

Regelmessige episoder med høy feber hos en liten gutt

Feberepisoder hos barn forekommer relativt hyppig, spesielt i vinterhalvåret. Virusinfeksjoner er en vanlig forklaring, og i de fleste tilfeller påvises kliniske funn, f.eks. i luftveiene. Ved gjentatte feberepisoder kan det enkelte ganger være grunn til å mistenke annen tilgrunnliggende sykdom.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 1664 og kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En gutt fikk fra 12-månedersalderen episoder med feber på 39–40 °C som varte i fire til seks dager og gjentok seg med tre ukers intervaller. Ved disse episodene var han slapp og hadde moderat påvirket allmentilstand. Gutten hadde ikke hoste, snue, tegn på luftveisinfeksjon eller annen infeksjon. I forbindelse med feberepisodene hadde han cervikal adenitt. Ved hver episode fikk han spontan bedring uten antibiotika.

Han ble innlagt ved Barneklubben, Stavanger Universitetssjukehus med feber og krampes første gang da han var 14 måneder gammel. Han hadde da høy feber, lett rubor i svelget og stigning av C-reaktivt protein (CRP) til 164 mg/l. Det ble tatt bakteriologisk undersøkelse av hals, dyrking av urin og røntgen av thorax uten patologiske funn. Han hadde en tilsvarende episode med behov for innleggelse 18 måneder gammel med funn av rubor i svelg, men normal svelgflora ved bakteriologisk dyrking. Det var igjen normal urin og ingen oppvekst i blodkultur. Han fikk stigning av CRP til 217 mg/l.

Det er svært vanlig at barn i de første leveårene har hyppige feberepisoder som vanligvis forårsakes av gjentatte virusinfeksjoner. Spesielt i vinterhalvåret kan infeksjonene komme tett og kan noen ganger synes regelmessige eller gå over i hverandre. Barna vil likevel i de fleste tilfellene ha klare tegn på luftveisinfeksjon eller andre kliniske tegn på infeksjon (1). Hos denne gutten var feberepisodene allerede i 18 måneders alder svært regelmessige, det var ikke tegn til infeksjon utover lett rubor i halsen, og det var ved flere anledninger høyere CRP-verdi enn det man vanligvis ser ved virusinfeksjoner. En bakenforliggende årsak kunne derfor vært mistenkt (1), men utredning ble ikke startet på dette tidspunktet.

Han ble igjen innlagt 30 måneder gammel med feber, ingen funn av infeksjon og med CRP-verdi over 200 mg/l. Han ble ikke be-

handlet med antibiotika ved noen av innleggelsene, og CRP-verdien falt spontant hver gang. Mellom innleggelsene hadde han regelmessige episoder med feber som ikke førte til innleggelse, og det ikke ble påvist infeksjon. Intervallene mellom feberepisodene hadde det siste året vært 18–21 dager hver gang.

Etter den siste innleggelsen vurderte vi muligheten for at det forelå periodisk febersyndrom (2, 3). For å stille denne diagnosen skal syklisk nøytropeni utelukkes, og dette ble gjort ved målinger av nøytrofile granulocytter tre ganger i uken i fire uker. Vi vurderte også muligheten for de sjeldne hereditære formene for residiverende feber som familiær middelhavsfeber, tumornekrosefaktorreseptorassosiert periodisk syndrom og Hyper-IgD-syndrom (1, 3). Ved disse tilstandene vil det i varierende grad være tilleggsymptomer også mellom feberepisodene, og feberen vil heller aldri opptre så regelmessig som hos denne gutten (1, 3). Andre former for immunsvikt kunne også vurderes. Det ble imidlertid funnet normale verdier av immunoglobuliner (Ig), inklusiv IgD og underklasser av IgG, TNF- α -reseptor, komplementfaktorer og lymfocyttopulasjoner, og på bakgrunn av normale prøvesvar og fravær av andre symptomer mente vi å kunne utelukke tilstandene nevnt over (1, 3). Han var helt uten symptomer, og det var ingen generelle inflammasjonstegn i blodprøver mellom episodene med feber, og noen autoimmunsykdom ble derfor ikke mistenkt. Vi mente nå at han tilfredsstilte kriteriene for diagnosen periodisk febersyndrom (1–3).

Han fortsatte med helt regelmessige episoder med høy feber. Ved noen anledninger ble det nå funnet pusspropper i tonsillene, men det kom aldri vekst av patogene bakterier ved dyrking. På grunn av hyppigheten av episodene var situasjonen betydelig belastende for både barnet og familien.

