



Обзор

# PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая

Кузнецова М.А.<sup>1</sup> • Зрячкин Н.И.<sup>1</sup> • Царева Ю.А.<sup>1</sup> • Елизарова Т.В.<sup>1</sup> • Захарова Г.Р.<sup>2</sup>

**Кузнецова Марина Анатольевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

✉ 413100, Саратовская область, г. Энгельс, пл. Свободы, 23, Российская Федерация. Тел.: +7 (987) 300 15 12. E-mail: kma1961@yandex.ru

**Зрячкин Николай Иванович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

**Царева Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

**Елизарова Татьяна Викторовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

**Захарова Галина Рустьяновна** – участковый врач-педиатр<sup>2</sup>

В последние десятилетия научный и практический интерес у клиницистов вызывают наследственные аутовоспалительные синдромы/заболевания человека (АВС). Все известные АВС объединяют периодический характер лихорадки и системное воспаление в сочетании с другими клиническими синдромами, отличающимися определенным постоянством. Согласно современным данным, АВС отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, обусловленным генетическим нарушением взаимодействия регуляторов воспаления, и возникают в отсутствие патогена. Многие АВС, манифестируя в детском возрасте, имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Исключение составляет один из наиболее распространенных вариантов АВС у детей – PFAPA-синдром, или синдром Маршалла, так как отличается благоприятным исходом. Термин PFAPA-синдром представляет собой аббревиатуру основных клинических проявлений: периодической лихорадки (periodic fever), афтозного стоматита (aphthous stomatitis), фарингита (pharyngitis) и шейного лимфаденита (adenitis). Учитывая ранний возраст дебюта синдрома, что совпадает со сроками социализации, большие PFAPA могут долгие годы ошибочно наблюдаться в группе часто болеющих детей, подвергаться высокой лекарственной нагрузке. Пусковым механизмом заболевания становится генетически предопределенная дисрегуляция врожденного иммунитета, ассоциированная с избыточной продукцией медиаторов воспаления (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12p70 и др.). При этом у пациентов не определяются признаки аутоиммунной агрессии (аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты). Не установлено специфических биологических маркеров PFAPA-синдрома, поэтому диагностика во многом базируется на знании основных клинических симптомов заболевания, подробно описанных G.S. Marshall (1987), и на оценке

высокой эффективности глюкокортикостероидов. В статье приводится клиническое наблюдение ребенка 4 лет 3 месяцев, который с 1,5 лет страдал атаками PFAPA-синдрома, повторяющимися с постоянной периодичностью каждые 1,5–2 месяца. Первоначально все эпизоды PFAPA расценивались как проявления осложненной формы острой респираторной вирусной инфекции. Общепринятая терапия не имела эффекта. При обследовании родителей был диагностирован хронический тонзиллит у матери; последовала тонзиллэктомия, которая не повлияла на течение заболевания у ребенка. Только в возрасте 4 лет у мальчика был впервые заподозрен, а позже подтвержден синдром Маршалла. С диагностической и лечебной целью был назначен преднизолон в дозе 1,5 мг/кг массы тела, на его фоне быстро нормализовалась температура тела, улучшилось состояние. Осмотр пациента через 6 месяцев подтвердил правильность тактики – отмечено уменьшение эпизодов PFAPA и легкое их течение. **Заключение.** Необходима достаточная осведомленность врачей об АВС и, в частности, PFAPA-синдроме, что будет способствовать своевременной диагностике и правильному лечению.

**Ключевые слова:** наследственные аутовоспалительные заболевания человека, PFAPA-синдром, синдром Маршалла, дети

**Для цитирования:** Кузнецова МА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):184–93. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.

Поступила 18.12.2017;  
принята к публикации 01.03.2018

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 11»; 410010, Саратовская область, г. Саратов, ул. Безымянная, 6, Российская Федерация



