

معرفی یک مورد نادر از سندروم 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. موردنی که معرفی می‌شود یک سندروم نادر از تب‌های دوره‌ای به نام تب دوره‌ای با استوماتیت آفتی، فارنژیت و آدنیت گردنی (PFAPA) در یک کودک ۳ ساله می‌باشد که با علائم تبیک 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 می‌باشد. پروگنوز خوبی دارد و با گذشت زمان با بهبودی کامل همراه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی : تب‌های دوره‌ای، PFAPA، کورتیکواستروئید

مقدمه

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

تب یک علامت شایع در جمعیت کودکان می‌باشد. شایع‌ترین علت تب حاد در کودکان اوتیت میانی و عفونت‌های تنفسی می‌باشد^(۱،۲). سندرم‌های با تب دوره‌ای با پیچیدگی بیشتری هستند و یک مشکل تشخیصی برای پزشکان می‌باشد. 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 ۱۹۸۷-۸۹ 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 آنژوئی 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

معرفی بیمار

کودک پسر ۳ ساله‌ای است که به علت تب‌های مکرر به کلینیک آذربایجان مراجعه کرده بود. شروع بیماری از ۲۰ ماهگی بوده است و تا آن زمان مشکلی نداشته است. مدت و شدت تب به مدت ۲-۴ روز و بین ۳۸/۵ تا ۴۰ درجه سانتیگراد متفاوت بوده است. فواصل حملات بین ۱۸-۲۲ 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 اگزوودا و زخم‌های کوچک پراکنده در دهان (استوماتیت آفته) دیده شده است. دوبار در زمان حملات تب دچار بزرگی غدد لنفاوی گردندی به اندازه‌های ۱-۱/۵ سانتی‌متر با مختصر تندرنس شده است (آدنیت گردندی) 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 ایکتر فقط به مدت ۲ روز فتوترابی شده است. در زمان معاينه قد ۹۶ 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. پاتوزنر 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 طولانی تر 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 رسپتور فاکتورنکروزیس تومور (Traps) می‌باشند. درمان بیماری اصولاً داروهای ضدتب و کورتیکواستروئید می‌باشدند^(۶-۸). 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	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 آفته
B	لطف آدنیت گردندی
C	فارنژیت
۳	رد نوتروپنی دوره‌ای
۴	عدم وجود کامل علائم بین دوره‌های تب
۵	رشدو تکامل نormal

ولی در PFAPA چنین نمی‌باشد. در آدنوپاتی گردنی شایع است. ولی فارنژیت و زخم‌های دهانی دیده نمی‌شود (در بیمار ما همه علائم فوق وجود داشته است). در بیماری Hips افزایش IgD دیده می‌شود (بالاتر از A/U ۱۰۰) 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 ۳-۵ روز طول می‌کشد از دیگر موارد تشخیص افتراق PFAPA قرار دارد. در این بیماران کوتزیکتیویت، استوماتیت، آدنوپاتی گردنی و حتی اسهال روی می‌دهد اما در این‌ها زخم‌های دهانی عمیقتر، دردناک و بیش از یک هفته ممکن است طول بکشند و بیماری پری اودنتال شایع‌تر هستند که در بیمار ما وجود نداشته است^(۱۳). همچنین در سندروم نوتروپنی دوره‌ای بیماری‌های شدیدتری مثل پنومونی، اویتیت 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 مارد می‌گردد.

تب مدیرانه فامیلیال (FMF) که یکی از تشخیص‌های افتراقی دیگر می‌باشد، بر خلاف PFAPA که دوره‌های منظم دارد در این‌ها دوره‌ها نامنظم می‌باشند. فقط ۵۰ درصد بیماران سن زیر ۴ سال دارند. بر خلاف PFAPA در این سندروم درد شکم جزء اولین علامت‌های است و بارز نیزمی باشد و همچنین پلوریت و راش جلدی در آنها دیده می‌شود^(۱۵). علت بیماری FMF موتاسیون در ژن MEFV است که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد (اتوزوم مغلوب). تب آن‌ها بین

