

Χειρουργικά αποτελέσματα και ιστολογικά ευρήματα μετά αμυγδαλεκτομή σε παιδιά με σύνδρομο PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis)

Ε. ΚΟΥΔΟΥΜΝΑΚΗΣ¹, Σ. ΠΕΡΙΔΗΣ¹, Π. ΚΟΥΣΤΕΝΗΣ¹, Α. ΒΑΡΔΟΝΙΚΟΛΑΚΗ¹,
Λ. ΚΟΥΔΟΥΝΑΡΑΚΗΣ¹, Ν. ΜΑΡΓΑΡΙΤΗΣ¹, Μ. ΧΟΥΛΑΚΗΣ¹, Κ. ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ²

¹ΩΡΛ κλινική του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

²Παθολογοανατομικό εργαστήριο του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Σκοπός: Να αξιολογηθούν τα ιστολογικά ευρήματα των παρίσθμιων αμυγδαλών σε παιδιά με σύνδρομο PFAPA και να καταδειχθεί η βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την αμυγδαλεκτομή με ή χωρίς αδενοτομή.

Υλικό και μέθοδοι: Η μελέτη έγινε στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», μεταξύ Μαΐου 2007 και Ιουλίου 2008. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 9 παιδιά με κλινικά κριτήρια συνδρόμου PFAPA, που υπεβλήθησαν σε αμυγδαλεκτομή.

Αποτελέσματα: Από τα 9 παιδιά που πληρούσαν κλινικά τα κριτήρια του συνδρόμου, τα 5 ήταν αγόρια (55,56%) και τα 4 κορίτσια (44,44%), με εύρος ηλικίας τα 2,5-5 έτη. Η διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν 6-19 μήνες. Παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση των περιοδικών εμπύρετων επεισοδίων σε 8 παιδιά (88,89%) μετά την αμυγδαλεκτομή. Η ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση έδειξε αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής των αμυγδαλών.

Συμπεράσματα: Δε διαπιστώθηκαν ειδικά ευρήματα από τις αμυγδαλές και τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις των ασθενών. Τα ιστολογικά ευρήματα των αμυγδαλών στο σύνδρομο PFAPA δε διαφέρουν από αυτά της χρόνιας αμυγδαλίτιδας.

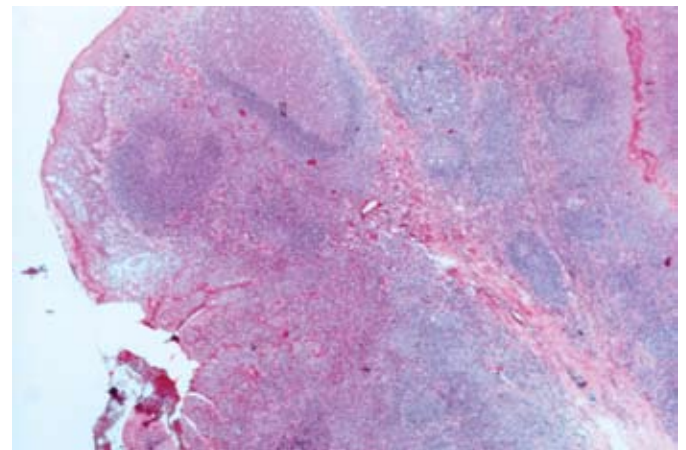
Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο PFAPA, αμυγδαλεκτομή, χρόνια φλεγμονή.