**В** последние годы высокий интерес не только у ревматологов, но и у педиатров вызывают наследственные аутовоспалительные заболевания/синдромы (ABC, англ. hereditary autoinflammatory diseases/syndromes – HAIDS), в число которых входят семейная средиземноморская лихорадка (familial Mediterranean fever – FMF), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (cryopyrin associated periodic syndromes – CAPS), семейная ирландская лихорадка (TRAPS-синдром), гипериммуноглобулинемия D (синдром дефицита мевалонат-киназы, англ. hyper-immunoglobulinemia D-syndrome – mevalonate-kinase deficiency-syndrome), циклическая нейтропения (циклический агранулоцитоз или циклический гемопоэз), PFAPA-синдром (синдром Маршалла) и др. [1]. Практическая значимость затронутой проблемы обусловлена сложностью диагностики, с чем в первую очередь сталкиваются врачи-педиатры, поскольку дебют заболеваний приходится на детский возраст. Унитарным клиническим признаком всех этих заболеваний считается циклическая лихорадка в сочетании с системным воспалением. Однако если в основе аутоиммунных заболеваний лежит нарушение аутоотолерантности, проявляющейся самоподдерживающимся иммунным ответом на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены, то при ABC ведущим механизмом выступают генетически детерминированные реакции врожденного иммунитета (дефект белков врожденного иммунитета) [2] и нейтрофильного воспаления, ассоциированного главным образом с гиперпродукцией основного медиатора воспаления – интерлейкина-1 (IL-1) [1, 3].

Накопленный клинический опыт показывает, что большинство ABC имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Исключение составляет PFAPA-синдром, который отличается предсказуемостью циклических лихорадок и благоприятным исходом.

PFAPA-синдром (в англоязычной и отечественной литературе), или синдром Маршалла (во франкоязычной литературе), а также синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита был описан в 1987 г. G.S. Marshall и соавт. [4]. Название синдрома представляет собой аббревиатуру его основных клинических проявлений: periodic fever (периодическая лихорадка), aphthous stomatitis (афтозный стоматит), pharyngitis (фарингит) и adenitis (шейный лимфаденит), классифицируется по МКБ-10 как D89.9 «Нарушение,

вовлекающее иммунный механизм, неуточненное».

## Эпидемиология

PFAPA-синдром считается одним из наиболее распространенных вариантов ABC у детей. При этом указать точную распространенность заболевания в детской популяции не представляется возможным, поскольку в литературе, посвященной ABC, такие сведения не приводятся [1, 2, 5–8]. Имеются отдельные данные по ежегодной заболеваемости детей до 5 лет (2,3 на 10 000 детей) в отдельно взятой стране – Норвегии [7]. Полагают, что PFAPA-синдром встречается чаще, чем диагностируется, так как незнание его клинических признаков исключает своевременную диагностику [3]. В реальной практике такие пациенты могут долгие годы наблюдаться в группе часто болеющих детей и необоснованно подвергаться массивной лекарственной терапии.

Синдром Маршалла относится к панэтническим заболеваниям с небольшими гендерными различиями (считают, что среди заболевших 55–75% составляют мальчики [7, 9]), не имеет сезонности и географической кластеризации. Заболевание обычно начинается в возрасте 2–5 лет и у большинства заболевших самостоятельно прекращается к 10 годам жизни. Норвежской когорте детей свойственно более раннее начало – 11 месяцев жизни [7]. Семейные случаи возможны, но встречаются редко [10, 11].

В 2008 г. впервые этот синдром был диагностирован и у пациентов старше 18 лет. Средний возраст дебюта заболевания у 17 заболевших составил  $25,9 \pm 8,3$  года [12].

## Этиология

Обобщая данные литературы об этиологии синдрома, следует отметить, что сегодня существует больше предположений, чем доказанных фактов, раскрывающих все возможные причины его развития. Секвенирование экзоменов не смогло идентифицировать мутации, которые могли быть связаны с синдромом PFAPA. Моногенные мутации, подчиняющиеся законам Менделя и встречающиеся при других периодических лихорадках (MEFV, TNF1rA, CARD15 и NLRP3), были также исключены при PFAPA [13].

Нет четкой позиции в отношении возможного семейного наследования. Об этом свидетельствует проведенное всестороннее генетическое обследование 68 человек из 14 семей, не установившее какой-либо закономерности наследования [14]. Однако другие исследователи полагают, что

некоторые случаи заболевания семейные, так как 18 из 80 обследованных пробандов имели одно-го и более членов семьи, отвечающих критериям PFAPA [15]. Кроме того, регистрировались случаи, когда родители и сибсы пробандов чаще, чем в контрольной группе, имели рецидивирующие фарингит или афтозный стоматит. Эти исследования указывают на то, что при PFAPA-синдроме возможны фенотипы с неполной пенетрантностью генов.

