

## معرفی یک مورد نادر از سندرم مارشال [PFAPA]

عباس دباغ زاده (M.D.)\*\* ، جواد غفاری (M.D.)\*

## چکیده

تب یک علامت شایع عفونت در کودکان می باشد. سندرم های باتب دوره ای با شیوع کمتر ولی با پیچیدگی بیشتر همراه اند. موردی که معرفی می شود یک سندرم نادر از تب های دوره ای به نام تب دوره ای با استوماتیت آفتی، فارنژیت و آدنیت گردنی (PFAPA) در یک کودک ۳ ساله می باشد که با علائم تبییک آن مراجعه کرده است. تب به مدت ۲-۴ روز در ۱۰۰ درصد موارد داشته است. آدنیت گردنی و فارنژیت به همراه یکبار درد مفصل نیز دیده شده است. سویه افتاسیون بیمار در زمان تب بالا بوده است. درمان آن داروهای ضد تب و کورتیکواستروئید می باشد. پروگنوز خوبی دارد و با گذشت زمان با بهبودی کامل همراه می باشد.

واژه های کلیدی : تب های دوره ای، PFAPA، کورتیکواستروئید

## مقدمه

این سندرم باعلائم کلاسیک آن که شامل تب های دوره ای (۴۱-۳۸/۵ درجه سانتی گراد) به مدت ۲-۴ روز که به طور خود به خود یا با درمان بهبود پیدا می کند (۱۰۰ درصد موارد) فارنژیت (۷۸ درصد موارد)، لنف آدنوپاتی گردنی (۶۹ درصد)، استوماتیت آفتی (۵۱ درصد) و آرتراژی (۳۳ درصد) می باشند تشخیص داده می شود. باید توجه داشت که علل دیگر مسبب تب های دوره ای رد شوند و نیز پاسخ مناسب به کورتیکواستروئید یک عامل تایید کننده سندرم فوق می باشد (۵).

تب یک علامت شایع در جمعیت کودکان می باشد. شایع ترین علت تب حاد در کودکان اوتیت میانی و عفونت های تنفسی می باشند (۲،۱). سندرم های با تب دوره ای با پیچیدگی بیشتری همراه هستند و یک مشکل تشخیصی برای پزشکان می باشند. این سندرم ها برای چند روز علامت دار می باشند و سپس بین حملات دوره های بدون علامت را پشت سر می گذارند. سندرم مارشال یا PFAPA اولین بار توسط آقای Marshall و همکاران ایشان در سال های ۸۹-۱۹۸۷ با علت نامشخص گزارش گردید (۴،۳).

E-mail: javadneg@yahoo.com

\*مؤلف مسئول: دکتر جواد غفاری - مازندران، ساری، بیمارستان بوعلی سینا، بخش اطفال

\* فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* دستیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۴/۱۲ تاریخ تصویب: ۸۷/۵/۲۹

## معرفی بیمار

کودک پسر ۳ ساله‌ای است که به علت تب‌های مکرر به کلینیک آلرژی مراجعه کرده بود. شروع بیماری از ۲۰ ماهگی بوده است و تا آن زمان مشکلی نداشته است. مدت و شدت تب به مدت ۴-۲ روز و بین ۳۸/۵ تا ۴۰ درجه سانتیگراد متفاوت بوده است. فواصل حملات بین ۲۲-۱۸ روز متفاوت بوده است. تب بیمار بدون درمان و یا با داروهای ضدتب بهبودی داشته است و به آنتی‌بیوتیک پاسخ مناسبی نداشته است. در زمان حملات تب، بیمار بی‌اشتها، بی‌حال و کسل بوده است. در اکثر حملات التهاب ناحیه حلق به شکل اریتم و مختصری آگزودا و زخم‌های کوچک پراکنده در دهان (استوماتیت آفتی) دیده شده است. دوبار در زمان حملات تب دچار بزرگی غدد لنفاوی گردنی به اندازه‌های ۱/۵-۱ سانتی‌متر با مختصر تندرینس شده است (آدنیت گردنی) که دو طرفه نیز بوده‌اند. یک بار دچار درد مفصل زانوها شده بود که در بررسی سونوگرافی مشکلی نداشته است (آرترازی). علائم مفصلی بعد از بهبود تب و سایر علائم بدون هیچ مشکل بهبود پیدا کرده‌اند.

