

Terhi Tapiainen, Ulla Lantto ja Marjo Renko

## PFAPA-jaksokuume on lapsen tavallisin kuumeoireyhtymä

PFAPA-jaksokuume (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) on pienten lasten tavallisin kuumeoireyhtymä. Tyypillistä sairaudelle ovat säännöllisesti 2–6 viikon välein ilmenevät 3–5 vuorokautta kestävät korkeakuumeiset jaksot. Noin puolella lapsista oirekuva hallitsee pelkkä kuume ilman varmistettuja suun, nielun tai kaulan imusolmukkeiden oireita. Oireyhtymää voi esiintyä myös yli viisivuotiailla lapsilla. Todennäköiseen diagnoosiin riittää viisi hyvin säännöllisesti ilmaantunutta kuumejaksoa, joille ei ole muuta selitystä. Kuumeen syytä ei tunneta, mutta nielurisojen poisto lopettaa tehokkaasti kuumejaksot riippumatta nieluoireiden esiintymisestä. Oireita lievittävänä hoitona voidaan käyttää suun kautta otettavaa glukokortikoidivalmistetta, joka ei kuitenkaan lopeta kuumejaksoja. Suomessa muiden geneettisten kuumeoireyhtymien diagnostiikkaa tarvitaan harvoin. PFAPA-jaksokuumetta sairastaneiden lasten pitkäaikaisennuste on hyvä.

Lapsen kuumeinen infektio on tavallinen lääkäriin hakeutumisen syy. Pienen lapsen toistuvat infektiot johtuvat tavallisimmin peräkkäisistä hengitystievirusinfektioista. Jos lapsi sairastaa säännöllisesti 2–6 viikon välein ilmeneviä 3–5 vuorokautta kestäviä korkeakuumeisiä jaksoja ilman selviä hengitystieoireita, mutta on näiden jaksosten väliaikoina terve ja hyväkuntoinen, kyseessä voi olla PFAPA-jaksokuume (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis). Sen parantava hoito on nielurisojen poisto, jota voidaan harkita, mikäli oire jatkuu vähintään viiden kuumejakson ajan ja muut toistuvan kuumeen tavalliset syyt on suljettu pois.

### Epidemiologia

Lasten PFAPA-jaksokuumeen esiintyvyys pohjoismaisissa aineistoissa on noin 2/10 000 lasta ennen viiden vuoden ikää (1,2). PFAPA-jaksokuume on hieman yleisempi pojilla, ja sitä esiintyy monissa etnisissä ryhmissä. Suurimmalla osalla PFAPA-jaksokuumetta sairastavista potilaista kuumeet alkavat yhden ja viiden ikävuoden välillä, mutta noin 10–20 %:lla oi-

reet alkavat yli viisivuotiaana (3–6). Rintaruokinta vähentää ja äidin tupakointi lisää PFAPA-jaksokuumeen riskiä (7).

### Taudinkuva

Anamneesi on tärkein diagnostinen keino erottaa PFAPA-jaksokuume muista kuumeoireyhtymistä, kroonisista sairauksista ja synnynnäisistä immuunivajeista (TAULUKKO 1) (1–5). PFAPA-jaksokuumeelle tyypillisiä ovat lähes kellontarkasti ilmaantuvat korkeakuumeiset jaksot (1–5). Perhe osaa usein jo muutaman kuumejakson jälkeen ennustaa seuraavan kuumejakson todennäköisen ajankohdan. Kuumejaksojen ilmaantumisväli vaihtelee kahdesta kuuteen viikkoon mutta toistuu yksittäisellä potilaalla useimmiten samanlaisin aikavälein.

Potilaat paranevat kuumejaksoista itsestään ilman mikrobilääkehoitoa, vaikka osa on voinut hakeutua toistuvasti vastaanotolle asian vuoksi ja saada jopa suonensisäistä mikrobilääkehoitoa oireeseensa. Kuume nousee noin 3–5 vuorokauden ajaksi 39–40 °C:seen. CRP-pitoisuus suurenee yleensä selvästi ja on korkean kuumeen aikana keskimäärin 120–180 mg/l (8,9).

**TAULUKKO 1.** PFAPA-jaksokuumeen kliiniset oireet eri potilassarjoissa. Arvot ovat tutkimuksissa annettua mediaania, joille on annettu vaihteluväli, jos se on ollut saatavilla (1–5).