Сегодня PFAPA-синдром рассматривается как полигенное или мультифакториальное заболевание, при котором модифицирующую роль играют негенетические, возможно, средовые факторы, в частности, инфекция. Имеются доказательства связи синдрома с персистенцией вируса Эпштейна – Барр, латентных вирусов *Herpes simplex* 1-, 2-го типов и цитомегаловируса, *Mycobacterium chelonae*, *Plasmodium*, *Borrelia* и рода бактерий из семейства *Brucellaceae*. Участие инфекции в генезе PFAPA доказывает и то, что тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия у некоторых больных приводила к выздоровлению [16].

Суммируя накопленные факты, можно сделать следующее заключение: этиология синдрома Маршалла до конца не известна, генетический дефект (конкретный мутантный ген) не выявлен. Генотипирование больных с синдромом Маршалла и выявление у них генов-модификаторов, в частности мутации гена *MEFV*, определяет только тяжесть заболевания и длительность афебрильных периодов [17].

## Патогенез

Механизм развития PFAPA-синдрома связан с высоким цитокиновым профилем (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12p70 и др.), обусловленным дисрегуляцией прежде всего врожденного (генетические дефекты в белках иммунной системы) и адаптивного иммунитета. D.L. Kastner и соавт. [2] предположили, что все ABC представляют собой «клинические расстройства, вызванные аномально повышенным воспалением, опосредованным преимущественно клетками и молекулами врожденной иммунной системы у предрасположенных индивидуумов». Мутации гена *MEFV*, которые могут выявляться у больных PFAPA, экспрессируются в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи,

брюшины и в синовиальной оболочке с образованием белка пирин и криопириновой инфлам-масы<sup>1</sup>. Криопирин (цитозольный белок), Nod-подобный рецептор семейства NLRP, – основной компонент одноименного типа инфлам-масы (NLRP3). В нормальных условиях NLRP3 распознает инфекцию и неинфекционные патогены, вызывая защитное для организма воспаление NLRP3 и активацию врожденного иммунного ответа [18]. Воспаление NLRP3 через цикл превращений прокаспазы-1 в каспазу-1, пирин-домен, участвующий в гомотипичных белковых взаимодействиях, в том числе с адаптерным белком апоптоза (ASC), инициирует переход неактивного про-IL-1 $\beta$  в активный IL-1 $\beta$  (основной про-воспалительный цитокин) и обуславливают развитие лихорадки, анорексии, других симптомов, в том числе повреждение и ремоделирование тканей и повышение уровня маркеров системного воспаления [18, 19]. О ведущей роли IL-1 $\beta$  в патогенезе ABC, включая PFAPA, свидетельствует ослабление специфических проявлений ABC блокаторами активности IL-1 $\beta$ , примером тому служит лечение CAPS (периодического синдрома, связанного с криопирином) [18, 20]. Кроме того, имеются данные о нарушении регуляции других провоспалительных белков – ядерного фактора «каппа-би» (NF- $\kappa$ B) [1], фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), IL-6, IL-12, интерферона-гамма (INF- $\gamma$ ), ингибитора миграции макрофагов [3].

Не существует единой точки зрения в отношении роли инфекции при PFAPA-синдроме. В экспериментальных условиях было показано, что активировать каскад повреждений во врожденном иммунитете могут микроорганизмы, которые выступают при ABC и PFAPA-синдроме в качестве триггеров. Кульминацией этих повреждений становится активация Th-1 иммунных реакций (клеток CD4<sup>+</sup>) и привлечение активированных T-лимфоцитов на периферию во время фебрильных эпизодов [21]. Фебрильные приступы сопровождалась лимфопенией, и неясно, было ли это результатом увеличения миелопоэза параллельно с уменьшением лимфопоэза, как при остром воспалении, или результатом возвращения лимфоцитов в лимфатическую ткань, включая шейные лимфоузлы и миндалины [22]. Функция нейтрофилов тоже страдала в результате ускоренного апоптоза, праймирования и повышенного внутриклеточного образования активных радикалов

<sup>1</sup>Инфлам-маса – мультипротеиновый цитоплазматический комплекс, заключенный в макрофагах и нейтрофилах, который играет важную роль в системе врожденного иммунитета, регулируя образование и секрецию провоспалительных цитокинов при контакте клеток хозяина с микроорганизмами или другими неинфекционными агентами.



кислорода (окислительного стресса) во время атак лихорадки [23].

Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома до конца не ясна, но отмечается положительная динамика в частоте атак лихорадки и ранних сроках выздоровления после проведения тонзиллэктомии. Можно предположить: либо миндалины выступают первичными центрами иммунной дисрегуляции, либо микробиота миндалин становится триггером иммунной дисрегуляции у предрасположенных индивидуумов. Во всяком случае, ни одно из проведенных исследований не позволило определить истинный механизм или вероятный триггер аутовоспаления [24–27]. Несмотря на схожий спектр цитокинов при инфекционном воспалении и аутовоспалении, клеточные реакции различны. При инфекции первоначально провоспалительные цитокины инициируют воспаление и активацию иммунитета. При PFAPA, напротив, воспаление происходит от активации врожденного иммунитета.

### Клиника и диагностика

Диагноз PFAPA-синдрома по-прежнему в значительной степени основан на клинических критериях, сформулированных Маршаллом [1].

1. Периодические эпизоды лихорадки дебютируют в возрасте до 5 лет и повторяются с регулярными интервалами в диапазоне от 26 до 30 дней.
2. Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в сочетании с одним из нижеуказанных симптомов:
  - ✓ афтозный стоматит;
  - ✓ шейный лимфаденит;
  - ✓ тонзиллит (фарингит).
3. Положительные лабораторные маркеры острого воспаления:
  - ✓ лейкоцитоз;
  - ✓ увеличенная скорость оседания эритроцитов.
4. Поразительно быстрый ответ на кортикостероиды.
5. Полное отсутствие симптомов заболевания между лихорадками.
6. Нормальные физическое и нервно-психическое развитие ребенка.
7. Выздоровление к подростковому возрасту.

Биохимические показатели воспаления, включая С-реактивный протеин (CRP) и сывороточный амилоид (SAA), значительно увеличиваются во время эпизодов PFAPA. Показатель SAA признан информативным при ABC, так как позволяет оценить остроту воспаления во время приступов ли-

хорадки и в межприступные периоды, эффективность противовоспалительной терапии, а также риск развития амилоидоза. При PFAPA-синдроме показатели CRP и SAA между эпизодами лихорадки остаются нормальными, что отличает PFAPA от FMF, при которой SAA между атаками заболевания всегда повышенный [28]. Группа кальций-связывающих белков (S100A8/A9 и S100A12) считается информативной в остром периоде PFAPA-синдрома [23]. Прокальцитонин, маркер, ассоциированный с инфекцией, неинформативен даже во время фебрильных лихорадок [29].

Имеет место небольшое нарастание концентрации IgG, IgA, IgM при нормальном уровне IgD. Все лабораторные сдвиги быстро нормализуются после окончания приступа.

### Дифференциальный диагноз

PFAPA-синдром следует дифференцировать в первую очередь с FMF, особенно у маленьких детей в регионах с высоким распространением последней, а также с циклическим гемопоэзом, который имеет сходные клинические признаки, с гипериммуноглобулинемией D и другими вариантами ABC. PFAPA-синдром в этой группе заболеваний выгодно отличают предсказуемость атак (родители могут указать точную дату обострения), высокая эффективность кортикостероидов (в течение нескольких часов обрывают лихорадку и по неизвестным причинам уменьшают количество эпизодов PFAPA), сохранение качества жизни между приступами лихорадки и благоприятный исход [1, 3, 30].

### Лечение

Клинический опыт показал, что для снижения высокой температуры тела во время эпизодов PFAPA более эффективны нестероидные противовоспалительные средства, чем парацетамол [30]. Однако самым эффективным способом лечения считается применение глюкокортикостероидов в момент атаки в дозе 1–2 мг/кг (по преднизолону) [1]. Кортикостероиды прерывают эпизод PFAPA с такой высокой эффективностью, что врач может подвергнуть сомнению диагноз, если не увидел положительного результата в течение нескольких часов после их применения [8, 30]. Схема применения глюкокортикостероидов различается в зависимости от страны. Во многих странах мира гормоны используют при каждом пароксизме PFAPA [1, 8, 30], в Швеции, например, – только для профилактики фебрильного эпизода, который может возникнуть во время, неподходящее для ребенка и семьи [31].



Не нашло подтверждения клинической эффективности и целесообразности использование циметидина и колхицина, поскольку указанные лекарства не приводили к разрешению фебрильных атак и не увеличивали интервал между эпизодами заболевания [32].

