

JUVENILNI RECIDIVIRAJUĆI PAROTITIS I NEKE AUTOIMUNOSNE I AUTOUPALNE BOLESTI U DJEČJOJ OTORINOLARINGOLOGIJI

BORUT MARN¹, MIROSLAV HARJAČEK², IRENA BABIĆ¹

Juvenilni recidivirajući parotitis najčešće se javlja dobi između 2. i 5. godine života, češće u dječaka. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, podatka o ponavljanju upala i ultrazvučnog nalaza sijalektazija. Preporuča se učiniti probir na autoimune bolesti. Bolest je u pravilu benigna, samoograničavajuća i prolazi u pubertetu.

Relapsni polihondritis je rijetka, multisistemska, vjerojatno autoimunosna bolest, koja se često prepoznaje kasno zbog polimorfne kliničke slike. Pojava 2 ili 3 simptoma kao što su obostrana upala hrskavice uha, seronegativni neerozivni upalni artritis, upala nosne hrskavice, upala očiju, hondritis respiratornog puta i/ili audiovestibularno oštećenje koji se ponavljaju, pogotovo uz povišenu temperaturu i bolnost, mora pobuditi sumnju na relapsni polihondritis. Tijek bolesti je fluktuirajući, postupno progresivan. Prognoza bolesti je danas uz terapiju bolja negoli se ranije mislilo.

Krikoaritenoidni artritis je vrlo rijetka bolest u dječjoj dobi koja se u pravilu javlja u bolesnika koji već godinama boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa. Izgleda da je češći kod seropozitivnog poliartikularnog oblika i to u djevojčica. Simptomi su najčešće blagi i nespecifični, poput disfonije i smetnji gutanja, a često i izostaju. Ipak, u slučaju akutne remisije bolesti može se javiti akutna dispneja i stridor, koji zahtijevaju visoke doze kortikosteroida, a katkada i intubaciju i/ili traheotomiju. S obzirom da djeca s juvenilnim idiopatskim artritisom mogu imati objektivne kliničke znakove krikoaritenoidnog artritisa i bez subjektivnih smetnji, savjetuje se otorinolaringološko praćenje te djece.

Autoimunosna bolest unutarnjeg uha je karakterizirana progresivnim oštećenjem sluha koje napreduje relativno brzo, kroz nekoliko tjedana ili mjeseci. Naglušost je često obostrana iako ne nužno i simetrična, u oko 50% slučajeva fluktuiraju uz šum i osjećaj punoće u uhu te vestibularne simptome, slično kao kod Menierove bolesti. U oko 15-30% bolesnika postoje i znakovi sistemne autoimunosne bolesti. Dobar efekt topičke ili sistemne terapije kortikosteroidima jedan je od kriterija za potvrdu bolesti. Javlja se obično u kasnoj adolescenciji, češće u djevojaka.

¹Klinika za dječju kirurgiju, KDB Zagreb

²Klinika za pedijatriju, KBC "Sestre Milosrdnice"

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Borut Marn

Klinika za dječju kirurgiju, KDB Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: borut.marn@zg.t-com.hr

Ukoliko imamo dijete starije od godinu dana a mlađe od 5, koje ima već tri mjeseca uzastopno svaki mjesec epizode visoke temperature s anginom i/ili povećanim limfnim čvorovima vrata i možda aftama u usnoj šupljini, povišenu temperaturu, CRP, SE i neutrofilne leukocite i uglavnom

uredan nalaz obriska ždrijela, a između tih epizoda je potpuno zdravo, vjerojatno dijete boluje od PFAPA sindroma. Promptno sniženje temperature i ublažavanje ostalih simptoma jednokratnim davanjem kortikosteroidne terapije govori u prilog ispravnosti dijagnoze.

Deskriptori: JUVENILNI RECIDIVIRAJUĆI PAROTITIS, RELAPSNi POLIHONDRITIS, KRIKOARITENOIDNI ARTRITIS, AUTOIMUNOSNA BOLEST UNUTARNJEG UHA, PFAPA SINDROM

Juvenilni recidivirajući parotitis

Juvenilni recidivirajući parotitis (JRP) se definira kao jednostrana ili obostrana ponavljajuća upalna bolest parotidne žlijezde za koju su značajne neopstruktivne sijalektazije i odsustvo gnojnog sekreta na ušću izvodnog kanala žlijezde. Bolest je rijetka, za sada se smatra idiopatskom. Najčešće se javlja između druge (treće) i pete godine života i to češće u dječaka (1-3). Nakon mumpsa smatra se drugom najčešćom upalnom bolešću slinovnica u djece. U oko 90% slučajeva prestaje u pubertetu i ne ostavlja trajne posljedice (4).

Etiologija i mehanizam nastanka bolesti su za sada nepoznati. U literaturi se navode brojne pretpostavke, između ostalog: kongenitalna malformacija izvodnog kanala parotide, kongenitalne sialektazije, kongenitalno promijenjen biokemijski sastav sline, imunološki čimbenici i smanjeno lučenje sline koje dovodi do zgušnjavanja sline i zastoja (4).