Εισαγωγή

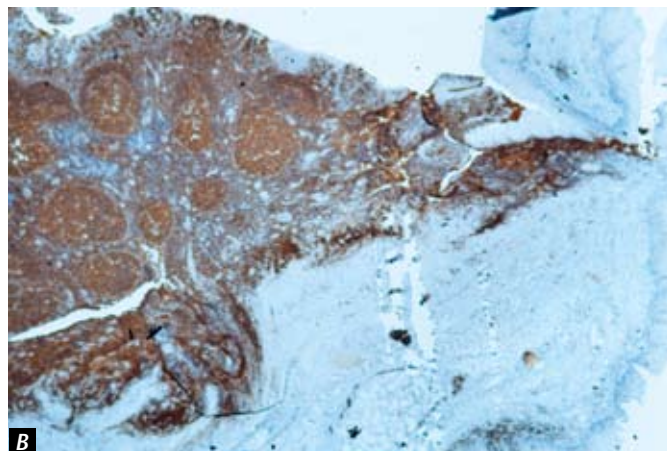
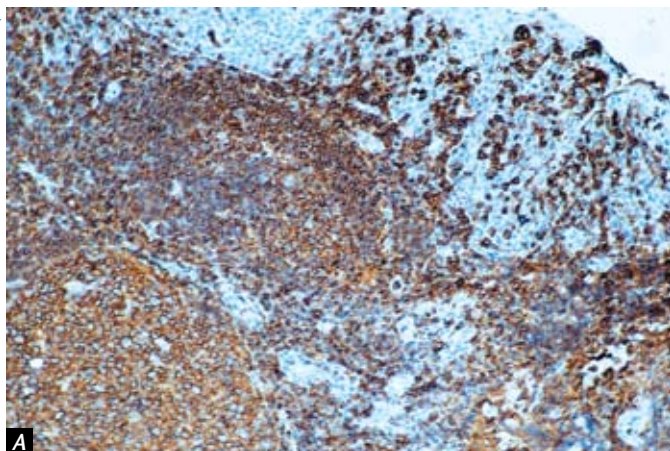
Το σύνδρομο PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis) περιγράφηκε πρώτα από τον Marshall¹ το 1987 και χαρακτηρίζεται από περιοδικά επεισόδια υψηλού πυρετού (>39°C), διάρκειας 3-6 ημερών και με εμφάνιση κάθε 3-8 εβδομάδες, συνοδευόμενο από αφθώδη στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα και τραχηλική λεμφαδενίτιδα². Εργαστηριακά ευρήματα ειδικά της νόσου δεν υπάρχουν και η διάγνωση γίνεται από τα συμπτώματα³. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση ειδικών ιστολογικών ευρημάτων στις αμυγδαλές παιδιών με σύνδρομο PFAPA που υπεβλήθησαν σε αμυγδαλεκτομή και η εξέλιξη των συμπτωμάτων στα παιδιά αυτά κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Υλικό και μέθοδοι

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παιδιών με σύνδρομο PFAPA, που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή με ή χω-



Εικόνα 1. Χρώση Hematoxylin - Eosin x200. Παρατηρούνται στο βλενογόνο της αμυγδαλής άφθονα λεμφοκύτταρα, κρύπτες και τοπικές εξελκώσεις.



Εικόνα 2. (Α) Ανοσοϊστοχημική απεικόνιση των CD20/26 (B - Λεμφοκυττάρων) στο βλεννογόνο της αμυγδαλής (Bond Polymer Refine Kit x200). **(Β)** Μεγαλύτερη απεικόνιση των B - Λεμφοκυττάρων x400.

ρίς αδενοτομή, στην Ωτορινολαρυγγολογική κλινική του Νοσοκομείου μας από το Μάιο του 2007 έως τον Ιούλιο του 2008. Στη μελέτη περιλήφθηκαν 9 παιδιά ηλικίας μέχρι 14 ετών, που εμφάνισαν τα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου. Τα συμπτώματα και τα κλινικά ευρήματα είναι ο υψηλός πυρετός με περιοδικό χαρακτήρα (2-5 εβδομάδων), αγνώστου αιτιολογίας, που συνοδεύεται από αφθώδη στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα και τραχηλική λεμφαδενίτιδα. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη παιδιά με κυκλική ουδετεροπενία. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιέλαβε γενική αίματος και Τ.Κ.Ε.