Viite	Kuumeiden alkamisikä	Korkein kuume (°C) <sup>1</sup>	Kuumeen kesto (vrk)	Jakson kesto (vrk) <sup>1</sup>	Aftat (%)	Nielu-tulehdus (%)	Adeniitti (%)
(1) n = 46	11 kk	–	4	25	45	83	93
(2) <sup>2</sup> n = 58 n = 50	1,8 v 3,8 v	39,4 39,1	4,3 (2–7) 3,9 (1–7)	29 (7–62) 26 (11–62)	Vähintään yksi oire yhden kuumejakson aikana Suu- tai nieluoireita ei vaadittu		
(3) n = 96	2,8 v	40,5	3,8 (3,5–4,1)	32	70	72	88
(4) n = 105	3,3 v	–	4,1 (2–7)	30 (14–50)	38	85	62
(5) n = 301	1,7 v	–	4 (1–10)	–	57	90	78

<sup>1</sup> Kuumejakson alkupäivästä seuraavan kuumejakson alkupäivään.

<sup>2</sup> Tutkimusasetelmassa verrattiin 58 potilasta, joilla oli vähintään yksi suu- tai nieluoire ja joiden oireet alkoivat alle viiden vuoden iässä (ns. Thomasin kriteerit, klassiset diagnostiset kriteerit, **TAULUKKO 2**) sekä 50 potilasta, joilta suu- ja nieluoireet puuttuivat tai joiden oireet alkoivat yli viiden vuoden iässä. Kaikki tutkitut saivat tonsillektomiasta hyvän hoitovasteen.

Kuumejaksojen välillä lapset voivat hyvin, kasvavat normaalisti ja heidän CRP-arvonsa pysyy normaalina.

Vaikka taudinkulku on sinänsä hyvänlaatuisen, elämänlaadun on osoitettu huononevan merkittävästi kuukausittaisten korkean kuumeen jaksojen vuoksi (10). Perheen pitämä oirepäiväkirja auttaa käytännön työssä osoittamaan kuumejaksojen säännöllisyyden ja sulkee pois yhteyden tavallisiin hengitystieinfektioihin, kun PFAPA-jaksokuumeen epäily on herännyt.

## Diagnostiset kriteerit

PFAPA-jaksokuume kuvattiin omana sairautenaan ensimmäisen kerran 1980-luvulla pienen potilassarjan perusteella (11). Hieman myöhemmin ehdotettiin nielurisojen poistoa oireyhtymän tehokkaaksi hoidoksi (12). Ensimmäiset PFAPA-jaksokuumeen diagnostiset kriteerit edellyttivät toistuvia suun, nielun tai kaulan imusolmukkeiden löydöksiä sekä oireiden alkua alle viisivuotiaana (**TAULUKKO 2**) (3).

Yli sadan suomalaisen PFAPA-jaksokuume-potilaan jälkitarkastusaineistossa nielurisojen poisto lopetti tehokkaasti myös niiden potilaiden kuumeilun, joilta puuttuivat kuumeen aikana selvät nielun ja kaulan paikallisoireet (2). Samoin nielurisojen poisto tehoi erittäin

hyvin, jos potilaiden oireilu oli alkanut vasta yli viisivuotiaana (2). Tällä perusteella olemme ehdottaneet uusia PFAPA-jaksokuumeen diagnostisia kriteereitä, jotka painottavat kuumeiden säännöllisyyttä, kuumeilun jatkumista ja tavallisten infektioiden erotusdiagnostiikkaa (**TAULUKKO 2**) (13).

Koska PFAPA-jaksokuumeen patogeneesiä ei tunneta tarkasti eikä taudille ole täsmällistä diagnostista testiä, ehdotetut diagnostiset kriteerit antavat klinikoille varsin käyttökelpoisen työkalun. Ne eivät kuitenkaan välttämättä poimi ja tunnista kaikkia potilaita oikein.

## Erotusdiagnostiikka

Tavallisin syy lasten toistuviin kuumeisiin ovat toistuvat virusinfektiot. Näihin liittyy kuitenkin yleensä tuoreita hengitystieoireita, CRP-pitoisuus suurenee harvoin eivätkä kuumeet ilmaannu säännöllisesti. Alkuselvittelyissä kannattaa sulkea pois virtsatieinfektio ja streptokokin aiheuttama nielutulehdus sekä ottaa kertaalleen täydellinen verenkuva. PFAPA-jaksokuumeelle on tyypillistä, että lapset ovat kuumejaksojen välillä aivan terveitä, mikä harvoin sopii syöpään tai autoimmuunisairauteen, joiden oirekuviin voivat sopia pitkittynyt lämpöily ja jatkuvat oireet.