Bolest se očituje pojavom otekline u području parotidne žlijezde, najčešće jednostrano ili izraženije na jednoj strani, povremeno uz povišenu temperaturu. Oteklina nastaje dosta naglo, tijekom nekoliko sati, a traje od nekoliko dana do 2 tjedna. Česta je umjerena bol, pogotovo kod žvakanja. Retrospektivna studija Leer dama i suradnika na 53 djece pokazala je da je otok postojao u sve djece, bol je bila prisutna u oko 92% djece, a povišena temperatura u oko 41% djece (3). U području zahvaćene parotide postoji tjestasti otok obično umjerenom bolan na palpaciju. Na ušću Stensonovog

kanala na palpaciju i masažu žlijezde nema sekreta, ili je sekret seromukozan, katkada gust. Odsustvo gnojnog sekreta važno je za razlikovanje JRP od gnojne upale žlijezde.

U laboratorijskim nalazima ukupni broj leukocita u krvi u pravilu je uredan, a C-reaktivni protein nizak. Neke studije pokazale su da su u oko 1/5 djece s JRP snižene vrijednosti IgA u serumu (≤ 5 mg/dL), uz uredne vrijednosti ostalih imunoglobulina, a u neke djece je nađena hipogamaglobulinemija (5). U citološkom razmazu sekreta iz izvodnog kanala bolesne parotide nalazimo puno granulocita i nešto limfocita, za razliku od zdrave djece gdje je razmaz acelularan. U oko 50% slučajeva nalazimo miješanu bakterijsku floru koja uključuje aerobne i anaerobne koke (4).

Ultrazvuk parotidne žlijezde je najprimjerenija pretraga u djece i jednako je osjetljiva u dijagnostici sijalektazija kao i agresivnija sijalografija (6, 7). Najčešće nalazimo okrugla hipoehogena područja promjera 2 do 4 mm u području površnog reznja zahvaćene parotide koja odgovaraju sialektazijama. Osim ultrazvuka, rjeđe se koristi i konvencionalna i digitalna sijalografija, magnetska rezonancija i magnetska sijalografija. Zadnjih godina koristi se i sijaloendoskopija kao dijagnostička i ujedno terapijska metoda (8). U slučaju uzimanja preparata za patohistološku analizu, najčešće se nalazi neopstruktivna sialektazija izvodnih kanalića parotide s limfocitnom infiltracijom u okolini kanalića (1).

Dijagnoza IRP-a postavlja se na osnovu kliničke slike, iskaza i isključenjem drugih bolesti parotidne žlijezde. Valja isključiti mumps ili parotitis uzrokovan nekim drugim virusom (virus parainfluenca, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, paramyxovirus, parvovirus, HIV), bakterijski parotitis, autoimune bolesti (Sjögrenov sindrom, Wegenerova granulomatoza), limfoepitelne novotvorine, sarkoidozu, sialolitijazu, sialoadenozu.

U slučaju recidivirajućih upala koje nastaju u kasnijoj dobi valja u prvom redu misliti na primarni Sjögrenov sindrom, pogotovo ako se javljaju u djevojčica. U oko 60% slučajeva može biti u početku jedini simptom ove bolesti (9, 10).

Dijagnoza JRP postavlja se isključenjem ostalih upalnih bolesti parotidne žlijezde. Tipično za bolest je da je blagog tijeka, nema gnojnog iscjetka na ušću Stensonovog kanala, simptomi se spontano smiruju i bez terapije kroz 2 do 7 dana, bolest se ponavlja.

Nema jedinstvenog stava u liječenju - još uvijek ima pristalica antibiotske terapije kod svake egzacerbacije bolesti, pa čak i preventivne antibiotske terapije (3, 5). Ipak, najčešće se primjenjuju samo nesteroidni antiupalni lijekovi. Antibiotska terapija najčešće ne utječe na tijek bolesti, osim u slučaju komplikacija.

Neki savjetuju sijaologoge (stimulatore lučenja sline) i nježnu masažu žlijezde (1, 4). U težim slučajevima opisana je sialoendoskopija u općoj ili lokalnoj anesteziji uz ispiranje i dilataciju izvodnog kanala i instilaciju kortizona (4).

Relapsni polihondritis

Relapsni polihondritis (RP), ili hrvatski, ponavljajući polihondritis, je rijetka multisistemska, vjerojatno autoimunosna bolest, koju obilježuju ponavljajuće epizode bolnih upala hrskavičnog tkiva: elastič-

nih hrskavica uha i nosa, hijalinih hrskavica zglobova, fibrokartilaginoznog tkiva i hrskavica larinksa i traheobronhalnog stabla (11, 12).

Osim hrskavice, upala često zahvaća i ostale strukture bogate proteoglikanima: srce, krvne žile, oči, unutarnje uho, bubrezi (16). Kod nastupa ili ponavljanja bolesti prisutni su i opći simptomi koji su često nespecifični i odgađaju točnu dijagnozu. Bolest u pravilu dovodi do trajnog oštećenja zahvaćenih struktura. Privremeno poboljšanje najčešće se postiže terapijom kortikosteroidima.

RP je izuzetno rijetka bolest i do 2009. godine je u znanstvenoj literaturi objavljeno oko 1000 pojedinačnih slučajeva. U Hrvatskoj su do 2011. godine objavljena tri slučaja (13). Incidencija bolesti je nepoznata. Izuzetno je rijetka u nebjelačkoj populaciji, možda nešto češća u žena. Može se pojaviti u bilo kojoj dobi, pa je opisan i slučaj u novorođenčeta majke koja je болоvala od RP. Ipak, najčešće se javlja u petom desetljeću života.

