Archive of SID

گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هجدهم شماره ۶۵ مرداد و شهریور سال ۱۳۸۷ (۹۵-۹۱)

معرفی یک مورد نادر از سندرم مارشال [PFAPA]

جواد غفاری (M.D.) *+ **عباس دباغ زاده** (M.D.)**

چکیده

تب یک علامت شایع عفونت در کودکان می‌باشد. سندرم‌های باتب دوره‌ای با شیوع کمتر ولی با پیچیدگی بیشتر همراه‌اند. موردی که معرفی می‌شود یک سندرم نادر از تب‌های دوره‌ای به نام تب دوره‌ای با استوماتیت آفتی، فارنژیت و آدنیت گردنی (PFAPA) در یک کودک ۳ ساله می باشد که با علائم تیپیک آن مراجعه کرده است. تب به مدت ۴-۲ 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 می‌باشد. پروگنوز خوبی دارد و با گذشت زمان با بهبودی کامل همراه می‌باشد.

واژه های کلیدی : تب‌های دوره‌ای،PFAPA، کورتیکواستروئید

مقدمه

تب یک علامت شایع در جمعیت کودکان می‌باشد. شایع‌ترین علت تب حاد در کودکان اوتیت میانی و عفونت‌های تنفسی می‌باشند(۲،۱). سندرم‌های با تب دوره‌ای با پیچیدگی بیشتری همراه هستند و یک مشکل تشخیصی برای پزشکان می‌باشند. این سندرم‌ها برای چند روز علامت‌دار می‌باشند و سپس بین حملات دوره‌های بدون علامت را پشت سر می‌گذارند. سندرم مارشال یا PFAPA اولین بار توسط آقای Marshall و همکاران ایشان در سال‌های ۸۹-۱۹۸۷ با علت نامشخص گزارش گردید(۴،۳).

این سندرم باعلائم کلاسیک آن که شامل تب‌های دوره‌ای (۴۱-۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد) به مدت ۴-۲ روز که به طور خود به خود یا با درمان بهبود پیدا می‌کند (۱۰۰ درصد موارد) فارنژیت (۷۸ درصد موارد)، لنف آدنوپاتی گردنی (۶۹ درصد)، استوماتیت آفتی (۵۱ درصد) و آرترالژی (۳۳ درصد موارد) می باشند تشخیص داده می‌شود. باید توجه داشت که علل دیگر مسبب تب‌های دوره‌ای رد شوند و نیز پاسخ مناسب به کورتیکواستروئید یک عامل تاییدکننده سندرم فوق می‌باشد(۵).

+ **مولف مسئول : دکتر جواد غفاری- مازندران، ساری، بیمارستان بوعلی سینا، بخش اطفال** **E-mail: javadneg@yahoo.com**
* فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** دستیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت :۸۷/۳/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۷/۴/۱۲ تاریخ تصویب: ۸۷/۵/۲۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-19]

www.SID.ir

در این سندرم گاهی اوقات علائم دیگری مثل دردهای شکمی نیز دیده می‌شود. سن ابتلاء به این سندرم از یک ماهگی تا۱۴ سالگی متفاوت است. پاتوژنز بیماری نامشخص می‌باشد و علت ژنتیکی برای آن مطرح نشده است. همچنین عامل عفونی ندارد و بنابراین به درمان آنتی بیوتیک پاسخ نخواهد داد. لوکوسیتوزخفیف، 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(۷،۶). 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 فاکتورنکروزیس تومور (Traps) می‌باشند. درمان بیماری اصولا داروهای ضدتب و کورتیکواستروئید می‌باشند(۸-۶). مواردی از تاثیر سایمتیدین (۸) و تانسیلکتومی (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	تب های تکرار شونده منظم با شروع در سنین پائین (کمتر از ۵ سال)
۲	علائم همراه بدون عفونت تنفسی با حداقل یکی از علامت های بالینی زیر:
	A استوماتیت آفتی
	B لنف آدنیت گردنی
	C فارنژیت
۳	رد نوتروپنی دوره ای
۴	عدم وجود کامل علائم بین دوره های تب
۵	رشدو تکامل نرمال

معرفی بیمار

کودک پسر۳ 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، بی حال و کسل بوده است. در اکثر حملات التهاب ناحیه حلق به شکل اریتم و مختصری اگزودا و زخم‌های کوچک پراکنده در دهان (استوماتیت آفتی) دیده شده است. دوبار در زمان حملات تب دچار بزرگی غدد لنفاوی گردنی به اندازهای ۱/۵- ۱ سانتی‌متر با مختصر تندرنس شده است (آدنیت گردنی) که دو طرفه نیز بوده‌اند. یک بار دچار درد مفصل زانوها شده بود که در بررسی سونوگرافی مشکلی نداشته است (آرترالژی). 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 ایکتر فقط به مدت ۲ روز فتوتراپی شده است. در زمان معاینه قد ۹۴ سانتی‌متر، دور سر ۴۸سانتیمتر 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-19]

www.SID.ir

Archive of SID

جدول شماره ۲: بررسی های پاراکلینیک بیمار معرفی شده

ESR=14بدون تب	هموگلوبین=۱۱/۶	
ESR=62 با تب	پلاکت=۳۶۲۰۰۰	
	WBC=8000-11500 Diff=normal	
	IgA=151 IgE=10	
فاکتور روماتوئید و تست رایت هر دو منفی	IgG=1213 IgM=108	
تست کومبس رایت منفی	CD3=67% CD4=42	
	CD8=25 CD19=15	
کامل و کشت ادرار منفی		
BUN=9.2 Cr=0.5		
تیترهایTOXO نرمال بوده است(IgM=0/5 , IgG=1/72)		