Основным показанием к проведению адено-тонзиллэктомии или тонзиллэктомии является резистентность больных к терапии глюкокортикоидными препаратами. Принимая во внимание доброкачественное течение и благоприятный исход синдрома практически у всех пациентов, а также взвешивая все риски возможных осложнений от хирургических вмешательств, возможное выздоровление лишь у ограниченного числа прооперированных детей (у 30% детей, подвергшихся тонзиллэктомии, в последующем через месяц или несколько лет отмечались рецидивы заболевания), хирургический метод лечения имеет больше противников, чем сторонников [16, 33, 34].

В качестве экспериментальной терапии рассматривались рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 во время атак PFAPA [21] и витамин D [35]. Однако представленные модели в силу малочисленности групп обследованных требуют серьезной экспертной оценки полученных результатов и дальнейших исследований.

Приводим собственное клиническое наблюдение с целью демонстрации поздней диагностики PFAPA-синдрома.

### Клиническое наблюдение

Мальчик 4 лет 3 месяцев армянской национальности родился от молодых родителей (матери 21 год, отцу – 25 лет), первой желанной беременностью, протекавшей на фоне железодефицитной анемии во II половине, срочных физиологических родов с нормальными показателями физического развития (масса тела 3300 г, длина – 50 см), с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. На грудном вскармливании находился до 8 месяцев, затем был переведен на искусственное вскармливание адаптированной смесью. Прикормы введены вовремя, однако с 8 месяцев до 1 года у ребенка регистрировалась железодефицитная анемия легкой степени, по поводу которой принимал препараты железа (Мальтофер в каплях). Из перенесенных острых инфекционных заболеваний на первом году жизни в истории развития ребенка указаны: острая кишечная инфекция, синдром энтероколита средней степени тяжести в 8 месяцев, ОРВИ (неуточненной этиологии), синдром ринофарингита в 9 месяцев и вирусный обструктивный бронхит в 12 месяцев.

Аллергоанамнез ребенка и семьи не отягощен. По линии отца прослеживалась наследственная

предрасположенность к обменным заболеваниям (мочекаменная и желчекаменная болезни, деформирующий артроз у прародителей), по линии матери – к сосудистой патологии (гипертоническая болезнь у бабушки, варикозное расширение вен нижних конечностей и нейроциркуляторная дистония у бабушки ребенка). Материально-бытовые условия семьи и уход за ребенком были хорошие.

С 1 года 5 месяцев у ребенка регистрировались повторные случаи лихорадки, которые расценивались первоначально как проявления ОРВИ, осложненные тонзиллитом, афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом, с периодичностью 1,5–2 месяца по 7–8 эпизодов в год. Заболевание обычно разрешалось критически на 4–5-й день, независимо от проводимой терапии. Жаропонижающие средства, антибиотики разных групп – амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II и III поколений, а также бактериальные лизаты были неэффективны. С целью исключения пневмонии ребенку неоднократно проводились рентгенологические исследования органов грудной клетки.

С 2,5 лет пациент был взят на диспансерный учет как часто болеющий ребенок. После каждого случая тонзиллита осматривался отоларингологом, проводилась санация небных миндалин 0,01% раствором Мирамистина, 1% раствором Хлорофиллипта, прочими антисептиками. Исследовались мазки из носоглотки и с небных миндалин на флору. В бактериальных посевах клинического материала определялась полиморфная флора в низких титрах – *Staphylococcus haemolyticus* ( $4 \times 10^3$ ), *Staphylococcus aureus* ( $7 \times 10^3$ ), *Staphylococcus saprophyticus* ( $3 \times 10^3$ ), единичные колонии *Streptococcus* spp., бактероидов и *Actinomyces* spp.

В возрасте 3 лет установлен диагноз хронического тонзиллита. С целью исключения семейного персистрирования инфекции обследованы родители. У матери был диагностирован хронический тонзиллит и проведена тонзиллэктомия. Отцу неоднократно проводилась санация носоглотки и небных миндалин. Однако все проведенные мероприятия не повлияли на частоту возникновения эпизодов заболевания, отличающегося постоянством симптомов – лихорадка с ангиной, стоматит и лимфаденит.

В последующем у ребенка на высоте лихорадки стали отмечаться артралгии. Дополнительно был осмотрен ревматологом, исследованы ревматоидный фактор, антистрептолизин-О (АСЛО) сыворотки крови – результат оказался отрицательным. Выполнялись электрокардиография, доплер-эхокардиография, ультразвуковое исследование суставов. Системная патология соединительной ткани, ревматические заболевания были исключены.