Iako su etiologija i patogeneza bolesti nepoznate, postoji nekoliko čimbenika koji ukazuju na autoimunosnu bolest koja aktivira i humoralni i stanični odgovor. Hrkavica sadrži veliku količinu kolagena tipa II. Za vrijeme akutnog stanja bolesti, opisane su visoke razine protutijela u serumu na kolagen tipa II, a imunoflorescentne studije zahvaćene hrskavice ukazivale su na prisustvo imunih kompleksa. Neki autori opisali su stanično posredovani imuni odgovor na različite sastojke hrskavice (14). Opisana je povezanost RP s humanim leukocitnim antigenom DR4 (16). Neka druga istraživanja pokazala su povećanu aktivnost lizosomskih enzima uz nedostatak mukopolisaharida u zahvaćenoj hrskavici. Izgleda da povišena razina IgG protutijela na lance alfa tubulina može imati dijagnostički značaj, jer je rijetko opisana kod drugih autoimunosnih bolesti (16).

S obzirom da su simptomi bolesti najčešće ključni za prepoznavanje bolesti, važno ih je dobro poznavati. Bolest obično počinje vrlo naglo, često s upalom jedne ili obje uške kao jedinim simptomom. Tipično je da lobulus uške, koji nema hrskavice, ostaje pošteđen. Katkada se bolest prvo javlja s nosnim simptomima (izraziti bolovi u nosu uz začepjenost nosa i epistaksu), bolovima kod gutanja i/ili otežanim disanjem. Opstrukcija zbog upale hrskavice grkljana može biti tako izražena da zahtjeva hitnu traheotomiju (15). Mogu postojati i bolovi u jednom ili više zglobova koji se mogu seliti, pa se katkada postavlja sumnja na simulaciju. Rano se mogu pojaviti i očni simptomi u obliku skleritisa i episkleritisa. Rjeđe se rano javljaju audiovestibularni simptomi poput naglušnosti, šuma i vrtoglavice.

Od kasnih općih simptoma, česti su iscrpljenost i gubitak na težini. Hrskavice zahvaćene uške i zvukovoda postaju iznimno bolne i otečene, a postupno se javljaju nodozne promjene i deformacije. U oko 45% bolesnika, ovisno o stupnju i jačini zahvaćenosti vanjskog, srednjeg i unutarnjeg uha, postoji različiti stupanj oštećenja sluha i šum u uhu, kao i smetnje ravnoteže (12).

Kod upale hrskavice nosa obično je zahvaćen distalni dio, pa nos postaje s vremenom sedlast. Različiti i gotovo svi zglobovi mogu biti bolni, s ili bez otoka. Iako su najčešće zahvaćeni veliki zglobovi, mogu biti zahvaćeni i mali, od temporomandibularnog zgloba, kostohondralnih zglobova i simfize, do metakarpofalangealnih i metatarzofalangealnih zglobova. Upala zglobova javlja se u 50 do 80% bolesnika s RP (16).

Upalni proces na očima može zahvatiti gotovo sve dijelove oka (episcleritis, scleritis, iritis, keratoconjunctivitis sicca, choroiditis) i može biti različitog stupnja (16). Ovisno o zahvaćenosti hrskavice diš-

nog puta javlja se promuklost i dispneja. Najčešće su zahvaćeni grkljan i gornji dio dušnika. Upala hrskavica grkljana, dušnika, te jedne ili više kostosternalnih hrskavica, kao i komplikacije vezane uz te upale, u 10-50% slučajeva dovode do smrti. Drugi uzroci letalnog ishoda najčešće su kardiovaskularna i renalna insuficijencija (16).

Većina stručnjaka koji se bave ovim područjem slaže se da se dijagnoza RP može postaviti u slučaju da postoje najmanje 2 ili 3 od 6 simptoma bolesti (obostrana upala hrskavice uha, seronegativni neerozivni upalni artritis, upala nosne hrskavice, upala očiju, hondritis respiratornog puta i audiovestibularno oštećenje) i dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju (16). Klinički simptomi mogu biti izrazito raznoliki, pa se i dijagnoza bolesti nerijetko postavlja kasno - prosjek je gotovo 3 godine, a duže od godinu dana u oko 70% slučajeva (16). Bolesnici često lutaju između otorinolaringologa, reumatologa i oftalmologa.

Za sada ne postoji specifični laboratorijski test koji bi potvrdio RP. Kod akutne epizode bolesti u oko 30 do 70% bolesnika utvrđena je povišena razina protutijela na kolagen tipa II, (katkada i tipove IX i XI). U bolesnika s izraženijim trahealnim simptomima nađene su povišene razine protutijela na matrilin 1, ekstracelularni matriks protein kojeg ima pretežito u trahealnim hrskavicama (15).

Zbog analize traheobronhalnog stabla koriste se MS-CT i trodimenzionalna i spiralna MR. Bronhoskopija je rizična jer može biti uzrokom egzacerbacije upale. Intubacija zbog bilo kog razloga može biti otežana i rizična zbog uskog glotisa (uslijed edema ili oštećenja hrskavice), a oštećenje sluznice kod endotrahealne intubacije može biti povodom egzacerbacije upale. Nalaz biopsije nije patognomoničan za RP i može izazvati dodatne lokalne komplikacije, pa ju valja izbjegavati (12).

