

· 经验交流 ·

周期性发热综合征 1 例并文献复习

陈瑜, 张建毅

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 * 武汉 430030)

[中图分类号] R441.3 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2002)05-0417-02

1 病例报告

患儿,男,13岁。因间断发热2年余,再发11 d入院。患儿于2年前无明显诱因出现发热,初为低热 $37.5^{\circ}\text{C} \sim 38.0^{\circ}\text{C}$,偶有高热 40.0°C 。反复发作,发作时多为高热,体温达 $39.5^{\circ}\text{C} \sim 40.5^{\circ}\text{C}$,热峰1~2次/d,可自行退热,持续时间短则1~3 d,长则15~20 d,间歇期从数天至2月不等。每次发热前患儿均有声音嘶哑、咽痛、口腔溃疡、颈淋巴结肿大,高热时有头痛、双膝双肘关节疼痛,有时伴有肌痛、呕吐。热退后如正常儿。病程中患儿精神、食欲、睡眠均正常,生长发育不受影响。起病1年后患儿曾行双侧扁桃体切除术,手术后仍发热8次。

既往史及个人史:患儿3岁前有多次高热惊厥病史。有结核接触史,家族成员无类似病史。

体检:T 38.5°C ,R 20次/min,P 90次/min,BP 100/70 mmHg,身高150 cm,体重36 kg,头围54 cm。营养发育正常。双侧颈部可触及黄豆大小淋巴结,活动、无触痛。咽充血,咽后壁见多量淋巴滤泡增生,舌根舌尖均见一约2 mm×4 mm大小的溃疡,双侧扁桃体已切除。余无异常。

辅助检查:多次血常规检查:WBC $3.11 \sim 7.0 \times 10^9/\text{L}$,N 0.4~0.7,L 0.22~0.49,Hb 110~123 g/L,PLT $109 \sim 192 \times 10^9/\text{L}$,ESR 14~26 mm/h,ALT 36~72 U/L,AST 49~54 U/L,免疫学检查 IgG 13.90~16.90 g/L,处于正常高限,血浆蛋白电泳 γ 球蛋白比例略高,风湿全套 RF 1:80~1:160,其余均正常,乙肝全套多次为 HBsAg,HBcAb,HBsAg 阳性,HBV-DNA 阳性。病毒检查中 EBV-IgG(+) CMV-IgG

(+),肺炎支原体抗体 IgG(+),肥达反应多次为阴性,多次咽拭培养、血、尿、粪培养均为阴性,起病后1年行十二指肠引流胆汁培养出奥斯陆莫拉菌,本次入院后1次胆汁培养分送4瓶为白色假丝酵母菌。心电图、心脏彩超、胸片、头颅CT、两次骨髓细胞学检查均正常。

诊疗经过:患儿每次发作后均在医院给予静脉滴注抗生素,对症治疗。抗生素以青霉素,先锋霉素为主,第1次胆汁培养阳性后,根据药敏给予培福新抗感染2周,停药后患儿体温正常2个月,后发作同前。第2次胆汁培养出真菌,给予斯皮仁诺胶囊治疗1周,症状仍无法控制,后给予西米替丁200 mg,2次/d,静脉点滴2 d无效,改用强的松20 mg,2次/d口服,用药1 d后体温降至正常。

随访:患儿出院后口服强的松40 mg,1次/d,逐渐减量,1个月后至15 mg,1次/d,出现发热1次,自行加量至20 mg,症状控制后继续减量,2个月后停药。服药期间发热两次,停药后每间隔10~15 d发热1次,发作时给予强的松10 mg,1~2次可控制症状。患儿一般情况良好。最后诊断:周期性发热综合征。

2 文献复习

周期性发热综合征(periodic fever-aphthous stomatitis-pharyngitis-cervical adenitis,简称PFAPA)由Marshall GS等^[1]于1987年提出,其临床特征包括周期性发热(periodic fever),口疮性口腔炎(aphthous stomatitis),咽炎(pharyngitis),颈淋巴结炎(cervical adenitis)。1989年,Marshall GS等^[2]将这四大症状的首字

母相连称为 PFAPA。该病起病突然,表现为发作性高热($>39.0^{\circ}\text{C}$)持续 3~6 d,每 3~8 周复发,首次发作大多在 5 岁以内。大多有口腔溃疡的前驱症状,此外,尚有全身不适、疲乏、兴奋易怒、头痛,罕有寒颤、咳嗽、恶心、腹泻、腹痛、皮疹等伴发症状^[3]。该病实验室检查于发作期可见中性粒细胞增多及 ESR 升高(平均 41 mm/h),因此该病的诊断主要依靠临床。Thomas 等^[3]于 1989 年提出一个诊断标准:①5 岁以前开始的周期性发热;②没有上呼吸道感染而出现以下至少一种体征:a.口腔溃疡;b.颈淋巴结炎;c.咽炎;③除外周期性中性粒细胞减少症;④发作间歇期完全无症状;⑤生长发育正常。