Учитывая периодичность симптомов, отсутствие эффекта от общепринятой терапии, ребенок



в очередной эпизод заболевания был направлен участковым педиатром в стационар с предварительным диагнозом «синдром Маршалла».

При осмотре состояние пациента средней тяжести. Показатели физического развития соответствовали возрастной медиане – масса тела 19,6 кг, длина – 98 см. Признаков очевидной острой респираторной инфекции не выявлено. Определялись увеличенные подчелюстные, передние и задние шейные лимфатические узлы плотноэластической консистенции, подвижные, чувствительные при пальпации, размерами от 1 до 3 см. Кожа чистая, горячая на ощупь (аксиллярная температура 39,3 °С). Губы алые, сухие. Наблюдалось обильное слюнотечение. На слизистой оболочке ротовой полости визуализировались белесые афты, яркая гиперемия задней стенки глотки и небных миндалин, увеличенных в размерах до III степени. Носовое дыхание было нарушено за счет гипертрофии носоглоточной миндалины, в последующем подтвержденной передней и задней риноскопией. Со стороны сердца регистрировалась компенсаторная тахикардия до 120 ударов в минуту, при этом тоны были громкие, ритмичные и ясные. При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность в параумбиликальной области, нижние края печени и селезенки не выступали из подреберий. В анализах крови была выявлена умеренная гуморальная активность воспаления – нейтрофильный лейкоцитоз до  $14 \times 10^3/\text{л}$ , с палочкоядерным сдвигом (сегментоядерных нейтрофилов – 70%, палочкоядерных – 8%), скорость оседания эритроцитов – 18 мм/ч, С-реактивный белок – 15 мг/л.

Принимая во внимание данные анамнеза, национальность мальчика, клинические проявления болезни, предварительный диагноз участкового врача-педиатра был подтвержден. С диагностической и лечебной целью пациенту внутримышечно был введен преднизолон из расчета 1,5 мг/кг массы тела, что привело к быстрой (в течение 1 часа) нормализации температуры тела и улучшению состояния. В последующие дни антибактериальное лечение, начатое амбулаторно (цефтриаксон в дозе 50 мг/кг в сутки), было отменено, проводились туалет ротовой полости, обработка афтозных элементов 3% раствором перекиси водорода, преднизолон давался в таблетках в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки 3 дня. К 6-му дню от начала заболевания наступило выздоровление, и мальчик был выписан из стационара с заключительным диагнозом «PFAPA-синдром» с рекомендациями при рецидивах синдрома принимать преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки с учетом суточного ритма коры надпочечников. При контрольном осмотре через 6 месяцев отмечено уменьшение случаев заболевания (всего 1 эпизод), более легкое течение с быстрым выздоровлением, что дает надежду на благоприятный исход заболевания.

## Обсуждение

Больные с PFAPA могут быть причислены к категории «трудных» пациентов. Это обусловлено редкостью данного генетического заболевания и неуставленной частотой встречаемости [1, 2, 5–8]. Симптомы не имеют специфичности и долго имитируют другие заболевания, в частности группу острых респираторных инфекций, тем более что самый высокий показатель заболеваемости ими приходится на ранний возраст и совпадает с началом PFAPA-синдрома [7]. Следует помнить, что патология не исключена и у подростков [12]. Диагноз может быть заподозрен только после того, как будет отмечена четкая периодичность симптомов в диапазоне 26–30 дней [1, 4]. В постановке диагноза могут учитываться данные семейного анамнеза – периодичность отдельных проявлений синдрома у членов семьи, особенно у родных сибсов. Однако высокой специфичности этот признак не имеет [14, 15]. В нашем наблюдении прошло 2,5 года, прежде чем был заподозрен PFAPA-синдром, несмотря на то что периодичность с повторами эпизодов через 1,5–2 месяца характеризовала заболевание уже в конце второго года жизни. Пациенты с подозрением на PFAPA не требуют госпитализации для постановки диагноза, так как диагностика базируется главным образом на клинических симптомах и положительном ответе на системные глюкокортикостероиды [1, 3, 8, 30], но «стероидофобия» у участковых врачей-педиатров повышает уровень госпитализаций. Доступность большого комплекса лабораторных исследований (CRP, прокальцитонина, ревматоидного фактора, АСЛО, SAA, IL-1 и иммунного статуса) на амбулаторном этапе в широкой сети клинко-диагностических лабораторий также позволяет провести дифференциальный диагноз с другими вариантами ABC. Госпитализация оправдана в сложных диагностических случаях. Следует указать, что системные стероиды при PFAPA-синдроме оказывают не только лечебный, но и профилактический эффект, который проявлялся в нашем случае в увеличении интервалов между эпизодами PFAPA (до 6 месяцев) и уменьшении тяжести клинических проявлений.