U oko 30% bolesnika postoji i neka druga autoimunosna bolest, najčešće vaskulitis, koji može biti ili izolirani kožni ili sistemski koji zahvaća unutarnje organe. Mogu postojati i reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, Sjögrenov sindrom, hipotiroidizam, mijelodisplastični sindrom, itd. (16). Klinički nalazi i kliničko praćenje, kao i poznavanje bolesti bitni su za postavljanje dijagnoze.

U većini slučajeva najdjelotvornija je kortikosteroidna terapija. Većina preporuča prednizon u početnoj dozi od 0,75 do 1 mg/kg/dan. Obično je potrebna dugotrajna terapija u minimalnoj dozi koja omogućava kontrolu bolesti. Lokalna kortikosteroidna terapija (uho, nos, oči) u pravilu ne pomaže. Katkada je potrebna pulsna intravenozna terapija prednizonom, pogotovo kod akutne respiratorne opstrukcije.

Kako bi se smanjila ili zamijenila kortikosteroidna terapija, korišteni su razni drugi lijekovi: dapson, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin, kolhicin, metotreksat, penicilamin, monoklonalna protutijela (tocilizumab), kao i biološki lijekovi: infliksimab, adalimumab, etanercept (16). Pokušava se i liječenje plazmaferezom. Tijekom medikamentoznog liječenja, katkada su potrebne kirurške intervencije, primarno u osiguranju dišnog puta (traheostomija, postavljanje stentova). U slučaju zahvaćenosti srčanih zalisaka i razvoja aneurizme, potreban je kardiovaskularni zahvat.

U većina bolesnika je bolest progresivna uz povremene izrazito neugodne i bolne upalne epizode. Tijek bolesti je u pravilu nepredvidiv. Mnogi bolesnici imaju tegobe i između napadaja bolesti, a tijekom vremena u većine nastane invaliditet. U najtežim slučajevima dolazi do obostrane gluhoće, sljepoće, poteškoća fonacije i kardiorespiratornih poteškoća. S vremenom se javljaju i posljedice dugotrajne kortikosteroidne terapije. Najčešći uzrok smrti

su upala pluća često udružena sa suženjem dišnih putova i zatajenje srca i bubrega. Uz pravovremenu i dugotrajnu terapiju postiže se 94% preživljavanje nakon 8 godina bolesti.

Krikoaritenoidni artritis

Dijagnoza krikoaritenoidnog artritisa (KAA) se postavlja na osnovnu promjena u području aritenoida kod endoskopije larinksa i/ili CT-a larinksa. Najčešće su već od ranije prisutni simptomi juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), ili kasnije, reumatoidnog artritisa. Za razliku od odraslih, u djece je bolest izuzetno rijetka.

Prevalencija zahvaćenosti larinksa kod bolesnika s reumatoidnim artritisom je prema različitim kliničkim studijama od 13 do 75% i to češće u žena. Najčešće je zahvaćen krikoaritenoidni zglob. Iako se kod laringoskopije i na CT-u larinksa u tih bolesnika nađu promjene koje odgovaraju bolesti, često su subjektivne smetnje blage ili ih nema. Za razliku od odraslih, u djece se KAA kod JIA javlja puno rjeđe. U literaturi se najčešće nalaze prikazi slučajeva. Abdel-Aziz i sur. obradili su 50 bolesnika JIA i tražili učestalost promjena na larinksu (17). KAA su našli u samo 6 djece i to najčešće kod seropozitivnog poliartikularnog oblika. Dvoje od te djece bilo je bez subjektivnih laringealnih smetnji. Prosječna dob bolesnika bila je 13,5 godina, a prosječno trajanje bolesti 5,5 godina. Opisana su samo dva slučaja gdje su se simptomi KAA javila u ranom djetinjstvu: jedan u dobi od 14 mjeseci, drugi sa 3 godine. U oba slučaja dominantni simptomi su bili dispneja i stridor (18, 19).

Najčešće se javlja promuklost, osjećaj stranog tijela u području ždrijela kod gutanja i govora, katkada i potpuna afonija ili stridor i gušenje (20). Bolesnici se mogu žaliti i na bol kod gutanja, nadražaj na kašalj i bol u uhu. Simptomi se mogu javljati postupno ili naglo. Većina bolesnika koji

imaju promjene u području krikoaritenoidnog zgloba/zglobova ima vrlo blage smetnje ili ih nema (21).

Laringoskopski u akutnoj fazi nalazimo crvenilo i otok u području zahvaćenog aritenoida i glasnice, te smanjenu napetost glasnice. U kroničnoj fazi sluznica postaje blijeda i na prvi pogled je larinks uredan. Tek detaljnijim pregledom kod jednostrane bolesti može se naći asimetrija u području aritenoida, te smanjena napetost i/ili pomičnost glasnice. Kod bolesnika koji imaju izraženije laringo-faringealne smetnje promjene su izraženije: zbog ankiloze dolazi do jednostrane ili obostrane fiksacije glasnica u abduktornom ili adduktornom položaju.

Laringoskopija i CT larinksa smatraju se komplementarnim pretragama u dijagnostici KAA, kao i meke rtg snimke larinksa. Opisane su erozije hrskavica u području krikoaritenoidnog zgloba, krikoaritenoidna luksacija i patološki položaj glasnice/a (21).