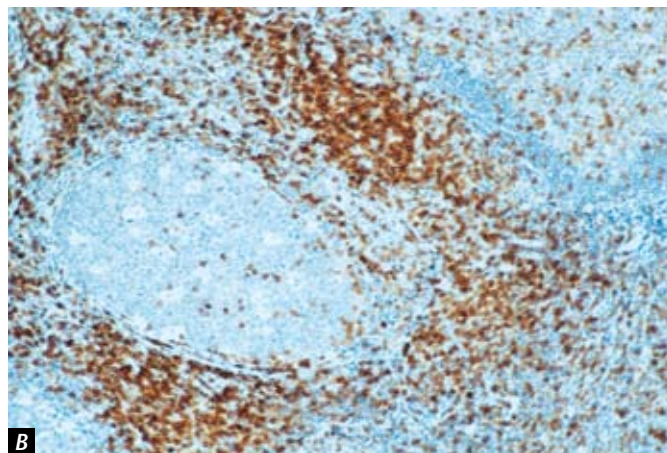
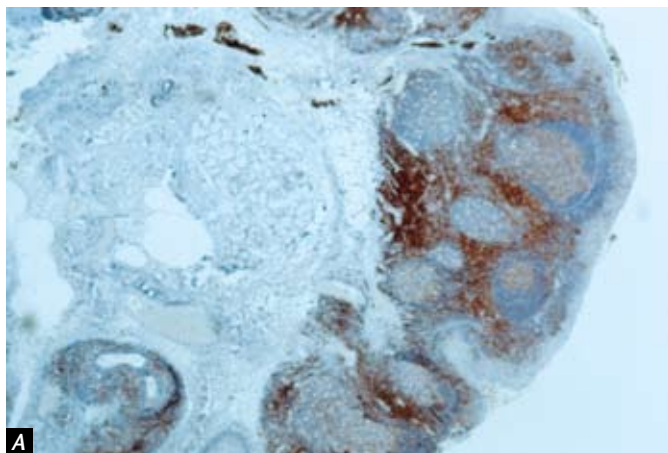
Σε όλα τα παιδιά που περιλήφθηκαν στη μελέτη έγινε κλασική αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή, όπου υπήρχε υπερτροφία. Τα χειρουργικά παρασκευάσματα στάλθηκαν για ιστολογική εξέταση, όπου εξετάσθηκαν μετά από χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης, ενώ έγινε και ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για τον εντοπισμό των T και B λεμφοκυττάρων⁴.

Αποτελέσματα

Από τα 9 παιδιά της μελέτης, τα 5 ήταν αγόρια (55,56%) και τα 4 κορίτσια (44,44%). Το εύρος ηλικιών κυμαινόταν από 2,5 έως 5 έτη και ο μέσος όρος ήταν 3,4 έτη. Ο μέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

| Ασθενής | Φύλο | Ηλικία χειρουργείου | ΑΜ | ΑΔ | Εκδήλωση του ΡFAPA | Υποτροπή του πυρετού (εβδομ.) | Διάρκεια του πυρετού (ημέρες) |
|---------|------|---------------------|----|----|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Κ | 2,5 | + | - | 5 μήνες | 3 | 3 |
| 2 | Α | 2,5 | + | - | 1,5 χρόνο | 3 | 4 |
| 3 | Κ | 2,5 | + | - | 10 μήνες | 3 | 6 |
| 4 | Α | 2,5 | + | - | 1 χρόνο | 4 | 5 |
| 5 | Α | 3 | + | + | 8 μήνες | 2 | 3 |
| 6 | Κ | 4 | + | + | 1,5 χρόνο | 3 | 6 |
| 7 | Κ | 4 | + | - | 3 χρόνια | 2 | 3 |
| 8 | Α | 5 | + | - | 4 χρόνια | 4 | 4 |
| 9 | Α | 5 | + | - | 4 χρόνια | 3 | 5 |



Εικόνα 3. (Α) Ανοσοϊστοχημική απεικόνιση των CD3/PS1 (T - Λεμφοκυττάρων) στο βλεννογόνο της αμυγδαλής (Bond Polymer Refine Kit x200). **(Β)** Μεγαλύτερη απεικόνιση των T - Λεμφοκυττάρων x400.

