPS charakterystycznym objawem jest obrzęk okolicy oczodołu [5, 6].

#### **Amyloidoza**

Uogólniona amyloidoza jest najpoważniejszym powikłaniem chorób autozapalnych, opisywanym u wielu pacjentów z FMF, CAPS oraz TRAPS. Najczęściej zajmuje nerki, wywołuje objawy zespołu nerczycowego i prowadzi do niewydolności nerek [1, 6].

#### **Badania dodatkowe**

Podczas ataku wzrastają wartości markerów zapalnych: stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), szybkość sedymentacji krwinek czerwonych (OB), w morfologii krwi obserwowana jest leukocytoza. Wyniki badań laboratoryjnych normalizują się zazwyczaj pomiędzy atakami. Wyniki badań autoprzeciwciał, w tym przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibody* – ANA), są negatywne [3, 6].

#### **Zespół PFAPA**

Najczęstszą chorobą autozapalną występującą u dzieci jest zespół nawrotowej gorączki, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła i zapalenia węzłów szyjnych (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis* – PFAPA) [7].

Pierwsze objawy występują zwykle przed 5. rokiem życia. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie objawów klinicznych: regularnie nawracających epizodów gorączki z towarzyszącym aftowym zapaleniem jamy ustnej, zapaleniem gardła (często migdałków z białym nalotem) i zapaleniem szyjnych węzłów chłonnych. Okresy pomiędzy epizodami gorączek są całkowicie asymptomatyczne. Wzrost i rozwój dzieci jest prawidłowy. Epizody gorączki zaczynają się nagle i trwają przez 3–7 dni. Nawroty występują regularnie co kilka tygodni, zwykle 3–6. Dzieci mogą mieć także inne objawy, takie jak bóle stawów, wysypka, bóle brzucha, bóle głowy, wymioty lub biegunka. Badania laboratoryjne w okresie zaostrzeń wykazują wysokie wartości wykładników stanu zapalnego [5–7].

Choroba może trwać kilka lat, ale zwykle ustępuje w drugiej dekadzie życia. U niewielkiego odsetka pacjentów epizody mogą jednak nadal występować w okresie dorosłości [1]. Zespół ten nie ma udokumentowanej podstawy genetycznej.

Postępowanie polega na skracaniu epizodów objawów poprzez podanie jednorazowej dawki prednizonu (0,5–2 mg/ kg m.c.) w pierwszej dobie gorączki, a w razie utrzymywania się gorączki – na powtórzeniu dawki w drugiej dobie. W wielu badaniach wskazano na znaczenie tonsillektomii jako zabiegu istotnie redukującego występowanie epizodów. Ze względu na samoograniczający przebieg choroby w każdym przypadku należy rozważyć korzyści i ryzyko tego zabiegu [7].

Do czasu postawienia diagnozy PFAPA najczęściej błędnie rozpoznawane są infekcje bakteryjne leczone powtarzającymi kursami antybiotyków [7].

### Rozpoznanie zespołów gorączek nawrotowych

Występowanie u dziecka lub starszego pacjenta dwóch lub więcej epizodów gorączek z opisanym powyżej zespołem objawów wskazuje na konieczność rozważenia w diagnostyce różnicowej chorób autozapalnych [2]. Diagnoza zespołów gorączek nawrotowych jest stawiana na podstawie obrazu klinicznego, istotny jest wywiad rodzinny. Rozpoznanie kliniczne w wielu jednostkach potwierdzają badania genetyczne, jednak duża liczba wariantów genu odpowiedzialnego za występujące zaburzenia często utrudnia potwierdzenie choroby [8]. Pacjent z podejrzeniem choroby autozapalnej powinien zostać skierowany do jednostki mającej doświadczenie w prowadzeniu przypadków chorób autozapalnych, najczęściej do poradni immunologicznej lub reumatologicznej.

### Leczenie chorób autozapalnych

W ostatnich latach opracowano rekomendacje dotyczące postępowania i leczenia zespołów nawrotowych gorączek: FMF, CAPS, MKD i TRAPS [8–10]. W leczeniu stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kolchicina oraz leki biologiczne blokujące interleukinę 1 (IL-1) i cząsteczkę TNF (*tumor necrosis factor*). Wykazano skuteczność tych leków w łagodzeniu zaostrzeń i zapobieganiu rozwojowi późnych powikłań, w tym amyloidozy [9, 10].

Obecnie leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych inhibitorem IL-1 jest dostępne w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia.

### Podsumowanie

Najbardziej charakterystycznym objawem chorób autozapalnych jest nawrotowa, samoograniczająca się gorączka trwająca 1–7 dni lub dłużej, z towarzy-

szącym wzrostem wykładników zapalenia. Gorączce mogą towarzyszyć inne objawy, m.in. skórne, śluzówkowe, z układu ruchu, układu pokarmowego. Pomiędzy epizodami nawrotów pacjent może nie mieć objawów choroby.

Diagnoza jest stawiana na podstawie obrazu klinicznego, istotny jest też wywiad rodzinny.

Rzadkie występowanie chorób i zmienność objawów są powodem opóźnienia rozpoznania. Wczesne rozpoznanie i wczesne włączenie odpowiedniej terapii daje możliwość ograniczenia skutków choroby.

Objawy kliniczne chorób autozapalnych, w tym zespołów gorączek nawrotowych, powinny być znane przez lekarzy POZ i specjalistów.

### Piśmiennictwo

1. González García A, Patier de la Peña JL, Ortego Centeno N. Autoinflammatory diseases in adults. Clinical characteristics and prognostic implications. *Rev Clin Esp* 2017; 217: 108-116.
2. Goldsmith DP. Periodic fever syndromes. *Pediatr Rev* 2009; 30: e34-41.
3. Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Dermatol Clin* 2013; 31: 481-494.
4. Hausmann J, Lomax KG, Shapiro A i wsp. Impact of familial mediterranean fever, MKD/HIDS, and traps on patients and families, data from patient interviews. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (suppl. 2): 1199.
5. Pepper RJ, Lachmann HJ. Autoinflammatory syndromes in children. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 242-247.
6. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013; 147: 155-174.
7. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology* 2016; 14: 38.
8. Federici S, Pia Sormani M, Ozen S. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 799-805.
9. Ozen S, Demirkaya E, Burak E i wsp. EULAR recommendation for the management of familiar Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 644-651.
10. Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J i wsp. Recommendation for management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1636-1644.

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska  
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
e-mail: violetta.opoka-winiarska@umlub.pl