

Feberutredningar hos barn

– kan det vara periodisk feber?

Karin Rydenman, barnläkare NU-sjukvården

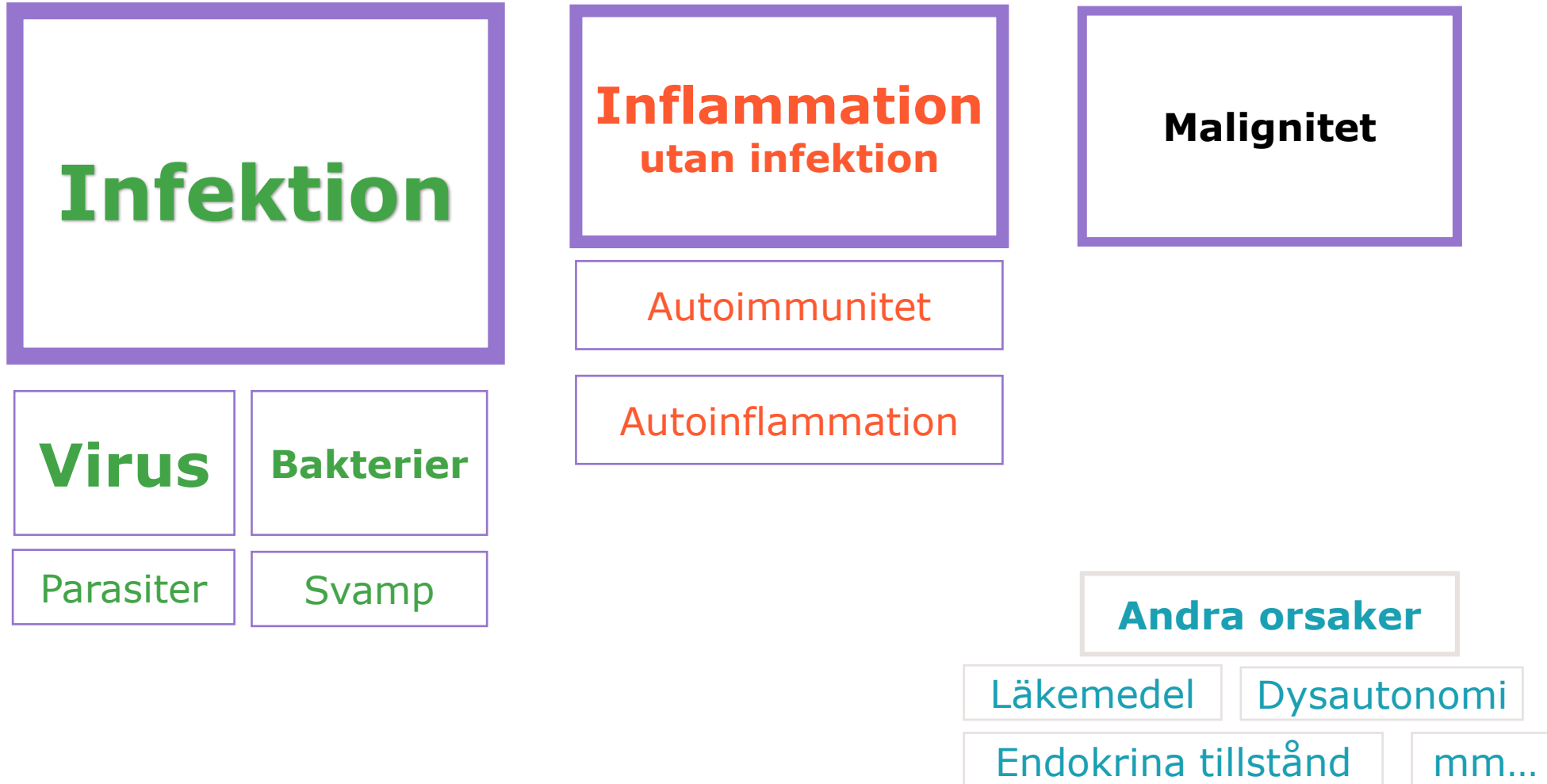
Per Wekell, barnläkare NU & Drottning Silvias barnsjukhus



Vad är feber?