除了要排除各种感染性疾病,还要注意与下列疾病相鉴别:①周期性中性粒细胞减少症(cyclic neutropenia)其临床表现与 PFAPA 极为相似。除了这四大症状,还有化脓性感染和继发的皮肤感染。最重要的是存在周期性中性粒细胞减少,周期约为 21~24 d^[4]。②家族性地中海发热(familial mediterranean fever, FMF)系常染色体隐性遗传疾病,其临床特征为发热、浆膜炎、关节痛。但该病好发于中东和西班牙后裔。根据病史、家族史、高度怀疑者可行基因检查^[5]。③高 IgD 综合征(hyper-immunoglobulin D syndrome)其临床特征为周期性发热、皮疹、消化道症状、淋巴结肿大、脾肿大、关节痛或关节炎,关节炎为良性不对称性疼痛性的大关节炎,本病通常在 1 岁以内发作,病人 IgD 水平明显升高 145~5 300 U/ml(正常 ≤ 100 U/ml)^[6]。

本例患儿起病年龄 11 岁,外周血中性粒细胞正常,ESR 轻微增快,两次胆汁培养阳性,第 1 次培养出的奥斯陆莫拉菌系 1 种低致病菌,用敏感抗生素治疗后体温控制 2 个月,但无法用该病(胆系感染)来解释以后的复发及复发后对抗生素治疗无效。第 2 次培养出真菌,结合临床表现和对抗真菌治疗的效果分析有引流管污染的可能,因此根据临床上四大症状及对强的松治疗的反应诊断基本明确。

对本病的治疗有几种推荐方案:口服糖皮质激素对控制症状有显效(有效率 76%)具体用法是强的松每日 1~2 mg/kg,渐减量用 5 d 或在症状发作时单次口服强的松 2 mg/kg,但少数病人使用强的松反而使发作间歇期缩短^[7]。从 1992 年开始有人^[8]提出用西米替丁预防性用药 6~8 月可以阻止症状

复发,大约 29% 病人对此治疗有效^[7],通常在病人对强的松无效或有禁忌症时才使用。行扁桃体切除和/或腺样体切除对部分病人可以使症状完全缓解^[9]。而少数在初期被误诊为 FMF 的病人使用秋水仙碱也有一定疗效^[7]。

因该病因不明,但从临床表现与周期性中性粒细胞减少症相似,都是以周期性发热、咽炎、口腔溃疡、颈淋巴结肿大为特征,而中性粒细胞减少症可能与红细胞生成素前体细胞紊乱或者细胞因子紊乱有关^[10,11],故推测 PFAPA 可能与免疫紊乱有关^[3]。从治疗上看对糖皮质激素反应较好也说明与炎症细胞因子有关,对少数病人进行检测,发现发作时 γ -INF, TNF, IL-6 水平明显升高。

本病有自限性,病程呈良性经过,目前尚无后遗症的报道^[12]。

[参 考 文 献]

- [1] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis [J]. J Pediatr, 1987, 110(1): 43-46.
- [2] Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome [J]. Pediatr Infect Dis J, 1989, 8(9): 658-659.
- [3] Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children [J]. J Pediatr, 1999, 135(1): 15-21.
- [4] Wright DG, Dale DC, Fauci AS, et al. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients [J]. Medicine (Baltimore), 1981, 60(1): 1-13.
- [5] Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium [J]. Cell, 1997, 90(4): 797-807.
- [6] Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants and Children [M]. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989, 319-320.
- [7] Feder HM Jr, Bialecki CA. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis [J]. Ped Infect Dis J, 1989, 8(2): 186-187.
- [8] Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis [J]. Ped Infect Dis J, 1992, 11(4): 318-321.
- [9] Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis [J]. Pediatr Infect Dis J, 1989, 8(2): 119-120.
- [10] Dale DC, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review [J]. Blood Rev, 1988, 2(3): 178-185.
- [11] Engvall P, Andersson B, Björkholm M. Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia [J]. Br J Haematol, 1995, 91(4): 838-845.
- [12] Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome [J]. Curr Opin Pediatr, 2000, 12(3): 253-256.

(本文编辑 吉耕中)