جدول شماره ۲: بررسی‌های پاراکلینیک بیمار معرفی شده

هموگلوبین=۱۱/۶	ESR=۱۴ بدون تب
پلاکت=۳۶۲۰۰	ESR=۶۲ با تب
WBC=۸۰۰۰-۱۱۵۰۰ Diff=normal	
IgA=۱۵۱	IgE=۱۰
IgG=۱۲۱۳	IgM=۱۰۸
CD3=۶۷%	CD4=۴۲
CD8=۲۵	CD19=۱۵
	فاکتور روماتوئید و تست رایت هر دو منفی
	تست کومبیس رایت منفی
	کامل و کشت ادرار منفی
	BUN=۹.۲ Cr=۰.۵
	تیزهای TOXO (IgM=۰/۵, IgG=۱/۷۲) نرمال بوده است

CD=دسته‌های متغیر ESR=میزان رسب گلوبولهای قرمز Ig=ایمونوگلوبولین BUN=نیتروژن اوره خون Cr=کراتینین WBC=گلوبولهای 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 سندروم PFAPA مطرح گردید.

بحث

با توجه به معیارهای تشخیصی گفته شده در جدول شماره ۱، بیمار اغلب این معیارها را داشته است. از تشخیص‌های افتراقی مهم آن سندروم از دیگر (Hips) IgD می‌باشد (موتاسیون در ژن کنترل کننده موالونات کیناز روی کروموزم ۱۲) که یک بیماری اتوزوم مغلوب می‌باشد^(۱۶). Hips در اروپای غربی (به ویژه آلمان و فرانسه) بیشتر است^(۱۷) و فواصل بین تب‌ها در آنها بسیار نامنظم (از یک هفته تا ۲ بار در سال) می‌باشد، در صورتی که PFAPA تمام ملل را در گیر می‌کند و فواصل بین حملات با نظم هر ۳-۵ هفته (همانند بیمار ما) می‌باشد. همچنین عواملی مثل واکسن‌ها، استرس، عفونت و تروما سبب تحریک تشدید Hips می‌گردد.

سندرم PFAPA دیده نمی شود. بیماران Traps نه به کولشیسین (بر خلاف FMF) و نه به کورتیکواستروئید تک دوز (بر خلاف PFAPA) پاسخ نمی دهند بلکه به درمان کورتیکواستروئید سیستمیک ۷-۱۰ روز (طولانی تر) نیاز دارند ولی اتانزپت در دو سوم موارد موثر بوده است (۱۹).

سندرم مکل - ولس (Mekel-Wells) که دارای ویژگی های کهیر، کری پیشروند و آمیلوئیدوزیس می باشد و همچنین آرترازی، درد شکم و ایکتیوزیس نیز در آنها دیده می شود، از تشخیص های افتراقی دیگر سندرم PFAPA است. اما با توجه به عدم وجود کهیر، کاهش شناوبی و درد شکم و ایکتیوزیس این سندرم برای بیمار ما مطرح نمی گردد.

نتیجه گیری

مورد معرفی شده با توجه به خصوصیات بالینی، بررسی های آزمایشگاهی و پاسخ مناسب به کورتیکواستروئید تک دوز سندرم PFAPA را مطرح می کند و باید در تب های دوره ای علاوه بر آن به تشخیص های افتراقی مثل نوتروپنی دوره ای، 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.

۱-۳ روز طول می کشد و با افزایش واکنش دهنده های فاز حاد همراه است. آمیلوئیدوزیس سیستمیک در این ها روی می دهد که باعث مرگ زودرس آنها می شود که در PFAPA دیده نمی شود و درمان FMF کولشیسین می باشد که در سندرم PFAPA اثری ندارد (۱۶).

در نهایت از سندرم های دیگری که باید به فکر آن بود سندرم دوره ای همراه با رسپتور TNF یا Traps می باشد که در گیری سنی بین ۲ هفته تا ۵۳ سال دارد (۱۷). بر خلاف سندرم PFAPA در این ها (Traps) فواصل تب ها نامنظم می باشد که از چند روز تا چند هفته متفاوت است و همچنین طول مدت تب که در سندرم ۲-۴ PFAPA روز می باشد 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 تپیک وجود دارد که در بیمار ما نبوده است. همچنین ادم در دنارک دور چشم و کونزیکتیویت در این ها است که در FMF و PFAPA دیده نمی شوند. برخلاف PFAPA در این ها (Traps) بین حملات نیز واکنش TNF دهنده های فاز حاد افزایش دارند و سطح رسپتور کاهش دارد (۱۸). امکان بررسی آن در کشور وجود نداشته است. آمیلوئیدوزیس سیستمیک در این ها (درصد) عامل اصلی مرگ و میر آنهاست که در

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, Breznik 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.