U slučaju da bolesnik boluje JIA, subjektivne smetnje i klinički nalaz na larinksu ukazuju na etiologiju poteškoća. Neposredan dokaz da se radi o patologiji krikoaritenoidnog zgloba (artritisu ili luksaciji) je uredan nalaz EMG tiroaritenoidnog mišića. Uredan nalaz EMG-a ujedno isključuje oštećenje povratnog živca. Kada se bolest javi izolirano, valja isključiti infekciju (pogotovo tuberkulozu), malignu bolest (planocelularni karcinom i hondrosarkom), benigni tumor (polip, hemangiom, paragangliom) i relapsni polihondritis i sistemski lupus erythematosus (17).

U bolesnika sa srednje teškim simptomima primjenjuje se oralna terapija kortikosteroidima, a ukoliko je učinak sustavne terapije slab, savjetuje se periartrikularna infiltracija kortikosteroida u zahvaćeni zglob. Opisan je i odličan rezultat liječenjem adalimumabom koje je dovelo do oporavka krikoaritenoidne hrskavice i mobilizacije zgloba (22).

Ukoliko postoje simptomi akutne respiratorne insuficijencije usprkos medikamentozne terapije, potrebna je operativna terapija: traheotomija, aritenoidektomija, aritenoidopeksija. Kod jednostrano zahvaćenog aritenoida u abduktornom položaju i posljedične afonije, opisan je dobar funkcionalni rezultat fiksacijom zahvaćenog aritenoida u adduktorni položaj (23).

Autoimunosna bolest unutarnjeg uha

Autoimunosna bolest unutarnjeg uha (engleski: Autoimmune Inner Ear Disease - AIED) je bolest unutarnjeg uha za koju se pretpostavlja da je autoimuna jer u pravilu dobro reagira na immunosupresivnu terapiju (24). Za sada patofiziologija bolesti nije u potpunosti poznata (25, 26). Rijetka je, pogotovo u ranijoj dječjoj dobi, ali valja na nju misliti u slučajevima kada se u djeteta pogoršava sluh. Najčešća je u dobi od 20. do 50. godine života. Izgleda da je nešto češća u žena, a može se javiti izolirano, bez znakova neke druge autoimune bolesti. Tipično za nju je progresija obostranog zamjedbenog oštećenja sluha unutar nekoliko tjedana ili mjeseci, mogućnost fluktuacije praga sluha i poboljšanje sluha na terapiju kortikosteroidima (27).

Bolesnik počinje relativno brzo (kroz nekoliko dana ili tjedana, katkada kroz nekoliko mjeseci) sve slabije čuti i to obično (u oko 80% slučajeva) obostrano. Katkada je jedno uho zahvaćeno prije ili jače od drugoga. U oko 50% bolesnika se sluh mijenja, da bi se stabilizirao na određenoj razini, u drugih se postupno pogoršava bez fluktuacije. Bolesnici se često tuže na slabu razumljivost. U oko 20-50% bolesnika javlja se šum i osjećaj punoće u uhu promjenljive jačine. Oko 50% bolesnika tuži se na povremene smetnje ravnoteže, vrtoglavicu kod promjene položaja tijela i "bolest vožnje".

Jedan od kriterija dijagnoze je obostrani zamjedbeni gubitak sluha od barem 30 dB na nekoj frekvenciji, uz progresiju oštećenja barem na jednom uhu većoj od 15 dB na bilo kojoj frekvenciji, ili većoj od 10 dB na dvije susjedne frekvencije. Razumljivost u govornom audiogramu može biti slabija od očekivane. (28)

U oko 15 do 30% bolesnika sa simptomima AIED postoje i znakovi sistemne autoimunosne bolesti. Znakovi sistemne bolesti mogu u početku biti vrlo blagi i neprepoznati. To su reumatoidni artritis, ulcerativni kolitis, sistemni lupus eritematosus i nodozni poliartritis. Zbog toga je u slučaju AIED uputno učiniti antigen-nespecifične testove: određivanje razine cirkulirajućih imuno kompleksa, razine komplemenata (C3, C4), razine antinuklearnih protutijela i reumatoidnog faktora. Preporuča se učiniti i, ako je moguće, specifične antigenske testove koji ispituju reakciju limfocita i određuju razinu protutijela na antigene unutarnjeg uha.

U oko 50% bolesnika postoje simptomi Menierovog sindroma, pa valja razlučiti da li se radi o autoimunosnom uzroku, ili o idiopatskoj Menierovoj bolesti (26). U slučaju da oštećenje sluha nastane naglo, unutar 24 sata, smatramo da se radi o entitetu iznenadnog oštećenja sluha koji je najčešće virusne ili mikrovaskularne etiologije.

U dijagnostičkoj obradi potrebno je višekratno provjeravati sluh tonskom i govornom audiometrijom i pratiti promjene pragova sluha i razumljivosti. Uputno je i provjeriti stanje vanjskih slušnih stanica ispitivanjem evocirane otoakustičke emisije, kao i stanje retrokohlearnog slušnog puta ispitivanjem potencijala moždanog debla. Rezultate pretraga valja međusobno usporediti, a posebnu pozornost valja posvetiti promjenama tijekom praćenja i liječenja. U slučaju šuma u uhu valja audiometrijski identificirati frekvenciju i intenzitet šuma, kao i promjene šuma tijekom praće-

nja/liječenja. Kod vrtoglavice potrebna je stabilometrijska i elektronistagmografska ili videonistagmografska obrada. Posebnu pažnju valja posvetiti promjenama subjektivnih smetnji i objektivnih nalaza te njihovoj korelaciji.