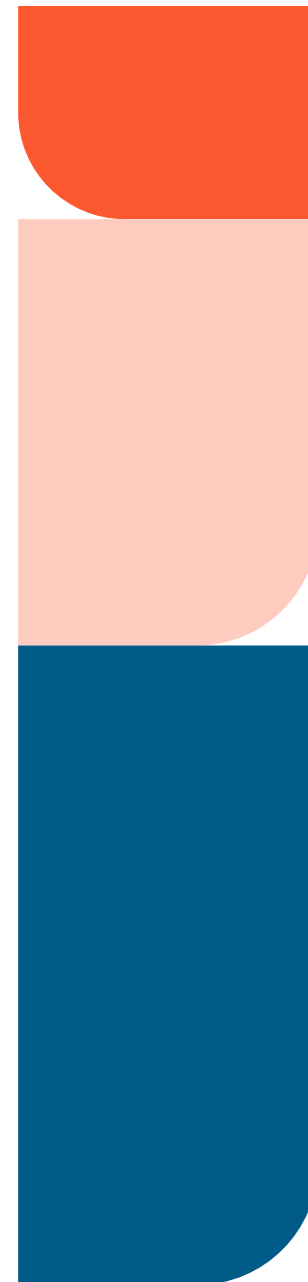
- Kroppstemperatur ≥ 38 °C
- Uppstår när hypotalamus höjer sin "termostatnivå" som svar på signaler från kroppens immunförsvar
 - Vid inflammation (med/utan infektion) frisätts **pyrogener** (t.ex. cytokiner som IL-1, IL-6 och TNF- α) -> prostaglandin E₂ i hypotalamus.
- Febern är en **del av immunförsvaret** – förstärker **immunsvaret mot infektioner** men kan också ses vid **inflammation utan infektion**.

Varför får barn feber?



När behöver man utreda feber?

- Feber utan fokus (fever without source)
- Långvarig, oklar feber (fever of unknown origin, FUO)
- Återkommande feber



Långvarig, oklar feber (FUO)

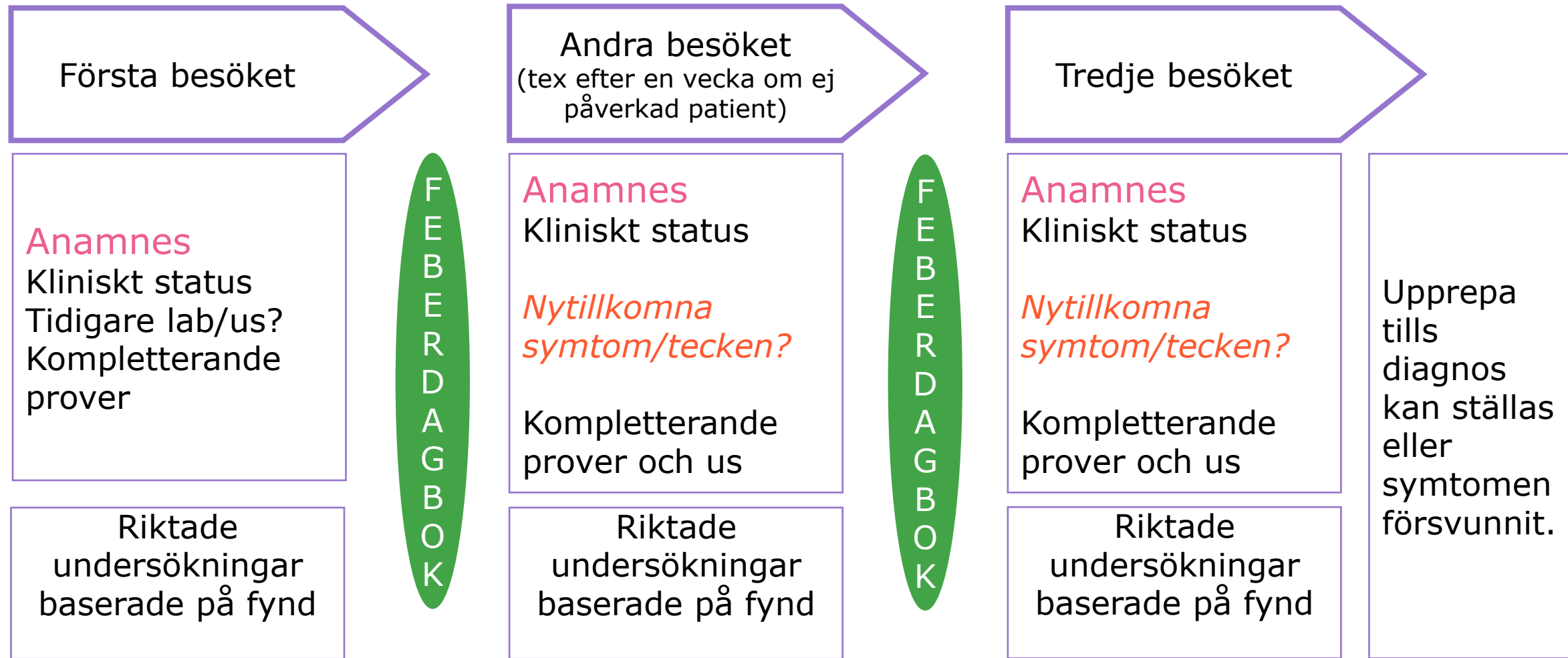
1. Har patienten verkligen FEBER och är orsaken verkligen OKLAR?