کودک فرزند اول (تنها فرزند) از والدین غیر منسوب با زایمان سزارین و آپگار مناسب بوده است. وزن در هنگام تولد ۲۸۵۰ گرم بوده و به علت اینکه فقط به مدت ۲ روز فوتوتراپی شده است. در زمان معاینه قد ۹۴ سانتی‌متر، دور سر ۴۸ سانتی‌متر و وزن ۱۳ کیلوگرم بوده است که همگی دال بر رشد مناسب این کودک می‌باشد. تکامل بیمار نیز مناسب می‌باشد. واکسیناسیون تا به حال کامل بوده و مشکلی نداشته است. سابقه چنین تب‌هایی را در خانواده ذکر نمی‌کنند. اقدامات انجام شده در جدول شماره ۲ آورده شده است.

در این سندرم گاهی اوقات علائم دیگری مثل دردهای شکمی نیز دیده می‌شود. سن ابتلاء به این سندرم از یک ماهگی تا ۱۴ سالگی متفاوت است. پاتوژن بیماری نامشخص می‌باشد و علت ژنتیکی برای آن مطرح نشده است. همچنین عامل عفونی ندارد و بنابراین به درمان آنتی‌بیوتیک پاسخ نخواهد داد. لوکوسیتوز خفیف، افزایش ESR و ایمونوگلوبولین‌ها ممکن است وجود داشته باشد. بیماری با افزایش سن بهبود می‌یابد (۶).

عوارض جانبی نادر است و فواصل بین حملات با گذشت زمان طولانی‌تر می‌شود (۶،۷). کل دوره بیماری از ۱/۵ سال تا ۹/۵ سال متفاوت می‌باشد (۸). تشخیص‌های افتراقی مهم شامل سندرم ازدیاد ایمونوگلوبولین D یا Hids، نوتروپنی دوره‌ای، تب مدیترانه‌ای فامیلیال (FMF) و سندرم دوره‌ای همراه با رستپور فاکتور نکروزیس تومور (Traps) می‌باشند. درمان بیماری اصولاً داروهای ضدتب و کورتیکواستروئید می‌باشند (۸-۶). مواردی از تاثیر سایمتیدین (۸) و تانسلیکتومی (۹،۶) گزارش شده‌اند. تا به حال ۲۵۴ مورد از این سندرم در دنیا گزارش شده است (۱۰). معیارهای تشخیص PFAPA در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱: معیارهای تشخیص سندرم PFAPA

۱	تب‌های تکرار شونده منظم با شروع در سنین پائین (کمتر از ۵ سال)
۲	علائم همراه بدون عفونت تنفسی با حداقل یکی از علامت‌های بالینی زیر:
A	استوماتیت آفتی
B	لنف آدنیت گردنی
C	فارتزیت
۳	رد نوتروپنی دوره‌ای
۴	عدم وجود کامل علائم بین دوره‌های تب
۵	رشد و تکامل نرمال

جدول شماره ۲: بررسی های پاراکلینیک بیمار معرفی شده

هموگلوبین=11/6	ESR بدون تب=14	
پلاکت=362000	ESR با تب=62	
WBC=8000-11500 Diff=normal		
IgA=151	IgE=10	
IgG=1213	IgM=108	فاکتور روماتوئید و تست رایت هر دو منفی
CD3=67%	CD4=42	تست کومبس رایت منفی
CD8=25	CD19=15	کامل و کشت ادرار منفی
BUN=9.2 Cr=0.5		
تیترهای TOXO نرمال بوده است (IgM=0/5, IgG=1/72)		