σος όρος του χρόνου διάρκειας των συμπτωμάτων πριν τη χειρουργική επέμβαση ήταν 18,78 μήνες. Η διάρκεια του πυρετού ήταν 3 έως 6 ημέρες. Σε ποσοστό 66,7% παρατηρήθηκε στα παιδιά αφθώδης στοματίτιδα, τραχηλική λεμφαδενίτιδα σε ποσοστό 100%, φαρυγγίτιδα σε ποσοστό 66,7%, κοιλιακό άλγος σε ποσοστό 44,4% και αρθραλγία σε ποσοστό 33,3%.

Από τα 9 παιδιά της μελέτης, τα 8 (88,89 %) παρουσίασαν πλήρη απουσία συμπτωμάτων αμέσως μετά την αμυγδαλεκτομή. Σε ένα παιδί παρατηρήθηκαν δύο επεισόδια πυρετού μετά το χειρουργείο, με συμπτώματα παρόμοια

με αυτά του συνδρόμου. Το πρώτο επεισόδιο έγινε δύο μήνες και το δεύτερο επτά μήνες μετά το χειρουργείο. Το παιδί αυτό έλαβε σιμετιδίνη και έκτοτε δεν παρουσιάζει συμπτωματολογία. Τα υπόλοιπα παιδιά με PFAPA ανέλαβαν μετά το χειρουργείο, όπως όλα τα παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή. Στον πίνακα 1, αναφέρονται λεπτομερώς τα δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά σημεία και η θεραπεία των παιδιών της μελέτης μας. Η εξέταση του αίματος κατά τη διάρκεια των επεισοδίων έδειξε λευκοκυττάρωση (μ.ο. 16.000/μl) με αύξηση των πολυμορφοκυττάρων (μ.ο. 65%) και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αι-

ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΑΣ

| Τραχηλική λεμφαδενίτιδα | Φαρυγγίτιδα | Αφθώδης στοματίτιδα | Κοιλιακό άλγος | Αρθρίτιδα | Παρακολούθηση (μήνες) | Υποτροπή PFAPA μετά χειρουργείο | Θεραπεία A | Co | Ci |
|-------------------------|-------------|---------------------|----------------|-----------|-----------------------|---------------------------------|------------|----|----|
| + | + | + | + | - | 19 | - | + | + | + |
| + | + | - | - | - | 17 | + | + | + | + |
| + | + | + | - | - | 12 | - | + | + | + |
| + | + | + | + | - | 15 | - | + | + | - |
| + | - | + | + | - | 14 | - | + | + | - |
| + | - | + | - | - | 8 | - | + | + | - |
| + | + | + | + | + | 10 | - | + | - | + |
| + | + | - | - | + | 8 | - | + | + | - |
| + | + | - | - | + | 6 | - | + | + | - |

A: αντιβιοτικά, Co: κορτικοστεροειδή, Ci: σιμετιδίνη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

| Περιστατικά | Συγγραφέας | Φύλο | | Διάρκεια πυρετού Ημέρες | Αφθώδης στοματίτιδα (%) |
|-------------|-----------------|------|----|----------------------------|-------------------------|
| | | A | K | | |
| 96 | Thomas et al | 54 | 42 | 3,8 | 71 |
| 15 | Galanakis et al | 11 | 4 | 4-6 | 30 |
| 27 | Licamelli et al | 13 | 14 | 5 | 37 |
| 9 | Wong et al | 5 | 4 | 4 | 55,6 |
| 5 | Berlucchi et al | 4 | 1 | 4-5 | 40 |
| 9 | Δική μας μελέτη | 5 | 4 | 4,3 | 66,7 |

μοσφαιρίων (μ.ο. 40mm/ώρα).

Η ιστολογική εξέταση των αμυγδαλών που αφαιρέθηκαν από τα παιδιά με PFAPA έδειξε χαρακτηριστικές αλλοιώσεις χρόνιας αμυγδαλίτιδας με λεμφική, λεμφοθλακική και ενδολεμφοθλακική ανοσοβλαστική υπερπλασία, σε μερικές περιπτώσεις με έγκλειστα ιστιοκύτταρα, εστίες ίνωσης, φλεγμονώδεις κρύπτες και κερατινοποιημένη τρυγία (εικόνα 1).