- Barnet verkar friskt, normalt status och tillväxt.
- Fysiologisk förhöjning av temp? Tex pga ägglossning, efter måltid, träning, dygnsvariation (upp till 1° högre på em/kvällen).
- Pseudo-FUO? Upprepade, vanliga infektioner som kommit tätt. Kort tillfrisknande mellan.
- Utforska familjens föreställningar om feber, förväntningar och farhågor.

2. Om verkligen feber - noggrann anamnes och basal undersökning kan ofta fastställa orsaken.

- Noggrann beskrivning av febermönster med feberdagbok
- Stegvis utredning ledd av anamnes och statusfynd.





Utredning av långvarig, oklar feber

- Hur snabb och omfattande utredning som genomförs beror på patientens sjukdomshistoria och status.
- Överväg inneliggande utredning, konsultera kollegor!
- Sätt ut mediciner som inte är nödvändiga
- Förslag provpaket 1: blodstatus m diff, Na, K, urea, krea, Ca, ASAT, ALAT, alb, TSH, T4, LD, CRP, SR, elfores med immunoglobuliner, U-sticka + odl, B-odling, F-odl, F-calprotectin.
- Upprepa blodstatus m diff, inflammationsprover m fl vb.
- Ytterligare prover/us, t ex:
 - ANA, ANCA, virus/bakterieserologier, luftvägsblock, LP...
 - lungrtg, UL buk, UL körtelstationer

Prognos och utfall FUO

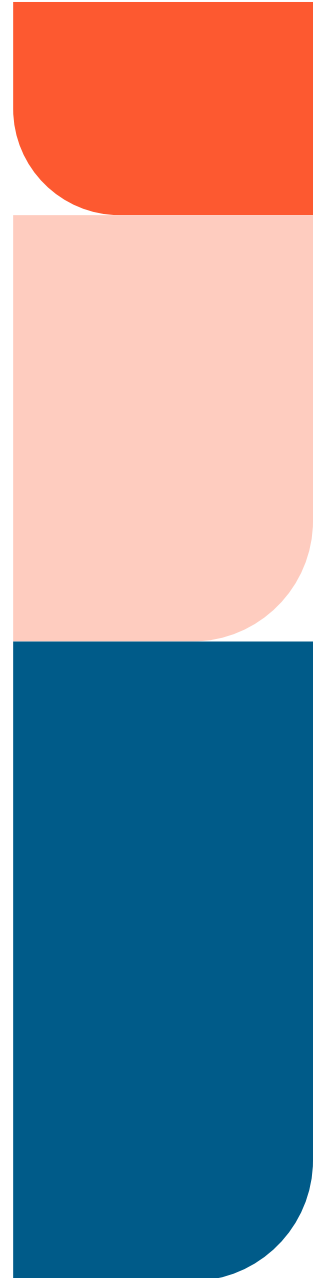
- Normalt kliniskt status och lab vid första besöket talar starkt för benign orsak.
- Studier från 70-talet:
 - 30% - 50% infektion
 - 10% - 20% collagen-vascular (inflammatorisk, icke infektiös)
 - 10% malignitet
 - resten okänd
- Förändrad bild över tid – fler (>50%) som ej får diagnos idag
- God prognos för de som kvarstår i kategorin FUO.



Återkommande feber

- **Återkommande infektioner**
 - Varierande symtom och duration
 - Små barn (särskilt förskolebarn) har många infektioner!
 - Smitta - fler sjukdomsfall på förskola/skola eller i hemmet
 - **CAVE:** tecken på immundefekt (varningstecken för inborn error of immunity, se SLIPI, <https://media.slipi.nu/2024/09/SLIPI-Riktlinjer-senaste.pdf>)
- **Periodiska febrar:** återkommande, stereotypa episoder

FEBER- OCH
SYMPTOMDAGBOK



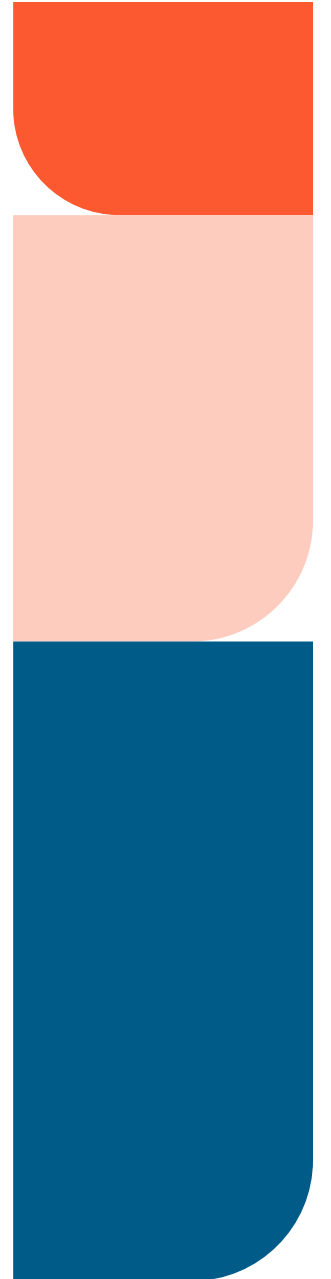
Autoinflammatoriska sjukdomar (periodisk feber)

- definition

“tillstånd som karaktäriseras av till synes oprovocerade episoder av inflammation utan höga titrar av autoantikroppar eller antigenspecifika T-celler”.