Nije poznat ishod neliječenih slučajeva bolesti, a podaci o uspjehu liječenih osniva se na kliničkim istraživanjima zadnjih 20 godina (od 1992.). Uspjeh liječenja procjenjuje se poboljšanjem sluha na terapiju imunosupresivima. Najčešće se koriste kortikosteroidi i to prednizon 1 mg/kg/dan kroz mjesec dana uz postupno smanjivanje doze tijekom nekoliko tjedana na dozu održavanja od 10 do 20 mg na dan ili svaki drugi dan (28, 29). Odgovor na terapiju može biti različit, od poboljšanja sluha i razumljivosti do stabiliziranja postojećeg stanja. Oko 50% bolesnika odlično reagira na terapiju kortikoidima, osobito oni koji imaju vrtoglavice. Dobar odgovor je dobar prognostički znak (28). Ukoliko se AIED javlja u okviru sistemske bolesti, prognoza je lošija. Ipak, u nekih se sluh pogoršava bez obzira na terapiju.

U bolesnika u kojih nema uspjeha na terapiju kortikoidima pokušava se liječenje citotoksičnim lijekovima (ciklofosfamidom, metotreksatom, azatioprinom), a koriste se i biološki lijekovi (28-30). Kako bi se izbjegle sistemne nuspojave kortikoidne terapije i postigla još viša koncentracija lijeka u unutarnjem uhu, miringotomijom se postavlja cjevčica koja omogućava kontinuirano davanje lijeka. Opisane su brojne metode koje se mogu podijeliti na dvije glavne: intratimpanalne i intrakohlearne (31-33). Od drugih općih mjera savjetuje se prehrana siromašna solju, slično kao kod Menierove bolesti.

PFAPA sindrom

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis) sindrom smatra se jednim od najčešćih uzroka periodičnog febrilnog stanja u

djetinjstvu, a prvi puta ga je opisao 1987. Marshall sa suradnicima, pa ga nazivaju i Marshallovim sindromom (34). Bolest se javlja najčešće nakon prve a prije pete godine života naglim porastom temperature koja traje tri do šest dana, a praćena je barem jednim od tri glavna simptoma: aftama na sluznici usne šupljine, pogotovo vestibuluma usta, upalom tonzila i ždrijela, često s eksudatom na tonzilama i/ili angularnim limfadenitisom vrata. Rijetko su prisutna sva tri simptoma, a najrjeđe su afte.

Tipično za sindrom je da se javlja u pravilnim razmacima od 3 do 6 tjedana (najčešće 4 tjedna), da je između tih epizoda dijete potpuno zdravo, te da u pravilu spontano nestaje bez posljedica tijekom nekoliko godina a najkasnije do adolescencije. Nešto se češće javlja u muške djece. Često su povišeni upalni parametri (C-reaktivni protein, sedimentacija, neutrofilni leukociti), pa se bolest neadekvatno liječi antibioticima.

Ubrajamo ga u autoupalne sindrome koje karakteriziraju periodički febriliteti praćeni znakovima lokalizirane ili sistemske upale, a bez dokazane jasne veze s antigen-specifičnim T limfocitima ili proizvodnjom auto-protutijela (35). Pretpostavka je da se radi o neadekvatnom imunom odgovoru organizma zbog disfunkcije u produkciji citokina, u nekim slučajevima i nasljedna zbog mutacije gena iz skupine inflamosoma (36-38). S obzirom da se za sada dijagnoza osniva na kliničkim kriterijima, a postoje periodične febrilne bolesti druge etiologije, klinički slične PFAPA sindromu, potreban je oprez i poznavanje ostalih bolesti (38). Tako se upozorava na sličnost sa sindromom hiperimunoglobulinemije D (HIDS) kod kojeg 83% bolesnika ima jednake simptome kao i bolesnici s PFAPA sindromom (39).

U terapiji nesteroidni antireumatici i antipiretici obično nisu efikasni, a izrazito su efikasni glukokortikosteroidi.

Jedna doza prednizona (1-2 mg/kg) ili betametazona (0,1-0,2 mg/kg) na početku febrilnog stanja u pravilu snižava temperaturu za samo nekoliko sati (40). Često je dovoljno dati i 0,5 mg/kg (41). Istraživanje na velikom broju djece (301) pokazalo je da je u 63% djece bila dovoljna samo jedna doza, u 32% djece odgovor na terapiju bio je samo djelomičan a u 5% djece nije bilo odgovora (42). Terapija kortikosteroidima ne utječe na učestalost febrilnih epizoda, čak ih može povećati, a s vremenom se u neke djece smanjuje i efekt terapije. Ne utječe niti na razdoblje do potpune remisije bolesti. U slučaju da se kortikosteroidna terapija pokaže neefikasna, ili s vremenom to postane, može se pokušati terapija kolhicinom ili cimetidinom (43, 44).

Učinkovitost tonziloadenotomije na prestanak epizoda PFAPA-e je prema podacima iz literature različita. Raniji radovi pokazivali su dvojbeni a noviji visoku učinkovitost (45, 46). Vjerojatno se radilo i o problemu točnosti dijagnoze i malim grupama ispitanika. Cochranova studija potvrdila je učinkovitost operativnog liječenja, uz naznaku da su provedene svega dvije randomizirane kontrolirane studije na malim grupama bolesnika (47).