Ig= ایمونوگلوبولین CD= دسته های متمایز ESR= میزان رسوب گلبولهای قرمز
BUN= نیتروژن اوره خون Cr= کراتنین WBC= گلبولهای سفید خون

بیمار در چهار دوره تب که تحت نظر قرار داشته است به درمان کورتیکواستروئید mg/kg ۱ پاسخ سریع (عرض ۴ 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 معیار های تشخیصی گفته شده در جدول شماره ۱، بیمار اغلب این معیارها را داشته است. از تشخیص‌های افتراقی مهم آن سندرم ازدیاد IgD (Hips) می‌باشد (موتاسیون در ژن کنترل کننده موالونات کیناز روی کروموزم ۱۲) که یک بیماری اتوزوم مغلوب می‌باشد(۱۱). Hips در اروپای غربی (به ویژه آلمان و فرانسه) بیشتر است(۱۲) و فواصل بین تب‌ها درآنها بسیار نامنظم (از یک هفته تا ۲ بار در سال) می‌باشد، در صورتی که PFAPA تمام ملل را درگیر می‌کند و فواصل بین حملات با نظم هر ۵-۳ هفته(همانند بیمار ما) می‌باشد. همچنین عواملی مثل واکسن‌ها، استرس، عفونت و تروما سبب تحریک تشدید Hips می‌گردند ولی درPFAPA چنین نمی‌باشد. درHips آدنوپاتی گردنی شایع است. ولی فارنژیت و زخم‌های دهانی دیده نمی‌شود (دربیمار ما همه علائم فوق وجود داشته است).

در بیماریHips افزایش IgD دیده می‌شود (بالاتر از۱۰۰ U/A) که تائید کننده آن می‌باشد که البته به دلیل عدم امکانات در کشور ما این تست تاکنون انجام نشده است. درمان Hips حمایتی است و درمان اختصاصی ندارد.

نوتروپنی دوره‌ای که معمولاً با تب‌های دوره‌ای منظم (هر ۲۰ روز یکبار) برای مدت ۵-۳ روز طول می‌کشد از دیگر موارد تشخیص افتراق PFAPA قرار دارد. در این بیماران کونژیکتیویت، استوماتیت، آدنوپاتی گردنی و حتی اسهال روی می‌دهد اما دراین‌ها زخم‌های دهانی عمیق‌تر، دردناک و بیش از یک هفته ممکن است طول بکشندوبیماری پری اودنتال شایع تر هستند که در بیمار ما وجود نداشته است(۱۳). همچنین در سندرم نوتروپنی دوره‌ای بیماری‌های شدیدتری مثل پنومونی، اوتیت مدیا، سلولیت و سینوزیت شایع‌اند که در بیمار ما وجود نداشته‌اند. مهمترین فاکتور وجود نوتروپنی در زمان حملات می‌باشد 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 نمی‌شود(۱۴) بنابراین نوتروپنی دوره‌ای برای بیمار ما رد می‌گردد.

تب مدیترانه فامیلیال (FMF) که یکی از تشخیص‌های افتراقی دیگر می‌باشد، بر خلاف PFAPA که دوره‌های منظم دارد در این ها دوره‌ها نامنظم می‌باشند. فقط ۵۰ درصد بیماران سن زیر ۴ سال دارند.

بر خلاف PFAPA در این سندرم درد شکم جزء اولین علامت هاست و بارز نیزمی باشد و همچنین پلوریت و راش جلدی در آنهادیده می‌شود(۱۵). علت بیماری FMF موتاسیون در ژن MEFv است که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد (اتوزوم مغلوب). تب آن ها بین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-19]

www.SID.ir

۳-۱ روز طول می‌کشد و با افزایش واکنش دهنده‌های فاز حاد همراه‌اند. آمیلوئیدوزیس سیستمیک در این ها 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 رسپتورTNF 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 تاچند هفته متفاوت است و همچنین طول مدت تب که در سندرم PFAPA ۴-۲ روز می‌باشد در این ها چند هفته هم ممکن است طول بکشد که با بیمار ما مغایرت دارد. کرامپ عضلات در Traps در زمان حملات تب به طور تیپیک وجود دارد که در بیمار ما نبوده است. همچنین ادم دردناک دور چشم و کونژیکتیویت در این ها است که در FMF و PFAPA دیده نمی‌شوند. برخلاف PFAPA در این ها (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 این ها (۱۴ درصد) عامل اصلی مرگ و میر آنهاست که در 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 مکل- ولس(Mekel-Wells) که دارای ویژگی‌های کهیر، 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 کهیر، 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 مکل- ولس، FMF و Traps نیز توجه داشت.

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-19]

www.SID.ir

Archive of SID

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, Aksentijevich 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. Aksentijevich 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-19]

www.SID.ir

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-19]

www.SID.ir