(McDermott 1999)

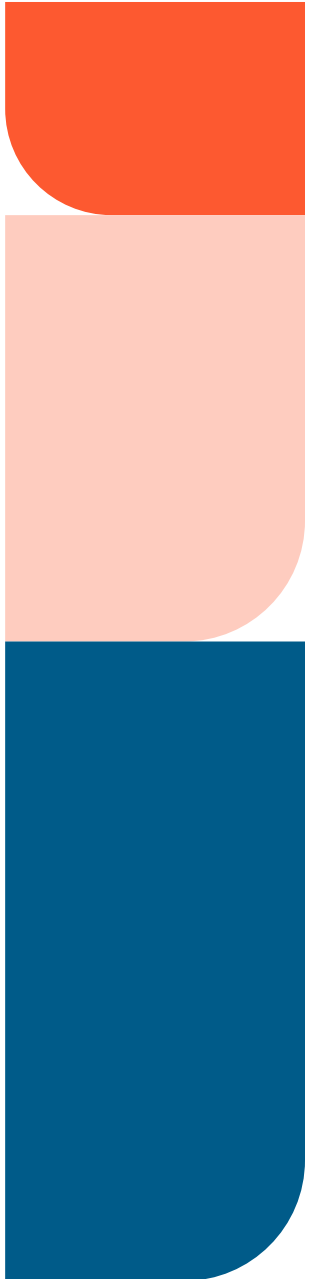
”autoinflammatoriska sjukdomar karaktäriseras av ökad inflammation huvudsakligen medierad av celler och molekyler inom det medfödda immunsystemet, med varierande grad av ärftlighet” (Kastner 2010)



Autoinflammatoriska sjukdomar

- klinisk bild

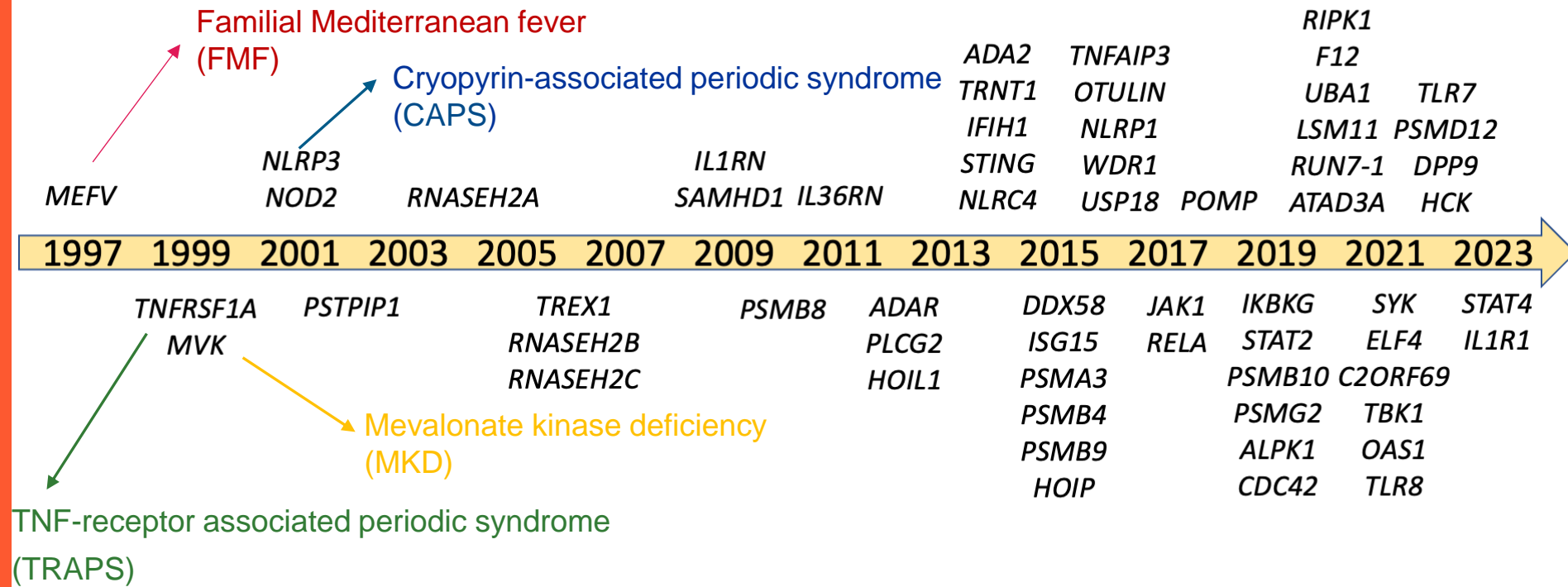
- Ofta livslånga återkommande episoder av feber och inflammation i kombination med symtom såsom buksmärter, bröstsmärter, trötthet, ledvärk och hudutslag.
- Nyligen definierade ovanliga sjukdomar med kronisk låggradig inflammation
- Mkt ovanliga monogena sjukdomar kombinerar autoinflammation
 - infektionskänslighet
 - autoimmunitet
 - hyperinflammation