**TAULUKKO 2.** PFAPA-jaksokuumeen diagnostiset kriteerit (3,13). Ehdotetut uudet kriteerit perustuvat tutkimukseen, jossa nielurisojen poisto oli tehokas hoito riippumatta potilaan oireiden alkamisajasta ja siitä, oliko vähintään yhden kuumejakson aikana havaittu jokin suu-, nielu- tai imusolmukeoire (2).

Klassiset diagnostiset kriteerit (3)	Ehdotetut uudet kriteerit (13)	Huomioitavaa
Säännöllisesti ilmaantuvat kuumejaksot	Säännöllisesti ilmaantuvat kuumejaksot, vähintään 5 kertaa	Lapsi aivan terve jaksojen välillä. Normaali kasvu ja kehitys
Alkanut alle viisivuotiaana	Alku myös yli viisivuotiaana	Noin 80 % alkaa alle viisivuotiaana
Ei muuta hengitystieinfektio-oiretta	Ei muuta hengitystieinfektio-oiretta	Erytisesti suljettava pois nielun ryhmän A streptokokki- ja virtsatieinfektiot
Vähintään yksi seuraavista vähintään yhden kuumejakson aikana: suun aftat nielutulehdus kaulan imusolmuketulehdus	Paikallisoireita ei vaadita	Paikallisoireet puuttuvat noin 30 %:lta potilaista (2)
Jaksoittaisen neutropenian poissulku	Geneettisten kuumeoireyhtymien poissulku harkinnan mukaan geenipaneelin avulla	PFAPA-jaksokuumeen ilmaantuvuus 200-kertainen verrattuna muihin ( <b>TAULUKKO 3</b> ). Huom. Välimeren kuume yleinen mm. Syyriassa ja Turkissa

PFAPA-jaksokuume voi osin muistuttaa taudinkulultaan perinnöllisiä kuumeoireyhtymiä, joiden patogeneesi ja geneettiset virheet tunnetaan hyvin (**TAULUKKO 3**) (13–20). Myös PFAPA-jaksokuume esiintyy suvuittain 20–70 %:ssa tapauksista, mutta potilailta ja heidän suvuiltaan ei toistaiseksi ole osoitettu yhtä tiettyä geenivirhettä tai geneettistä alttiutta. PFAPA-jaksokuumeen ilmaantuvuus on pienillä lapsilla noin 200-kertainen verrattuna lapsuuden tunnettuihin perinnöllisiin kuumeoireyhtymiin (**TAULUKKO 3**). Ainoastaan Välimeren kuume on tietyissä väestöryhmissä, kuten arabeilla ja turkkilaisilla, vielä yleisempi tauti kuin PFAPA-jaksokuume.

Perinnöllisten kuumeoireyhtymien täsmällinen geenidiagnostiikka ja hoito ovat nykyisin helposti saatavilla. Osa asiantuntijoista edellyttää järjestelmällistä perinnöllisten kuumeoireyhtymien poissulkemista ennen PFAPA-jaksokuumeen diagnoosin asettamista ja nielurisojen poistoa. Omassa yksikössämme olemme tarjonneet oirekuvaltaan hyvin PFAPA-jaksokuumetta sairastaviksi sopiville, suomalaista syntyperää oleville lapsille nielurisojen poistoa myös ilman edeltävää geneettistä tutkimusta, jos potilailla ei ole yksigeeniisiin tauteihin liitettyjä oireita, kuten ihottumaa, niveloireita, ripulia tai vatsakipua. PFAPA-jaksokuumeen

ja muiden jaksoittaisten kuumeoireyhtymien esiintyminen väestössä sekä arvio nielurisojen poiston kustannuksista ja toimenpiteen turvallisuudesta vaikuttavat asiantuntijoiden erilaisiin painotuksiin diagnostisista vaatimuksista.

Nielurisojen poisto lopettaa PFAPA-jaksokuumeen kuumejaksot mutta ei paranna muita perinnöllisiä kuumeoireyhtymiä. Ilman geneettistä erotusdiagnostiikkaa PFAPA-jaksokuumeen diagnoosi varmistuu siis lopullisesti vasta kuumeilun loppuessa nielurisojen poiston jälkeen, mikä ei kaikista asiantuntijoista ole hyväksyttävä lähestymistapa. Nielurisojen poiston jälkeen edelleen kuumeilevat lapset kuuluvat aina erikoissairaanhoidon uuteen arvioon.