Η ιστολογική εξέταση των αδενοειδών εκβλαστήσεων έδειξε αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής.

Η ανοσοϊστοχημεία έδειξε διατήρηση της αρχιτεκτονικής των αμυγδαλών με παρουσία αποτυπωμάτων B και T κυττάρων, χωρίς όμως κάποια επίμειρους ανωμαλία. Το κέντρο του λεμφοθλακίου, είναι καλυμμένο βασικά από B λεμφοκύτταρα, ενώ τα T λεμφοκύτταρα φαίνονται διατεταγμένα στην περιφέρεια (εικόνας 2, 3).

Η διάρκεια της μετεχειρητικής παρακολούθησης ήταν μεταξύ 6 και 19 μηνών (μ.ο. 12,11 μήνες). Σε 4 παιδιά η αξιολόγηση έγινε τηλεφωνικά, λόγω μεγάλης απόστασης του τόπου κατοικίας. Τα υπόλοιπα 5 παιδιά εξετάστηκαν στην κλινική μία εβδομάδα μετά το χειρουργείο, μετά ένα μήνα και σε τρεις, έξι και δώδεκα μήνες μετά το χειρουργείο.

Συζήτηση

Το σύνδρομο PFAPA προσομοιάζει με νοσήματα που προκαλούν περιοδικό πυρετό, όπως η κυκλική ουδετεροπενία, ο οικογενής Μεσογειακός πυρετός, το σύνδρομο της D υπεργλαμμασφαιριναιμίας, η νόσος του Behçet, η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο αυτοσωματικός επικρατής οικογενής πυρετός^{2,3}. Η διάγνωσή του γίνεται μέ-

σω αποκλεισμού άλλων νοσολογικών οντοτήτων. Κλινικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να αξιολογηθούν είναι η ηλικία μικρότερη των 5 ετών, η περιοδικότητα της πυρετικής κίνησης, μικρά ενδοστοματικά έλκη, φαρυγγίτιδα και τραχηλική λεμφαδενίτιδα⁵. Ωστόσο, παρόμοια συμπτωματολογία εμφανίζεται και στην κυκλική ουδετερο-

πενία, όπου όμως παρατηρείται και περιοδική πτώση των ουδετερόφιλων και πιο συχνά κοιλιακό άλγος και διάρροιες⁶.

Η θεραπεία του συνδρόμου είναι φαρμακευτική και χειρουργική. Η συχνότερα εφαρμοζόμενη φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει χορήγηση prednisone η prednisolone sodium phosphate σε δόση 1-2mg/kg και αρκεί μια και μόνο δόση για να επιτευχθεί ύφεση του πυρετού μέσα σε 12-24 ώρες. Για το λόγο αυτό, πολλοί κλινικοί παιδίατροι τη θεωρούν και απόδειξη του συνδρόμου⁸. Η συστηματική χορήγηση της κορτιζόνης έχει αποδειχθεί ότι δεν προλαμβάνει νέα επεισόδια, αλλά απεναντίας, ελαττώνει και το χρονικό διάστημα επανεμφάνισης του πυρετού^{6,7}. Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές, η χορήγηση αντιφλεγμονωδών και αντιβιοτικών έχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η σιμετιδίνη, ανταγωνιστής των H2 υποδοχέων της ισταμίνης, χρησιμο-

ποιείται στην κλινική πράξη με πολύ καλά αποτελέσματα σε δόση 20-40mg/kg ημερησίως⁹.