## Заключение

Данные литературы и представленный случай демонстрируют, что с подобным пациентом хотя бы раз в жизни может встретиться каждый врач-педиатр. Такие больные могут долго ошибочно наблюдаться в группе часто болеющих детей, безуспешно получать многочисленные



курсы антибиотиков и иммуномодуляторов, лечение хронического тонзиллита у отоларинголога, необоснованно подвергаться хирургическому вмешательству. Ограниченные знания практикующих врачей об АВС требуют широкого освещения этой проблемы в научных медицинских изданиях, тем более что использование глюкокортикостероидов может привести к быстрому клиническому эффекту и способствовать благоприятному прогнозу заболевания.

Большой интерес представляют эпидемиологические исследования по распространению РFAPA-синдрома в Российской Федерации, что невозможно без создания государственного регистра. Необходимо продолжить исследования по выявлению доступных для практикующего врача специфических биологических маркеров синдрома Маршалла, которые позволят своевременно поставить диагноз и избежать полипрагмазии и ятрогении. ☞

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа не имела спонсорской поддержки.

## Литература

1. Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия*. 2012;91(5): 120–32.
2. Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
3. Майданник ВГ. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (Синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013;3(3):63–74.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1): 43–6. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
5. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с.
6. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178–84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
7. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr*. 2013;102(2):187–92. doi: 10.1111/apa.12069.
8. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
9. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R, Neven B, Toutou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6): 1125–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
10. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;158(1): 155–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.054.
11. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, Ramos Amador JT. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011;170(12):1563–8. doi: 10.1007/s00431-011-1479-5.
12. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):269–71.
13. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 $\alpha$ , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010;30(5):633–6. doi: 10.1007/s00296-009-1037-x.
14. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, Rivolta C. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:10200. doi: 10.1038/srep10200.
15. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3). pii: e20154572. doi: 10.1542/peds.2015-4572.
16. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub2.
17. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(5):467–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
18. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
19. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621–68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
20. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301–5. doi: 10.1038/ng756.
21. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun HW, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL. 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(17):7148–53. doi: 10.1073/pnas.1103681108.
22. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):302–14. doi: 10.1038/nri3660.
23. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, Foell D, Cabral DA, Fasth A, Berg S, Brown KL, Karlsson A. Increased in-



- tracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2971–83. doi: 10.1002/art.38134.
24. Peridis S, Koudounakis E, Theodoridis A, Stefanaki K, Helmis G, Houlakis M. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(6):472–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.06.005.
25. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, Katra R, Hrusak O, Kabelka Z, Dolezalova P, Kalina T, Fronkova E. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65(1):139–47. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.004.
26. Valenzuela PM, Araya A, Pérez CI, Maul X, Serano C, Beltrán C, Harris PR, Talesnik E. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1743–9. doi: 10.1007/s10067-013-2334-z.
27. Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, Klos J, Kristoffersen EK, Øymar K. Reduced number of CD8<sup>+</sup> cells in tonsillar germinal centres in children with the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Scand J Immunol.* 2015;82(1):76–83. doi: 10.1111/sji.12303.
28. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746–50. doi: 10.1093/rheumatology/kei279.
29. Yüksel S, Ekim M, Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Acar B, Oztuna D, Akar N. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3443–7. doi: 10.1007/s00296-011-2206-2.
30. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Igaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
31. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Benseker SM, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546.
32. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1090–2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00837.x.
33. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(1):138–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.014.
34. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, Ruuskanen O, Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151(3):289–92. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015.
35. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):964–8. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.026.