Ukratko, ukoliko imamo dijete starije od godinu dana a mlađe od 5, koje ima već tri mjeseca uzastopno svaki mjesec epizode visoke temperature s anginom i/ili povećanim limfnim čvorovima vrata i možda aftama u usnoj šupljini, povišenu temperaturu, CRP, SE i neutrofilne leukocite i uglavnom uredan nalaz obriska ždrijela, a između tih epizoda je potpuno zdravo, valja se sjetiti PFAPA sindroma. Promptno sniženje temperature i ublažavanje ostalih simptoma jednokratnim davanjem kortikosteroidne terapije govori u prilog ispravnosti dijagnoze. U slučaju odstupanja u bilo kojem dijelu ovog obrasca, valja misliti na druga periodična febrilna stanja i obradom ih isključiti. Roditelje valja upoznati s prirodom bolesti, u tome nam

pomažu i informacije za roditelje na internetu (48). Prema osobnom iskustvu, tonziloadenotomija u većini djece sa sindromom dovodi do potpune remisije simptoma.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Chitre VV, Premchandra DJ. Recurrent parotitis. *Arch Dis Child*. 1997; 77: 359-63.
- Ovuka A, Rožmanić V, Šaina G. Juvenilni recidivirajući parotitis kod petogodišnjeg dječaka. *Paediatr Croat* 2012; 56: 67-70.
- Leerdam CM, Martin HCO, Isaacs D. Recurrent parotitis in childhood. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 631-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00773.x>
- Zenk J, Koch M, Klintworth N, Iro H. Chronic recurrent parotitis. *HNO* 2010; 58 (3): 237-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-009-2079-9>
- Fazekas T, Wiesbauer P, Schroth B, Pötschger U, Gadner H, Heitger A. Selective IgA deficiency in children with recurrent parotitis of childhood. *The Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 461-2.
- Martins-Carvalho C, Plouin-Gaudon I, Quenin S et al. Pediatric sialendoscopy: a 5-year experience at a single institution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136 (1): 33-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archoto.2009.184>
- Konstantinidis I, Chatziavramidis A, Tsakiro-poulou E, Malliari H, Constantinidis J. Pediatric sialendoscopy under local anesthesia: limitations and potentials. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75 (2): 245-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.11.009>
- Capaccio P, Sigismund PE, Luca N, Marchisio P, Pignataro L. Modern management of juvenile recurrent parotitis. *J Laryngol Otol*. 2012; 126 (12): 1254-60. <https://dx.doi.org/10.1017/S0022215112002319>
- Baszis K, Toib D, Cooper M, French A, White A. Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome. *Pediatrics* 2012; 129 (1): 179-82. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0716>
- De Oliveira MA, De Rezende NP, Maia CM, Gallottini M. Primary Sjögren syndrome in a 2-year-old patient: role of the dentist in diagnosis and dental management with a 6-year follow-up. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21 (6): 471-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01140.x>
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976; 55: 193-215.
- Longo L, Greco A, Rea A, Lo Vasco VR, De Virgilio A, De Vincentiis M. Relapsing polychondritis: A clinical update. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (6): 539-43.
- Hadžibegović I, Mitrović J, Santini M, Vukelić D, Morović-Vergles J. Ponavljani polihondritis - prikaz bolesnika. *Liječ Vjesn* 2011; 133: 27-30.
- Rapini RP, Warner NB. Relapsing polychondritis. *Clin Dermatol* 2006; 24: 482-5.
- Ernst A, Rafeq S, Boisselle P, Sung A, Reddy C, Michaud G, Herth F, Trentham D. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest* 2009; 135: 1024-30. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1180>
- Compton N, gl. urednik Diamond HS. Polychondritis. (obnovljeno 21.06.2016, citirano 18.01.2017). Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/331475>
- Abdel-Aziz M, Azab, NA, Bassyouni IH, Hamdy G. Laryngeal involvement in juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2011; 30 (9): 1251-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1781-7>
- Masilamani K, Gandhi A. Cricoarytenoid arthritis presenting as croup. *J R Soc Med* 2009; 102: 491-2.