Η αμυγδαλεκτομή, με ή χωρίς αδενотоμή, σε διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι διακόπτει τα επεισόδια του PFAPA και αυτό φαίνεται στον πίνακα 2^{2,3,6,7}. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία και συνηγορούν υπέρ της αμυγδαλεκτομής για την αντι-

“ **Η αμυγδαλεκτομή, με ή χωρίς αδενотоμή, σε διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι διακόπτει τα επεισόδια του PFAPA. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία και συνηγορούν υπέρ της αμυγδαλεκτομής για την αντιμετώπιση του συνδρόμου** ”

ΚΑΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΜΥΓΔΑΛΕΚΤΟΜΗ ΣΕ 6 ΜΕΛΕΤΕΣ

| Τραχηλική λεμφαδενίτιδα (%) | Φαρυγγίτιδα (%) | Αμυγδαλεκτομή - Αδενотоμή | Υποχώρηση συμπτωμάτων (%) |
|-----------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 82 | 69 | + | 63,6 |
| 80 | 100 | + | 100 |
| 52 | 55 | + | 96 |
| 88,9 | 100 | + | 100 |
| 100 | 100 | + | 100 |
| 100 | 66,7 | + | 88,9 |

μετώπιση του συνδρόμου^{10,11}.

Ο ρόλος της αφαίρεσης των αμυγδαλών στην ύφεση και εξάλειψη των συμπτωμάτων του PFAPA δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί¹¹. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα ανοσολογικής απάντησης που γεννάται στο αμυγδαλικό παρέγχυμα, δεδομένου ότι μόνο η αδενотоμή δεν έχει κανένα αποτέλεσμα^{10,11,7}.

Η ανοσοϊστοχημεία αναδεικνύει την παρουσία T και B λεμφοκυττάρων, χωρίς όμως διαταραχές στην αρχιτεκτονική των αμυγδαλών και οι ιστολογικές εξετάσεις είναι συμβατές με την εικόνα της χρόνιας αμυγδαλίτιδας.

Summary

Surgical results and histological findings in children with PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis) after tonsillectomy

Koudoumnakis E¹, Peridis S¹, Koustenis P¹, Vardonikolaki A¹, Kouddoumarakis L¹, Margaritis N¹, Houlakis M¹, Stefanaki K².

¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens

²Department of Histopathology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens

Purpose: The aim of our study was to evaluate specific histological findings in children with PFAPA syndrome after tonsillectomy and to assess the degree of improvement of symptoms after tonsillectomy with or without adenoidectomy.

Materials and Methods: This is a retrospective study conducted at "Aghia Sophia" Children's Hospital (Athens, Greece), from May 2007 since July 2008. Nine children were recruited into this study. Inclusion criteria were patients with defined diagnostic criteria for PFAPA syndrome till 14 years of age undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy.

Results: Nine children met our inclusion criteria in the PFAPA group out of which 5 were male (55,56%) and 4 were female (44,44%) with ages ranging between 2,5-5 years at the age of surgery (mean 3,4 years). The length of follow-up ranged from 6 to 19 months. Eight out of 9 patients (88,89%) had complete relief from symptoms immediately after surgery. The histological and immunohistochemical examination revealed features of chronic tonsillar inflammation.

Conclusions: No specific findings were observed in the tonsils of PFAPA patients; no differences were found in tonsillar histology between PFAPA and chronic tonsillar inflammation.

Key words: PFAPA syndrome, tonsillectomy, histology, children.

Βιβλιογραφία - References

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J et al: Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110:43-46.
2. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR et al: Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999; 135:15-21.
3. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E et al: PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch Dis Child 2002; 86:434-435.
4. Stefanaki K, Kakourou TT, Stefanaki C et al: Histological and immunohistochemical study of granuloma annulare and subcutaneous granuloma annulare in children. J Cutan Pathol 2006; 34:392-396.
5. Tasher D, Somekh E, Dalal I: PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. Arch Dis Child 2006; 91:981-984.
6. Licameli G, Jeffrey J, Luz J et al: Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134:136-140.
7. Wong KK, Finlay JC, Noxham JP: Role of tonsillectomy in PFAPA syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134:16-19.
8. Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT: Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70:1841-1845.
9. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP: The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102:35-39.
10. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A et al: A randomized, controlled trial of tonsillectomy of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. J Pediatr 2007; 151:289-292.
11. 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; 112:365-369.