Osa klinikoista käyttää lapsille suun kautta kerta-annoksena annettavaa glukokortikoidia oletettuun PFAPA-jaksokuumeeseen liittyvän kuumeen alussa selventääkseen hoitovasteen avulla diagnostista prosessia. Tätä lähestymistapaa ei kuitenkaan ole tutkittu vertailevassa tutkimuksessa diagnostisena testinä, ja glukokortikoidi voi laskea kuumetta myös joidenkin periytyvien jaksoittaisten kuumeoireyhtymien yhteydessä. Glukokortikoidin on osoitettu vähentävän PFAPA-jaksokuumeen oireita, mutta sen säännöllisen käytön on todettu tihentävän kuumejaksoja. Jos halutaan odottaa oireen mahdollista luonnollista väistymistä ja tarjota

**TAULUKKO 3.** Tavallisimpien lasten kuumeoireyhtymien kliiniset piirteet (13–20).

Tauti	Alkamisikä	Geenivirheet	Esiintyvyys	Kliiniset piirteet	Hoito
PFAPA-jaksokuume	< 5 v	Ei tiedetä 20–70 % perheittäin	230/miljoona lasta <sup>1</sup>	Säännölliset 3–4 viikon välein toistuvat 3–5 vrk:n kuumejaksot	Tonsillektomia (Glukokortikoidit) (IL-1:n salpaaja)
TRAPS	< 20 v	<i>TNFRSF1A</i> -geeni Autosomissa vallitseva periytyminen	1–2/miljoona	Epäsäännölliset, korkeat kuumeet. Vatsakipu, silmien ympäristön turvotus, ihottuma, pinnan suurentuminen	TNF1:n salpaaja IL-1:n salpaaja
HIDS	< 1 v	<i>MVK</i> -geeni Autosomissa peittyvä periytyminen	< 1/miljoona	Kuumetta vaihtelevasti 2–12 viikon välein. Ihottuma, serosiitit, ripuli, aftat, lymfadenopatia, päänsärky	IL-1:n salpaaja
CAPS	1–20 v	<i>NLRP3</i> -geeni Autosomissa vallitseva periytyminen, sporadinen	1–3/miljoona	Epäsäännöllisiä lieviä kuumejaksoja, niveloireita, konjunktiviitti, ihottuma, pahoinvointi, päänsärky	IL-1:n salpaaja
Jaksoittainen neutropenia	< 3–5 v	<i>ELANE</i> -geeni Autosomissa vallitseva periytyminen	1/miljoona	Kuumejakso kolmen viikon välein. Vakavat infektiot, ientulehdus, suutulehdus	Granulosyyttikasvutekijä
Välimeren kuume	< 20 v	<i>MEFV</i> -geeni Autosomissa peittyvä periytyminen	< 25/miljoona Etniset ryhmät: 1 000–5 000/miljoona	Epäsäännölliset kuumejaksot Serosiitit, vatsakipu, rintakipu, ihon punoitus	Kolkisiini

<sup>1</sup>Kumulatiivinen ilmaantuvuus viiden vuoden ikään mennessä

CAPS = kryopyriinitauti; HIDS = hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (ja jaksoittainen kuumeilu) (hyperimmunoglobulinemia D syndrome with periodic fever); PFAPA = periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis; TRAPS = tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TNF-receptor-associated periodic syndrome)

perheelle väliaikaista helpotusta ennen lopullista päätöstä nielurisojen poistosta, glukokortikoidin käyttö voi olla perusteltua (21,22).

## Etiologia ja patogeneesi

PFAPA-jaksokuumeen tarkka syntymekanismi on toistaiseksi epäselvä. Sitä sairastavilta potilailta on mitattu suuria tulehdusta lisäävien sytokiinien, interleukiinien (IL) 1 $\beta$  ja 18 pitoisuuksia ja pieniä tulehdusta vähentävän IL-4:n pitoisuuksia (23,24). IL-1 $\beta$  nostaa kehon lämpötilaa eli toimii pyrogeeninä ja IL-18 voimistaa tulehdusreaktiota. PFAPA-potilaiden nielurisoissa on enemmän sytotoksisia T-soluja kuin muista syistä tonsillektomiaan päätyneillä (25).