Autoinflammatoriska sjukdomar

– ett expanderande fält

Monogena autoinflammatoriska sjukdomar (Gener)



Modified from Zhang et al Annual Review of Genetics 2023

Sabina sex år med föräldrar från Libanon

Sabina sex år gammal läggs in efter att sökt på akuten med feber och kraftiga buksmärtor sedan ett dygn med CRP på 146 mg/L. Initialt misstänktes blindtarmsinflammation, men misstanken avskrivs efter klinisk bedömning och ultraljudsundersökning. Dagen efter är Sabina besvärs- och feberfri, och kan skrivas ut.

En noggrann anamnes visar att Sabina haft ett flertal identiska attacker med feber och buksmärtor med en duration på ett par dagar.

Familjär medelhavsfeber

Sabina sex år med föräldrar från Libanon

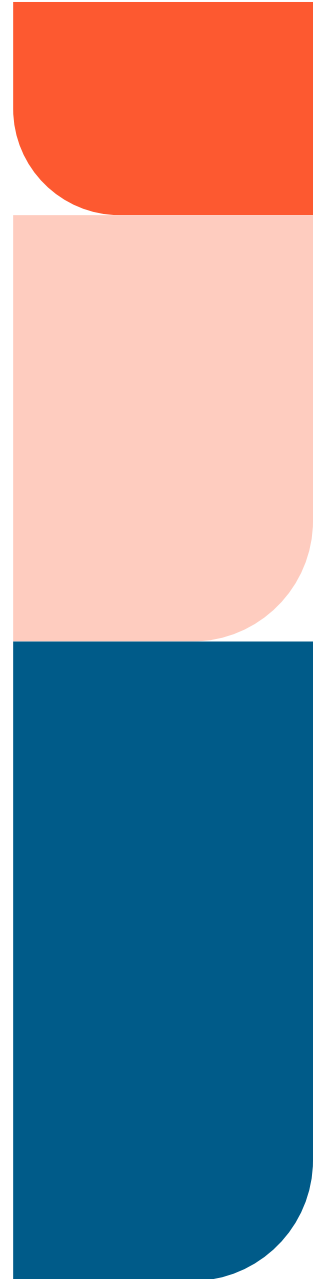
Sabina sex år gammal läggs in efter att sökt på akuten med feber och kraftiga buksmärtor sedan ett dygn med CRP på 146 mg/L. Initialt misstänktes blindtarmsinflammation, men misstanken avskrivs efter klinisk bedömning och ultraljudsundersökning. Dagen efter är Sabina besvärs- och feberfri, och kan skrivas ut.

En noggrann anamnes visar att Sabina haft ett flertal identiska attacker med feber och buksmärtor med en duration på ett par dagar.

Familjär medelhavsfeber

Familjär medelhavsfeber

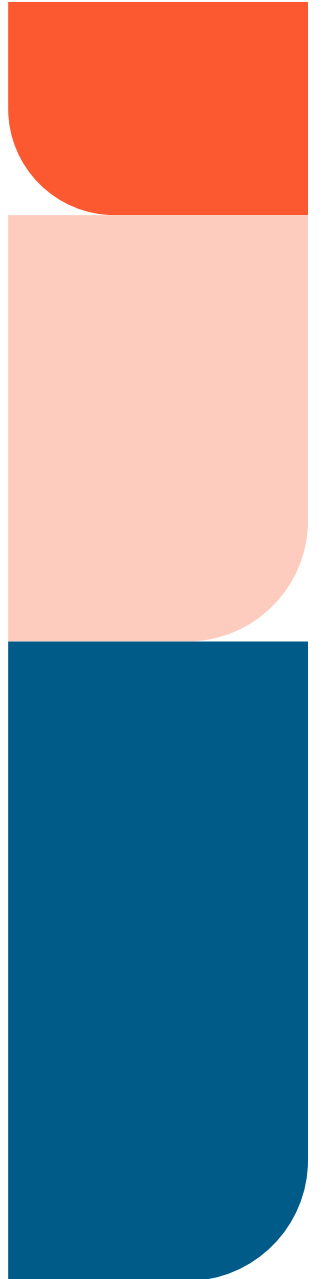
- Familjär medelhavsfeber vanligaste monogent ärftliga autoinflammatoriska sjukdomen
- Cirka 100 000 – 200 000 är drabbade globalt
- Vanligast hos individer med ursprung i östra medhavsområdet
 - turkar, araber, armenier och israeler
 - motsvarande förekomst i dessa befolkningsgrupper i Sverige
- Nästan alla debuterar under barndomen
- Utan behandling betydande risk att utveckla amyloidos