19. Bertolani MF, Bergamini BM, Marotti F, Giglioli P, Venuta A. Cricoarytenoid arthritis as an early sign of juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 115-6.
20. Peters JE, Burke CJ, Morris VH. Three cases of rheumatoid arthritis with laryngeal stridor. *Clin Rheumatol* 2011; 30 (5): 723-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1657-2>
21. Hamdan AL, Sarieddine D. Laryngeal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Auto-immune Dis.* 2013; 2013:103081. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/103081>
22. Desuter G, Duprez T, Huart C, Gardiner Q, Verbruggen G. The use of adalimumab for cricoarytenoid arthritis in ankylosing spondylitis - an effective therapy. *Laryngoscope* 2011; 121 (2): 335-8. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.21343>
23. Kumai Y, Murakami D, Masuda M, Yumoto E. Arytenoid adduction to treat impaired adduction of the vocal fold due to rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34: 545-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2007.03.011>
24. McCabe BF. Autoimmune SNHL. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 585-9.
25. Vambutas A, Pathak S. AAO: Autoimmune and Autoinflammatory (Disease) in Otology: What is New in Immune-Mediated Hearing Loss. *Laryng Invest Otol* 2016; 1: 110-5. <http://dx.doi.org/10.1002/lio2.28>
26. Panikkath D, Adiga A, Calmes M. Autoimmune inner ear disease - a case report and brief review of literature. *Glob Vaccines Immunol* 2016; 1 (3): 46-7. <http://dx.doi.org/10.15761/GVI.1000113>
27. Mathur NN, chief editor Meyers AD. Auto-immune disease of the inner ear. (obnovljeno 16.12.2016, citirano 18.12.2016.). Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/857511>
28. Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM, et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2009; 30: 443-8.
29. Huang NC, Sataloff RT. Autoimmune inner ear disease in children. *Otol Neurotol* 2011; 32: 213-6. <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e318204ac01>
30. Cohen S, Roland P, Shoup A, Lowenstein M, Silverstein H. A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurootol* 2011; 16: 214-21. <http://dx.doi.org/10.1159/000320606>
31. Silverstein H. Use of a new device, the MicroWick, to deliver medication to the inner ear. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 595-8.
32. Swan EE, Mescher MJ, Sewell WF, Tao SL, Bornstein JT. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1583-99.
33. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 434-40.
34. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987; 110 (1): 43-6.
35. Harjacek M. Autoinflamatorne bolesti. *Paediatr Croat* 2009; 53 (1): 110-6.
36. Stojanov S, Lapidusa S, Chitkara P et al. 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 U S A.* 2011; 108: 7146-53.
37. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 293417. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/293417>
38. Eurofever project. Dostupno na: <https://www.printo.it/eurofever/>
39. Tousseau J, Durrant RNK. PFAPA vs. HIDS (obnovljeno 18.07.2014, citirano 18.01.2017.). <http://saidsupport.org/pfapa-vs-hids/>
40. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14: 38. <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>
41. Yazgan H, Gultekin E, Yazicilar O, Sagun OF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76 (11): 1588-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.07.020>
42. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (6): 1125-9. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket460>

43. Dusser P, Hengten V, Neven B, Koné-Paut I. "Is colchicine an effective treatment in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical adenitis (PFAPA) syndrome?" *Joint Bone Spine* 2016; 83 (4): 406-11.
44. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159 (6): 958-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.004>
45. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138 (10): 902-6. <http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamaoto.313>
46. Markovinović L, Kniewald T, Miše B, Roglić S, Krajinović V, Tešović G. Sindrom PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) - naša iskustva. *Paediatr Croat* 2011; 55 (1): 35-42. <http://hpps.kbsplit.hr/hpps-2011/pdf/dok7.pdf>
47. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LYe, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: 8669. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008669.pub2>
48. www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/24

Summary

JUVENIL RECCURENT PAROTITIS AND SOME OF AUTOIMMUNE AND AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

B. Marn, M. Harjaček, I. Babić

Juvenile recurrent parotitis usually occurs between the ages of 2 and 5 years of age, more often in boys. Diagnosis is based on clinical features, information on the recurring of inflammation and ultrasound findings of sialectasia. The disease is generally benign, self-limiting and going through puberty.

Relapsing polychondritis is a rare, multisystem, probably an autoimmune disease, which is often recognized too late because of polymorphic clinical appearance. An appearance of 2 or 3 symptoms, such as bilateral inflammation of the ear cartilage, non-erosive seronegative inflammatory arthritis, inflammation of the nasal cartilage, inflammation of the eyes, chondritis of respiratory tract and/or audiovestibular impairment which are relapsing, especially with fever and pain, should arouse suspicion of relapsing polychondritis. The course of the disease is fluctuating, gradually progressive. Prognosis with therapy is today better than previously thought.

Cricoarytenoid arthritis is a rare disease in children, which normally occurs in patients who have been suffering from juvenile idiopathic arthritis. It seems that it is more common in seropositive polyarticular type of arthritis and to the girl. Symptoms are usually mild and non-specific, such as dysphonia and dysphagia, but often absent. However, in the case of acute remission acute dyspnea and stridor may appear, which require high-dose corticosteroids and sometimes intubation and/or tracheotomy. Otorhinolaryngology tracking of those patients even without respiratory symptoms is recommended.

Progressive hearing loss that progresses relatively quickly, within a few weeks or months, characterizes autoimmune inner ear disease. Hearing loss is often bilateral but not necessarily symmetrical, in about 50% of cases fluctuates with the tinnitus and feeling of fullness in the ear and vestibular symptoms similar to Meniere's disease. In about 15-30% of patients, there are signs of systemic autoimmune diseases. Good effect of topical or systemic corticosteroid therapy is one of the criteria for confirmation of the disease. Onset is usually in late adolescence, more often in girls.

If you have a child older than one and less than five year, which has for three consecutive months monthly episodes of high fever with tonsillitis and/or cervical adenitis and/or aphthous stomatitis, elevated C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and mainly normal findings of throat swab, and between these episodes is completely healthy, you have to suspect PFAPA syndrome. Dramatic relieve of symptoms after corticosteroids therapy speaks in favor of the correctness of the diagnosis.

Descriptors: PAROTITIS, JUVENILE RECURRENT, POLYCHONDRITIS, RELAPSING, ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID, ARYTENOID CARTILAGE, AUTOIMMUNE DISEASE, INNER EAR DISEASE, PFAPA SYNDROME