Potilailta mitatut sytokiinivasteet viittaavat inflammasomin aktivoitumiseen. Inflammasomi on solunsisäinen proteiinikompleksi, joka aktivoi tulehdusreaktion tunnistaessaan mikrobien molekyyliarakenteita tai muita hälyttäviä

rakenteita (26). Useissa geneettisissä kuumeoireyhtymissä inflammasomin toiminnan muutos on keskeistä (TAULUKKO 3) (13–20). Esimerkiksi kryopyriiniin liittyvän jaksoittaisen kuumeoireyhtymän (CAPS) eli kryopyriinitaudin oireet aiheuttaa *NLRP3*-geenin muutos, joka saa inflammasomin tuottamaan tulehdusta lisääviä sytokiineja myös ilman selvää laukaisevaa tekijää. PFAPA-jaksokuumeetta tai sen kaltaisia oireita esiintyy suvuittain 20–70 %:ssa tapauksista (13,27). Vaikka PFAPA-jaksokuumeetta sairastavilta potilailta ei toistaiseksi ole osoitettu yhdistävää geneettistä virhettä, yksittäisten potilaiden ja heidän sukujensa tutkimuksissa PFAPA-jaksokuume on yhdistetty *ALPK1*-, *CARD8*-, ja *SPAG7*-geenien vaihteluun. Nämä geenit liittyvät tulehdus- ja mikrobivasteen syntyn elimistössä (28–30).

Nielurisojen poisto lopettaa tehokkaasti potilaiden kuumejaksot (8,12,31). Mahdollista tulehdusvasteen laukaisijaa on tutkimuksissa etsitty siksi nielurisoista vertaamalla PFAPA-

jaksokuumetta sairastaneiden potilaiden nielurisojen mikrobiologiaa löydöksiä verrokkipotilaiden nielurisoihin, jotka oli poistettu suuren ja haittaavan kokonsa vuoksi. Tavanomaista mikrobiologiaa käyttämällä ei ole löydetty PFAPA-jaksokuumeipotilaiden nielurisoista selviä, aiemmin tunnettuja taudinaiheuttajaviruksia tai -bakteereita (32).

*Candida albicans* -löydökset ja nielurisojen pinnan biofilmirihmat olivat vertailevassa tutkimuksessa yleisempiä PFAPA-jaksokuumeipotilailla kuin verrokeilla (33). *Candidan* yhteys PFAPA-jaksokuumeeseen voi selittyä potilaiden saamalla mikrobilääkekuureilla, jotka olivat yleisempiä potilailla kuin verrokeilla, eikä yhteys välttämättä liity mitenkään taudin patogeneesiin. Löydös on kuitenkin kiinnostava, sillä *Candidan* yhteyttä tulehduksellisiin sairauksiin tutkitaan esimerkiksi Crohnin taudin ja psoriaasin patogeneesin osalta (33,34).

Poistettujen nielurisojen kaikkien bakteerien 16S-geenin tutkiminen rinnakkaissekvensoinnilla osoitti, että *Cyanobacteria*- ja *Synergistes*-bakteerien perimäainesta oli suhteellisesti runsaammin PFAPA-jaksokuumetta sairastaneilla potilailla kuin verrokeilla (35). Tuloksen tulkintaa vaikeuttaa monivertailu, jossa tilastollinen merkitsevyys voidaan saavuttaa vain runsaiden vertailujen lukumäärän vuoksi. Kuitenkin molemmat bakteerilajit kuuluvat gramnegatiivisiin bakteereihin, joiden puolustusvasteeseen aiemmin PFAPA-jaksokuumeeseen liitetty *ALPK1*-geeni liittyy. Nielurisojen poisto voi myös muuttaa immuunivastetta, ja sitä onkin käytetty tehokkaana hoitona myös palmoplantaarisissa pustuloosissa, joka on tuntemattomasta syystä johtuva krooninen märkärakkulainen ihotauti (36).

## Hoito

Hoidon tavoitteena on vähentää lapsen ja perheen kokemaa haittaa toistuvista kuumejaksoista. PFAPA-jaksokuumeeseen ei liity amyloidosisin riskiä. Arviot PFAPA-jaksokuumeen spontaanista paranemisesta vaihtelevat. Suomessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 50 % lapsista parani spontaanisti puolen vuoden kuluessa PFAPA-jaksokuumeen diagnoosista

(8). Yhdysvaltalaisen yliopistosairaalakeskuksen aineistossa vain 20 % lapsista parani kymmenen vuoden seurannassa ilman hoitoa (4).