Familjär medelhavsfeber

- genetik

- Autosomt recessiv sjukdom i typfallet
- "Mediterranean Fever gene" (*MEFV*) kodar för pyrin
- Cirka 400 sjukdomsorsakande mutationer beskrivna
 - De fyra vanligaste svarar för cirka 85 % av mutationerna



Familjär medelhavsfeber

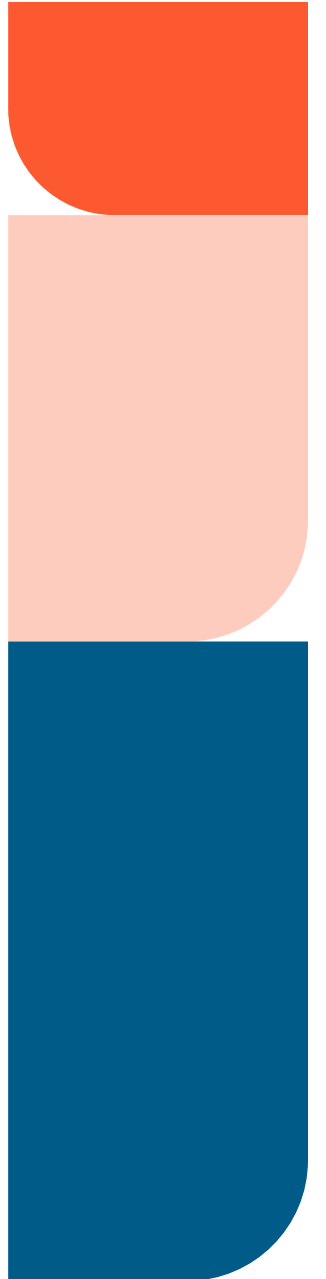
- epidemiologi

Östra Medelhavsområdet

- Högt bärarskap (vissa områden en femtedel av befolkningen)
- Stort antal olika mutationer

*Bärare har haft en evolutionär överlevnadsfördel i
östra Medelhavsområdet*

Toxinproducerande gramnegativa bakterier (*Yersinia pestis*)



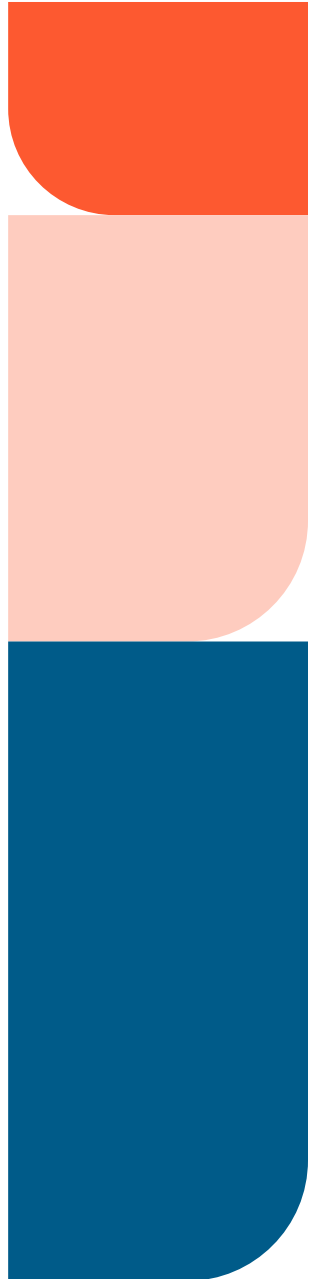
Familjär medelhavsfeber

- genetik

Kliniskt har Sabina en bild som vid FMF. Sabinas genetisk utredning visar att hon är heterozygot för *MEVF* (neg/V726A) det vill säga hon har bara en mutation för FMF. Men FMF är väl en autosomt recessiv sjukdom?

Har Sabina har FMF eller ej?