Ig=ایمونو گلوبولین CD=دسته های متمایز ESR=میزان رسوب گلبولهای قرمز  
BUN=نیتروزن اوره خون Cr=کراتینین WBC=گلبولهای سفید خون

بیمار در چهار دوره تب که تحت نظر قرار داشته است به درمان کورتیکواستروئید 1 mg/kg پاسخ سریع (عرض 4 ساعت) داده است. یادآوری گردد به علت عدم وجود امکانات در کشور میزان IgD ارزیابی نشد. در نهایت با توجه به شرح حال نسبتاً کلاسیک و عدم علائم کلاسیک از علل دیگر، برای مورد فوق سندرم PFAPA مطرح گردید.

## بحث

با توجه به معیارهای تشخیصی گفته شده در جدول شماره ۱، بیمار اغلب این معیارها را داشته است. از تشخیص های افتراقی مهم آن سندرم ازدیاد IgD (Hips) می باشد (موتاسیون در ژن کنترل کننده مولونات کیناز روی کروموزوم ۱۲) که یک بیماری اتوزوم مغلوب می باشد (۱۱). Hips در اروپای غربی (به ویژه آلمان و فرانسه) بیشتر است (۱۲) و فواصل بین تبها در آنها بسیار نامنظم (از یک هفته تا ۲ بار در سال) می باشد، در صورتی که PFAPA تمام ملل را درگیر می کند و فواصل بین حملات با نظم هر ۳-۵ هفته (همانند بیمار ما) می باشد. همچنین عواملی مثل واکسن ها، استرس، عفونت و تروما سبب تحریک تشدید Hips می گردند

ولی در PFAPA چنین نمی باشد. در Hips آدنوپاتی گردنی شایع است. ولی فارتزیت و زخم های دهانی دیده نمی شود (در بیمار ما همه علائم فوق وجود داشته است). در بیماری Hips افزایش IgD دیده می شود (بالا تر از 100 U/A) که تأیید کننده آن می باشد که البته به دلیل عدم امکانات در کشور ما این تست تاکنون انجام نشده است. درمان Hips حمایتی است و درمان اختصاصی ندارد.

نوتروپنی دوره ای که معمولاً با تب های دوره ای منظم (هر ۲۰ روز یکبار) برای مدت ۳-۵ روز طول می کشد از دیگر موارد تشخیص افتراقی PFAPA قرار دارد. در این بیماران کوئزیکتیویت، استوماتیت، آدنوپاتی گردنی و حتی اسهال روی می دهد اما در این ها زخم های دهانی عمیق تر، دردناک و بیش از یک هفته ممکن است طول بکشند و بیماری پری اودنتال شایع تر هستند که در بیمار ما وجود نداشته است (۱۳). همچنین در سندرم نوتروپنی دوره ای بیماری های شدیدتری مثل پنومونی، اوتیت مدیا، سلولیت و سینوزیت شایع اند که در بیمار ما وجود نداشته اند. مهمترین فاکتور وجود نوتروپنی در زمان حملات می باشد که در بیمار ما که چند بار تست خونی هم در زمان حملات و هم در زمان سلامتی انجام شده است وجود نداشته است که معمولاً در PFAPA دیده نمی شود (۱۴) بنابراین نوتروپنی دوره ای برای بیمار ما رد می گردد.