Nielurisojen poiston mahdollinen teho PFAPA-jaksokuumeen hoidossa esitettiin ensimmäisen kerran vuonna 1989 neljän potilaan kontrolloimattomassa potilassarjassa (12). Tämän jälkeen nielurisojen poistosta on tehty kaksi laadukasta, satunnaistettua kliinistä tutkimusta, joissa molemmissa nielurisojen poisto oli tehokas hoito. Ensimmäisessä, suomalaislapsilla tehdyssä tutkimuksessa kaikki nielurisojen poistoon satunnaistetut 14 lasta paranivat toimenpiteen jälkeen verrattuna 14 verrokkiin, joista 50 % parani spontaanisti puolen vuoden seuranta-aikana (8). Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 63 % (12/19) PFAPA-jaksokuumetta sairastaneista potilaista parantui nielurisojen poiston jälkeen, kun taas verrokeista parani puolentoista vuoden seuranta-aikana 5 % (1/20) (30).

Tutkimussarjoissa osalta potilaista poistettiin nielurisojen lisäksi myös kitarisa, minkä tuoma lisäteho on kuitenkin epäselvä. Myös havainnoivissa tutkimusasetelmissä nielurisojen poiston teho on ollut hyvä, 97–100 % (1,2,4). Nielurisojen uudelleen kasvamisen yhteyttä yksittäisten potilaiden oireiden uusiutumiseen tutkitaan.

Suomessa tehdään erilaisin indikaatioin yhteensä noin 8 000 tonsillektomia vuosittain (37). Alle yksivuotiaiden nielurisoja poistetaan harvoin. Toimenpide onnistuu yleensä hyvin, mutta leikkauksenjälkeinen kipu voi olla voimakasta. Tärkein nielurisojen poistoon liittyvä riski on jälkiverenvuoto, jota esiintyy noin 8–15 %:lla aikuispotilaista (37). Noin 3 % lapsista joudutaan ottamaan uudelleen hoitoon jälkiverenvuodon vuoksi (38). Vuoto on harvoin henkeä uhkaava. Pienten lasten merkittävä jälkiverenvuoto vaatii kuitenkin yleensä uuden anestesian. Näiden syiden vuoksi nielurisojen poistoon kannattaa edetä vain, jos PFAPA-jaksokuumeen oireet ovat selvästi lasta ja perhettä haittaavia ja jatkuneet vähintään viiden kuumejakson ajan. Nielurisojen poiston ajoituksen merkitystä hoidon tehoon ei tunneta. Ilman hoitoa PFAPA-jaksokuume voi kuitenkin jatkua jopa useita vuosia (4).

## Ydinasiat

- ▶ PFAPA-jaksokuume on tuntemattomasta syystä johtuva lapsuuden yleisin kuumeoireyhtymä.
- ▶ Diagnostisista kriteereistä tärkeimmät ovat säännöllisesti toistuvat kuumeet ja moitteeton vointi kuumejaksojen välillä.
- ▶ Nielurisojen poisto on tehokas PFAPA-jaksokuumeen hoito.

## Muut hoitomahdollisuudet

Kuumelääkkeiden teho on usein riittämätön PFAPA-jaksokuumeen hoidossa. Kuumejakson alussa suun kautta annettava glukokortikoidi, yleensä kerta-annos prednisolonia (1 mg/kg), lyhentää tehokkaasti yksittäisen kuumejakson kestoa 95 %:ssa tapauksista (21). Glukokortikoidit eivät kuitenkaan estä tulevia kuumejaksoja ja saattavat lyhentää kuumejaksojen aikaväliä (3,4). Lasten lyhytaikaiseenkin glukokortikoidilääkitykseen voi liittyä haittavaikutuksia, kuten oksentelua, käytöksen muuttumista ja univaikeuksia.

PFAPA-jaksokuumetta sairastavista potilaista tai heidän vanhemmistaan 15–35 % on ilmoittanut glukokortikoidien haittavaikutuksista (6,39). Näistä syistä glukokortikoidit eivät sovellu hyvin PFAPA-jaksokuumeen pitkäaikaiseen hoitoon. Niillä voi olla kuitenkin sijansa alkuvaiheen diagnostisten selvittelyjen aikana tai jos nielurisaleikkaukseen liittyy potilaan perussairauden tai muiden syiden vuoksi riskejä.