Fordi det nå ble observert purulent materiale i tonsillene ved flere av episodene kunne residiverende bakteriell tonsillitt også vært en mulig differensialdiagnose (4). De første årene etter oppstart av regelmessig feber var imidlertid funnene i hals lite fremtredende, med kun lett rubor. Flere studier har også angitt at det ofte kan ses purulent materiale i tonsillene også når det foreligger periodisk febersyndrom (5, 6), og gjentatte dyrking fra hals hos gutten viste ikke vekst av patogene bakterier. Feberepisodene var også hele tiden mye mer regelmessig enn det som ses ved bakterielle halsinfeksjoner. Ved bakterielle infeksjoner vil symptomene også domineres mer av svelgvansker og halsmerter, ofte med utstråling til ørene, og patogene bakterier vil kunne påvises ved dyrking (4). Vi mente derfor fortsatt å kunne konkludere med at gutten hadde periodisk febersyndrom.

I litteraturen er det beskrevet mulig effekt av tonsillektomi ved periodisk febersyndrom. Gutten ble derfor vurdert ved øre-nese-hals-avdelingen, også i en fase med symptomer der det ble funnet injiserte tonsiller med purulent materiale. Foreldrene var innstilt på å få utført tonsillektomi.

Da han var tre og et halvt år, ble han operert med fjerning av adenoider og tonsiller. De regelmessige feberepisodene opphørte helt etter operasjonen. Foreldrene fortalte ved kontroll at de hadde fått «en helt ny gutt». Han har ikke hatt noen tilsvarende feberepisoder 16 måneder etter operasjonen.

Diskusjon

Det er en vanlig problemstilling for både allmennpraktikere og barneleger at noen barn i tidlige leveår har hyppige feberepisoder eller infeksjoner. I de aller fleste tilfellene er dette gjentatte virale luftveisinfeksjoner uten et spesielt regelmessig mønster. Disse barna trenger ingen videre utredning, og episodene med feber og infeksjon er vanligvis

Hovedbudskap

- Tonsillektomi er rapportert å ha effekt ved periodisk febersyndrom hos barn
- Kontrollerte studier savnes
- Tonsillektomi bør kunne vurderes ved periodisk febersyndrom med betydelige symptomer

raskt avtakende i løpet av de første leveårene. I noen tilfeller vil regelmessig opptredende feber og fravær av typiske tegn på luftveisinfeksjon likevel gjøre at andre diagnoser bør vurderes (1).

Periodisk feber-syndrom hos barn er en tilstand med regelmessig feber og et eller flere av følgende symptomer i tillegg: aftøs stomatitt, cervikal lymfadenitt eller faryngitt samt oftest fravær av øvrige tegn til luftveisinfeksjon (2, 3). Tilstanden benevnes ofte med akronymet PFAPA-syndrom (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) (2). Feberepisodene debuterer oftest i tidlige barneår, varigheten av hver episode er cirka 3–4 dager og intervallene mellom episodene gjennomsnittlig omtrent fire uker (2). Årsaken er ukjent. Tilstanden er nøyere beskrevet i en annen artikkel i dette nummeret av tidsskriftet (3).

En mulig effekt av tonsillektomi ved periodisk feber-syndrom ble første gang presentert i 1989 (7), og ved noen sentre er tonsillektomi senere utført mer eller mindre regelmessig på barn med denne tilstanden (2, 6, 8). Ved Stavanger Universitetssjukehus er ytterligere tre barn med periodisk feber-syndrom operert med tonsillektomi, der vi har observasjonstid etter operasjonen på henholdsvis 18 måneder for ett barn og ni måneder for de to andre barna. For alle tre førte operasjonen til fullstendig opphør av de regelmessige feberepisodene. Tabell 1 viser en oversikt over studier der det er beskrevet tonsillektomi hos barn med periodisk feber-syndrom (2, 5–10).

Siden årsaken til periodisk feber-syndrom er ukjent, er det også uklart hvorfor tonsillektomi eventuelt har effekt ved periodisk feber-syndrom. Noen forfattere angir at årsaken til syndromet neppe sitter i tonsillene, men at tonsillene er et vesentlig affisert organ og at symptomene derfor blir redusert når tonsillene er fjernet (2). En annen hypotese er at periodisk feber-syndrom er en immunologisk tilstand med opprinnelse i tonsillenes parenkym (9). Histologi etter tonsillektomi viser vanligvis lymfoid hyperplasi (9).