تب مدیترانه فامیلیال (FMF) که یکی از تشخیص های افتراقی دیگر می باشد، بر خلاف PFAPA که دوره های منظم دارد در این ها دوره ها نامنظم می باشند. فقط ۵۰ درصد بیماران سن زیر ۴ سال دارند. بر خلاف PFAPA در این سندرم درد شکم جزء اولین علامت هاست و بارز نیازی باشد و همچنین پلوریت و راش جلدی در آنها دیده می شود (۱۵). علت بیماری FMF موتاسیون در ژن MEFV است که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد (اتوزوم مغلوب). تب آن ها بین

سندرم PFAPA دیده نمی‌شود. بیماران Traps نه به کولشیسین (بر خلاف FMF) ونه به کورتیکواستروئید تک دوز (بر خلاف PFAPA) پاسخ نمی‌دهند بلکه به درمان کورتیکواستروئید سیستمیک ۱۰-۷ روز (طولانی‌تر) نیاز دارند ولی اتانرسپت در دو سوم موارد موثر بوده است (۱۹).

سندرم مکمل- ولس (Mekel-Wells) که دارای ویژگی‌های کهر، کری پیشرونده و آمیلوئیدوزیس می‌باشد و همچنین آرترالژی، درد شکم و ایکتیوزیس نیز در آنها دیده می‌شود، از تشخیص‌های افتراقی دیگر سندرم PFAPA است. اما با توجه به عدم وجود کهر، کاهش شنوایی و دردشکم و ایکتیوزیس این سندرم برای بیمار ما مطرح نمی‌گردد.

### نتیجه‌گیری

مورد معرفی شده با توجه به خصوصیات بالینی، بررسی‌های آزمایشگاهی و پاسخ مناسب به کورتیکواستروئید تک دوز سندرم PFAPA را مطرح می‌کند و باید در تب‌های دوره‌ای علاوه بر آن به تشخیص‌های افتراقی مثل نوتروپنی دوره‌ای، سندرم مکمل- ولس، FMF و Traps نیز توجه داشت.

۳-۱ روز طول می‌کشد و با افزایش واکنش دهنده‌های فاز حاد همراه‌اند. آمیلوئیدوزیس سیستمیک در این‌ها روی می‌دهد که باعث مرگ زودرس آنها می‌شود که در PFAPA دیده نمی‌شود و درمان FMF کولشیسین می‌باشد که در سندرم PFAPA اثری ندارد (۱۶).

در نهایت از سندرم‌های دیگری که باید به فکر آن بود سندرم دوره‌ای همراه با رسپتور TNF یا Traps می‌باشد که درگیری سنی بین ۲ هفته تا ۵۳ سال دارد (۱۷). بر خلاف سندرم PFAPA در این‌ها (Traps) فواصل تب‌ها نامنظم می‌باشد که از چند روز تا چند هفته متفاوت است و همچنین طول مدت تب که در سندرم PFAPA ۴-۲ روز می‌باشد در این‌ها چند هفته هم ممکن است طول بکشد که با بیمار ما مغایرت دارد. کرامپ عضلات در Traps در زمان حملات تب به طور تپیک وجود دارد که در بیمار ما نبوده است. همچنین ادم دردناک دور چشم و کوئزیکتیویت در این‌ها است که در FMF و PFAPA دیده نمی‌شوند. برخلاف PFAPA در این‌ها (Traps) بین حملات نیز واکنش دهنده‌های فاز حاد افزایش دارند و سطح رسپتور TNF کاهش دارد (۱۸). امکان بررسی آن در کشور وجود نداشته است. آمیلوئیدوزیس سیستمیک در این‌ها (۱۴ درصد) عامل اصلی مرگ و میر آنهاست که در

### References

1. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1146-1149.
2. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 443-469.
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-46.
4. Feder HM Jr, Bialecki CA. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 186-187.

5. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996; 12: 419-423.
6. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome-new clinical aspects revealed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981-984.
7. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.
8. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
9. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1146-1149.
10. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED, Hartl D, Lohse P et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 90-97.
11. Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JGN et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 178-181.
12. Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JWM, The International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 73: 133-144.
13. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious disease subspecialist. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 811-835.
14. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002; 39: 89-94.
15. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 577-609.
16. Ozkaya N, Yalcinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 314-317.
17. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor (TNF-R1) define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-144.
18. Aksentjevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 301-314.
19. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563-566.