IL-1:n estäjiä käytetään menestyksekkäästi useiden perinnöllisten kuumeoireyhtymien hoitoon, mutta niiden käyttö PFAPA-jaksokuumeen hoidossa on toistaiseksi kokeellista (TAULUKKO 3) (13–20,24,25). IL-1 on tärkeimpiä tulehdus- ja kuumevastetta välittäviä sytokiineja, ja sen pitoisuus on suurentunut myös PFAPA-jaksokuumeen oireiden aikana. Siksi on ehdotettu, että IL-1:n estäjät saattaisivat olla jatkossa yksi hoitovaihtoehto niille PFAPA-jaksokuumetta sairastaville potilaille, joiden

hoidossa halutaan pidättäytyä sekä nielurisojen poistosta että säännöllisestä glukokortikoidilääkityksestä. Vertailevaa tutkimusnäyttöä aiheesta ei toistaiseksi ole.

## Pitkäaikaisennuste

PFAPA-jaksokuumeen etiologia ja geneettiset syyt ovat toistaiseksi epäselviä. Kuitenkin suomalaisen aineiston pitkäaikaisseurannassa keskimäärin noin kymmenen vuoden kuluttua nielurisojen poistoleikkauksesta potilaiden terveydentila oli hyvä eikä heillä esiintynyt pitkäaikaisairauksia tai autoimmuunisairauksia enemmän kuin verrokeilla (39). PFAPA-jaksokuumeen sairastaneet potilaat olivat kuitenkin elämänsä aikana saaneet enemmän mikrobiolääkkeitä ja sairastaneet enemmän suun sieninfektioita (40).

## Lopuksi

Olemme käyttäneet katsauksessamme järjestelmällisesti termiä PFAPA-jaksokuume, joka on täsmällinen ja sisältää selvän suomenkielisen osan, joka kuvaa taudin luonnetta. Kirjoittajina ehdotamme, että PFAPA-jaksokuume korvaa jatkossa termit ”periodic fever”, ”toisintokuume”, ”PFAPA”, ”periodinen kuume” ja ”jaksokuume”.

Lähes kaikki yleislääkärit ja lastenlääkärit kohtaavat jossakin vaiheessa PFAPA-jaksokuumepotilaan. Yleislääkärin tehtävä on osata epäillä sairautta ja tehdä lähete jatkoarvioon. Jos diagnoosi on epävarma, erotusdiagnostiikan kannalta luontevin yksikkö on lastentautien klinikka, johon potilas lähetetään perusterveydenhuollosta. Kokenut lastenlääkäri tai yleislääkäri voi kuitenkin lähettää todennäköisen PFAPA-jaksokuumepotilaan suoraan korva-, nenä-, ja kurkkutautien klinikkaan jatkohoitoon. Lopullisen tonsillektomiapäätöksen tekee aina korvalääkäri.

Nielurisojen poisto lopettaa tehokkaasti PFAPA-jaksokuumeen niiltäkin lapsilta, joilta ei ole varmistettu suu- ja nieluoireita. Nielurisleikkaukseen ei kuitenkaan kannata ryhtyä ennen kuin oireet ovat jatkuneet riittävän pitkään ja niistä on todettu selvä haitta. Omassa yksi-

kössämme olemme tarjonneet mahdollisuutta nielurisojen poistoon, kun lapsella on ollut vähintään viisi hyvin PFAPA-jaksokuumeeksi sopinutta kuumejaksoa ja muut syyt kuumeelle on suljettu pois. Tutkimme Suomessa satun-

naistetussa asetelmassa, riittääkö myös vähemmän kajoava tonsillotomia lopettamaan kuumejaksot (clinicaltrials.gov NCT03331497), mikä voisi jatkossa olla houkutteleva hoitovaihtoehto lasten PFAPA-jaksokuumeen hoidossa. ■

**TERHI TAPIAINEN, dosentti, kliininen opettaja, lastentautien erikoislääkäri, lasten infektioerikoislääkäri**  
OYS, lapset ja nuoret  
Oulun yliopisto, PEDEGO-tutkimusyksikkö  
Twitter: @TerhiTapiainen

**ULLA LANTTO, LT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri**  
OYS, korva-, nenä- ja kurkkutaudit  
Oulun yliopisto, PEDEGO-tutkimusyksikkö  
Twitter: @UllaLantto

**MARJO RENKO, lastentautiopin professori**  
Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö, Kuopio  
KYS, lasten ja nuorten klinikka  
Twitter: @MarjoRenko

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Pekka Lahdenne

#### SIDONNAISUUDET

**Terhi Tapiainen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Sanofi Pasteur ESPID), luento-/asiantuntijapalkkio (MSD), luottamustoimet (Lasten alahengitystieinfektioiden Käypä hoito -työryhmän jäsen, Virtsatieinfektioiden Käypä hoito -työryhmän jäsen, Palko SCID Seulontajaoston jäsen, Pohjois-Suomen hallinto-oikeuden asiantuntijajäsen Tartuntatautilain vaatimissa käsittelyissä)