Cirka 1/3 av patienter med klinisk FMF har inte två mutationer



Familjär medelhavsfeber

- klinisk bild *under* attackerna

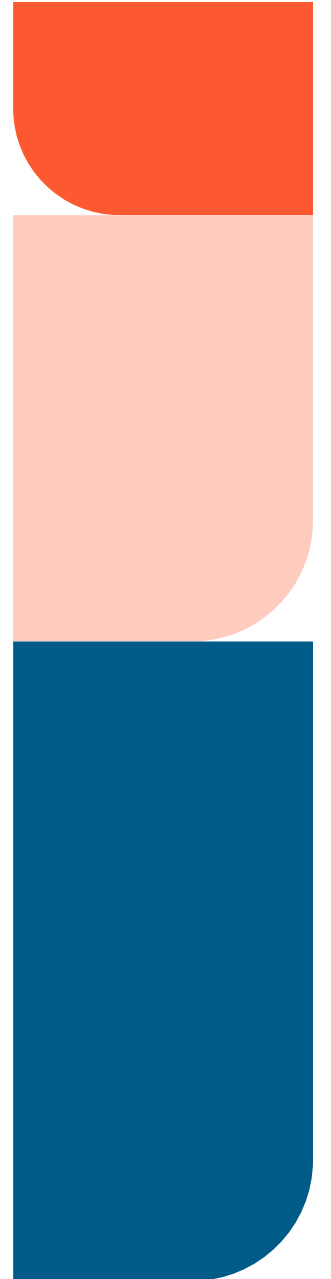
Typisk klinisk bild

- Återkommande feberattacker med duration av 12(6) – 72 timmar
- förenade med smärtsam serosit, peritonit, pleurit och/eller artrit

Feberepisoder kan vara enda symtomet hos små barn i kombination inflammatorisk reaktion

Mindre vanliga kliniska manifestationer

- Orkit
- Pericardit?
- "erysipelas-like erythema" på fot/underben



Familjär medelhavsfeber

- diagnos och behandling

- En klinisk diagnos som bekräftas eller stöds av genetisk undersökning
- Behandlas med kolkicin (Tidlösa)
- Behandlingsmål är att förebygga
 - Attacker
 - Låggradig inflammation utanför attackerna
 - Amyloidos på lång sikt
- IL-1 blockad i kombination med kolkicin

Simon 5 år har feber varje månad

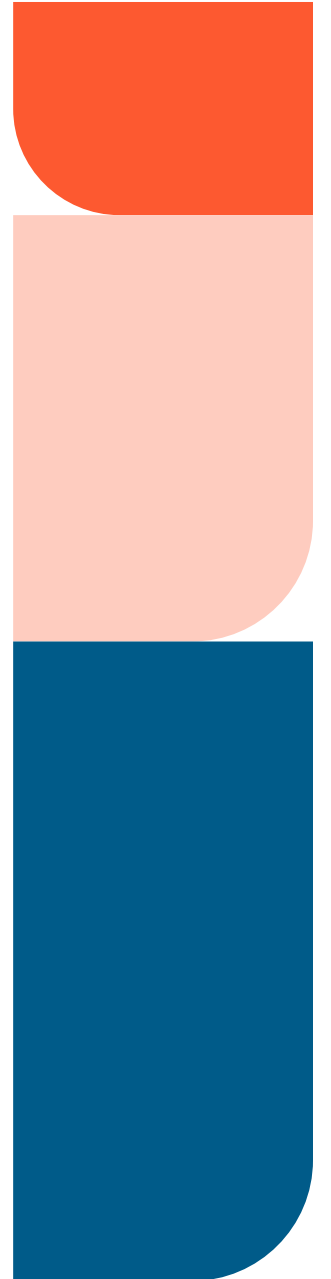
Simon är fem år gammal och har sedan ett års ålder återkommande feberepisoder var fjärde vecka under 4–5 dagar. Under episoderna har han ont i halsen, sår i munnen och svullna lymfkörtlar på halsen, men aldrig snuva eller hosta. När man tagit CRP har det varit mellan 100-200 mg/L.

Han har behandlats med antibiotika vid många tillfällen för vad läkarna bedömt som bakteriella infektioner, men det hjälper inte. Mellan episoderna mår han bra och hans tillväxt och utveckling är normal.

PFAPA –periodisk feber med afte, faryngit och cervikal adenit

PFAPA –periodisk feber med afte, faryngit och cervikal adenit

- Vanligaste autoinflammatoriska sjukdomen hos barn i Sverige
- Oklar orsak
 - Komplex/polygen ärftlighet (ej monogen)
 - Uppreglerat immunförsvar – autoinflammatorisk sjukdom
 - Tonsillernas roll? Tonsillektomi i utvalda fall.
- Engångsdos kortison -> febern försvinner inom 4-6 timmar



PFAPA –periodisk feber med afte, faryngit och cervikal adenit

- Regelbundet återkommande feberepisoder utan snuva/hosta, oftast med debut i tidig ålder (<5 år)
- Faryngit/tonsillit vanligast (+/- afte, cervikal adenit)
- CRP (och SAA) tydligt förhöjt under episoderna
- Mår bra och normala inflammationsprover (inkl SAA) mellan episoderna
- Normal tillväxt och utveckling