De kliniske funnene som angis ved undersøkelse av halsen ved periodisk feber-syndrom, er ulike. Noen forfattere angir først og fremst at tonsillene er erytematøse uten eksudat (2), mens andre i større grad beskriver funnene som eksudativ tonsillitt (5, 6). Det diskuteres om ulikhetene kan relateres til ulikt tidspunkt for undersøkelse i løpet av forløpet, eller om dette representerer ulike tilstander (1). Funn ved klinisk undersøkelse er ikke relatert til mulig effekt av tonsillektomi i noen studier, og det kan spekuleres i om ulike undergrupper av barn med periodisk feber-syndrom kan ha ulik effekt av tonsillektomi. Det kunne tenkes at leger var mer tilbøyelig til å utføre tonsillektomi når det forekom hyppige funn av eksudativ tonsillitt enn når det bare forelå erytematøse tonsiller.

Tabell 1 Oversikt over studier der det er utført tonsillektomi hos barn med periodisk feber-syndrom

Studie, første-forfatter	Antall barn med periodisk feber-syndrom	Antall barn som ble tonsillektomert	Andel barn som ble friske etter tonsillektomi
Thomas (2)	94	47	86 %
Padeh (5)	28	3	Alle
Galanakis (6)	15	15	Alle
Abramson (7)	4	4	Alle
Tasher (8)	54	6	Alle
Berlucchi (9)	5	5	Alle
Ciambra (10)	5	5	2 av 5

For øre-nese-hals-leger kan det være avgjørende å skille barn med periodisk feber-syndrom fra øvrige barn henvist på grunn av residiverende akutt tonsillitt. I materialet til Galanakis ble 15 av 40 barn (38%) som hadde fått utført tonsillektomi på grunn av residiverende febrile perioder med faryngitt eller tonsillitt, retrospektivt oppfattet som å ha hatt periodisk feber-syndrom (6). Dette kan tyde på at mange barn med periodisk feber-syndrom blir henvist til og vurdert av øre-nese-hals-leger uten at tilstanden erkjen- nes. Indikasjonsstillingen for tonsillektomi vil være forskjellig ved periodisk feber-syndrom enn ved vanlig residiverende tonsillitt.

Typisk ved periodisk feber-syndrom synes å være høy CRP-verdi i akuttfasen, som vi også så hos gutten som er beskrevet her, og høye nivåer taler i disse tilfellene ikke for bakteriell infeksjon (3).

Det synes klart at det er behov for kontrollerte studier som evaluerer effekten av tonsillektomi ved periodisk feber-syndrom (11). Før dette foreligger, mener vi tonsillektomi kan vurderes når feberepisodene har vært regelmessig over tid og tilstanden oppfattes som betydelig plagsom for barnet og foreldrene og andre behandlingsformer ikke er aktuelle (3). Foreldrene må informeres om den tilgjengelige kunnskapen om effekten av tonsillektomi ved periodisk feber-syndrom sammen med vanlig informasjon om inngrepet og mulige komplikasjoner. Etter vår mening bør barneleger og øre-nese-hals-leger være sammen om å vurdere indikasjonsstillingen for tonsillektomi ved denne tilstanden.

Knut Øymar

oykn@sus.no

Alet Røsvik

Kvinne-Barnekliviken
Stavanger Universitetssjukehus
Postboks 8100 Postterminalen
4068 Stavanger

og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Jan Fossheim

Christian Kjellerød

Ahmed El-Saggan

Øre-nese-hals-avdelingen
Stavanger Universitetssjukehus

Litteratur

1. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 811–35.
2. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15–21.
3. Øymar K, Kristoffersen EK. Periodisk feber-syndrom hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1651–3.
4. Veileder for fagområdet øre-nese-hals-sykdommer. Oslo: Den Norske lægeforening, 1998.
5. Padeh S, Breznjak N, Zermer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98–101.
6. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434–5.
7. 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.
8. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome – new clinical aspects revealed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981–4.
9. Berlucchi M, Meini A, Plebani A et al. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): Report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 365–9.
10. Ciambra R, Milocco C, Facchini S et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and lymphadenopathy: a pediatric caseload. *Pediatr Med Chir* 2003; 25: 181–4.
11. Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1841–5.

Manuskriptet ble mottatt 21.10. 2006 og godkjent 2.2. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.

>>>