**Ulla Lantto:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion, Roche), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion), luottamustoimet (Suomen Korva-, nenä-, kurkkutaudit, pään ja kaulan kirurgia -yhdistyksen rahastonhoitaja 2011–2012)

**Marjo Renko:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CSL Behring, MSD, Steripolar, Sobi), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma), luottamustoimet (STM Rokotehankintatyöryhmä)

#### SUMMARY

##### **PFAPA periodic fever is the most common febrile syndrome in children**

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) is the most common periodic febrile syndrome in young children. The most typical feature is a clockwork periodicity of high fever every 2 to 6 weeks for 3 to 5 days. Half of children have fever as the only symptoms and do not experience classic oral or cervical symptoms. PFAPA symptoms most often start in children younger than 5 years of age but PFAPA occurs also in older children. Probable diagnosis can be made after five regularly recurring febrile episodes without other explanation. Etiology for fever flares is still unknown. Tonsillectomy is an effective treatment for PFAPA. Corticosteroids relieve acute symptoms but do not prevent recurrent febrile episodes. In ethnic Finnish population, other genetic febrile syndromes are rare. The long-term prognosis after childhood PFAPA is excellent.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar 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;102:187–92.
2. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, ym. Long-term outcome of classic and incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) Syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr* 2016;179:172–7.
3. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, ym. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15–21.
4. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010;99:178–84.
5. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, ym. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1125–9.
6. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91:981–4.
7. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, ym. Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *Eur J Pediatr* 2018;177:1201–6.
8. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, ym. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151:289–92.
9. Forsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr* 2007;96:1670–3.
10. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, ym. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:132.
11. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, ym. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43–6.
12. Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:119–20.
13. Renko M, Lantto U, Tapiainen T. Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Acta Paediatr* 2019;108:1385–92.
14. Korppi M, Korhonen J, Lindström K, ym. Geneettinen kuume – konsultaatio verkossa, mutaatio kirjekuoressa. *Duodecim* 2003;119:1567–71.
15. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* 2014;68:583–93.
16. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:263–76.
17. Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, ym. A taste of periodic fever syndromes. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:842–8.
18. Ter HN, Lachmann H, Ozen S, ym. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–85.
19. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447–53.
20. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011;157:97–108.
21. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, ym. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1203–8.
22. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, ym. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98–101.
23. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A, ym. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1beta production. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1635–43.
24. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, ym. 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 USA* 2011;108:7148–53.
25. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, ym. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:90–7.
26. Junttila I, Meri S, Rämetsä M. Inflammasomi – tulehdusreaktion keskeinen säätelijä. *Duodecim* 2013;7:705–11.
27. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, ym. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics* 2016;138. DOI: 10.1542/peds.2015-4572.
28. Sangiorgi E, Azzara A, Molinaro C, ym. Rare missense variants in the ALPK1 gene may predispose to periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1361–8.
29. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J, ym. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome is associated with a CARD8 variant unable to bind the NLRP3 inflammasome. *J Immunol* 2017;198:2063–9.
30. Bens S, Zichner T, Stutz AM, ym. SPAG7 is a candidate gene for the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Genes Immun* 2014;15:190–4.
31. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009;155:250–3.
32. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, ym. Microbes of the tonsils in PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) syndrome – a possible trigger of febrile episodes. *APMIS* 2015;123:523–9.
33. Gerard R, Sendid B, Colombel JF, ym. An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn’s disease. *Crit Rev Microbiol* 2015;41:135–9.
34. Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, ym. Prevalence and possible role of *Candida* species in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Mediators Inflamm* 2018;2018:9602362.
35. Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, ym. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:963–70.
36. Takahara M, Hirata Y, Nagato T, ym. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: a retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients. *J Dermatol* 2018;45:812–23.
37. Nokso-Koivisto J, Mäkinen LK. Nielurisa-leikkaus. *Duodecim* 2019;135:69–75.
38. Odhagen E, Stafors J, Sunnergeren O. Morbidity after pediatric tonsillectomy versus tonsillectomy: a population-based cohort study. *Laryngoscope* 2019;129:2619–26.
39. Yazgan H, Gultekin E, Yazıcılar O, ym. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1588–90.
40. Lantto U, Kettunen S, Tapiainen T, ym. Comorbidity of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) patients: a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:129–34.