FEBER- OCH
SYMPTOMDAGBOK



PFAPA jämfört med klassiska ärftliga periodiska febersyndrom

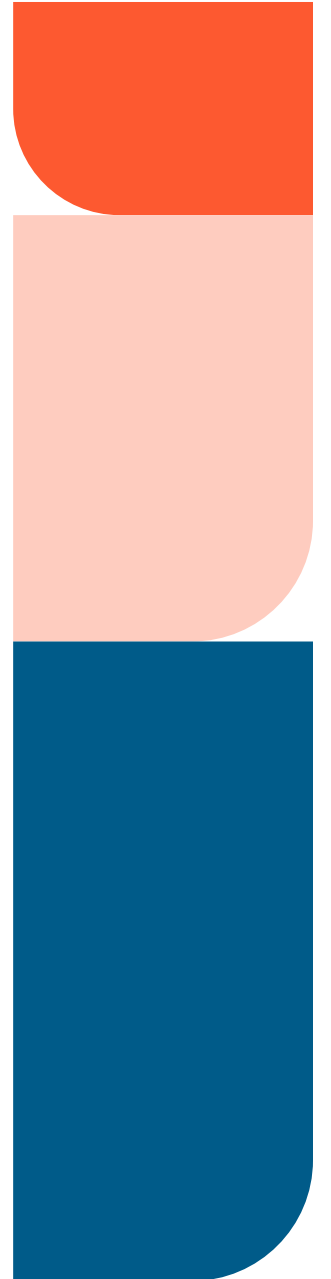
● Sjukdom	PFAPA	FMF	TRAPS	CAPS			MKD
				FCAS	MWS	CINCA/NOMID	
● Feberepisodernas duration	3–6 dagar	6–72 timmar	1–6 veckor	12–24 timmar	24–48 timmar	Kontinuerliga symtom med feber under attacker	3–7 dagar
● Utlösande faktorer		Episoder kan ibland utlösas av stress och menstruationer		Episoder utlöses av köldexponering			Episoder kan utlösas av vaccinationer
● Huvudsakliga organengagemang	Afte, faryngit och/eller cervical adenit	Serosit: peritonit, pleurit och/eller artrit (stora leder)	Konjunktivit, periorbitalt ödem, pleurit, perikardit, huvudvärk, buksmärter, mjältförstoring, artrit, led- och muskelsmärter	Konjunktivit, ledsmärter	Hörselnedsättning, konjunktivit, artrit/ledsmärter	Meningit, hörselnedsättning, konjunktivit, uveit och papillödem, benöverväxt, artrit/ledsmärter	Buksmärter, diarré, lymfkörtelförstoring, splenomegali, huvudvärk, mun- och genitala sår (afte), artrit/ledsmärter
● Hudutslag	Saknas	Erysipelasliknande erytem på underben/fotrygg	Migrerande, smärtsamt erysipelasliknande erytem	Urtikarialiknande hudutslag som ökar med köldexponering	Urtikarialiknande hudutslag	Urtikarialiknande hudutslag	Erytem, makulopapulärt eller purpura
● Gen (ärftlighet)	Multifaktoriell/polygen?	MEFV (AR) vanligen ursprung östra Medelhavsområdet	TNFRSF1A (AD)	NLRP3 (AD)	NLRP3 (AD)	NLRP3 (AD)	MVK (AR)

FMF: familjär medelhavsfeber, TRAPS: tumörnekrosfaktor (TNF)-receptorassocierade periodiska syndrom, CAPS: kryopyrinassocierade periodiska syndrom, FCAS: familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom, MWS: Muckle–Wells syndrom, CINCA/NOMID: kroniskt infantilt neurologiskt hud- och ledsyndrom/systemisk multiinflammatorisk sjukdom med neonatal debut, MKD: mevalonatkinasbrist, AR: autosomt recessiv, AD: autosomt dominant

FMF: familjär medelhavsfeber, TRAPS: tumörnekrosfaktor (TNF)-receptorassocierade periodiska syndrom, CAPS: kryopyrinassocierade periodiska syndrom, FCAS: familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom, MWS: Muckle–Wells syndrom, CINCA/NOMID: kroniskt infantilt neurologiskt hud- och ledsyndrom/systemisk multiinflammatorisk sjukdom med neonatal debut, MKD: mevalonatkinasbrist, AR: autosomt recessiv, AD: autosomt dominant

Vid misstanke om autoinflammatorisk sjukdom - periodisk febersyndrom

- Nyckeln till diagnosen är ofta återkommande feberepisoder med likadan/liknande symtomkonstellation och duration
- Bedöm patienten under en feberepisod om det är möjligt
 - leta efter typiska tecken på specifika sjukdomstillstånd inkluderande ärftliga periodiska febrar
- Inflammatoriska markörer under och utanför episoderna är värdefullt
- Analysera DNA när
 - sjukdomshistorien och/eller statusfynden inger misstanke om monogent ärftlig autoinflammatorisk sjukdom
 - sjukdomsbilden är oklar
 - sjukdomen är svår



Frågor