## References

1. Salugina SO, Kuzmina NN, Fedorov ES. Auto-inflammatory syndromes as a "new" multidisciplinary problem of pediatrics and rheumatology. *Pediatrics.* 2012;91(5):120–32. Russian.
2. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140(6):784–90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
3. Maidanyk VG. Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013;3(3):63–74. Russian.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43–6. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
5. Kuzmina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Auto-inflammatory diseases and syndromes in children: manual for doctors. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p. Russian.
6. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99(2):178–84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
7. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):187–92. doi: 10.1111/apa.12069.
8. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
9. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R, Neven B, Touitou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
10. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;158(1):155–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.054.





11. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, Ramos Amador JT. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* 2011;170(12):1563–8. doi: 10.1007/s00431-011-1479-5.
12. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):269–71.
13. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 $\alpha$ , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010;30(5):633–6. doi: 10.1007/s00296-009-1037-x.
14. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, Rivolta C. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:10200. doi: 10.1038/srep10200.
15. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(3). pii: e20154572. doi: 10.1542/peds.2015-4572.
16. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub2.
17. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):467–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
18. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
19. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621–68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
20. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):301–5. doi: 10.1038/ng756.
21. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun HW, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL. 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(17):7148–53. doi: 10.1073/pnas.1103681108.
22. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):302–14. doi: 10.1038/nri3660.
23. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, Foell D, Cabral DA, Fasth A, Berg S, Brown KL, Karlsson A. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2971–83. doi: 10.1002/art.38134.
24. Peridis S, Koudounakis E, Theodoridis A, Stefanaki K, Helmis G, Houlakis M. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(6):472–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.06.005.
25. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, Katra R, Hrusak O, Kabelka Z, Dolezalova P, Kalina T, Fronkova E. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65(1):139–47. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.004.
26. Valenzuela PM, Araya A, Pérez CI, Maul X, Serano C, Beltrán C, Harris PR, Talesnik E. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1743–9. doi: 10.1007/s10067-013-2334-z.
27. Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, Klos J, Kristoffersen EK, Øymar K. Reduced number of CD8<sup>+</sup> cells in tonsillar germinal centres in children with the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Scand J Immunol.* 2015;82(1):76–83. doi: 10.1111/sji.12303.
28. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746–50. doi: 10.1093/rheumatology/kei279.
29. Yüksel S, Ekim M, Özçakar ZB, Yaçınkaya F, Acar B, Oztuna D, Akar N. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3443–7. doi: 10.1007/s00296-011-2206-2.
30. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Toubouti I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Igaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
31. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Gateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Benseler SM, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546.
32. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1090–2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00837.x.
33. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(1):138–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.014.
34. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, Ruuskanen O, Uhari M. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007;151(3):289–92. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015.
35. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):964–8. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.026.



# The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description

M.A. Kuznetsova<sup>1</sup> • N.I. Zryachkin<sup>1</sup> • Yu.A. Tsareva<sup>1</sup> • T.V. Elizarova<sup>1</sup> • G.R. Zakharova<sup>2</sup>

In the last decades, hereditary autoinflammatory diseases/syndromes (HAIDS) are in the focus of research and practical interests of clinicians. Common characteristics of all known HAIDS include periodic fever and systemic inflammation in combination with other clinical syndromes of certain persistence. According to current understanding, HAIDS are considered the primary immunodeficiency states, related to genetic disruption of the interplay between inflammation regulators that arise in the absence of any pathogen. Many HAIDS manifesting at childhood are associated with severe natural course and serious prognosis. An exception from this is one of the most prevalent HAIDS in children, the PFAPA syndrome, which has a favorable outcome. The term “PFAPA syndrome” is an acronym of the main clinical manifestations, such as Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis. Given the early age of its manifestation, coinciding with the time of a child's socialization, PFAPA patients can be mistakenly follow-up within the group of “frequently sick children” for many years, with high medication load. The disease is triggered by genetically determined dysregulation of congenital immunity associated with excessive production of inflammation mediators (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12p70, etc.), with no signs of autoimmunity (autoantibodies, autoreactive T-lymphocytes). There are no specific biological markers for the PFAPA syndrome, therefore, the diagnosis is largely based on the knowledge of the main clinical symptoms of the disease, described in detail by G.S. Marshall (1987), and on the high efficacy of glucocorticosteroids.

The authors present a clinical case of a 4 year and 3 month's child who suffered from repeated attacks of PFAPA-syndrome from the age of 1.5 years that recurred at a constant rate every 1.5 to 2 months. Initially, all PFAPA episodes were interpreted as manifestations of a complicated acute respiratory viral infection. Conventional therapy was ineffective. Medical examination of the parents showed chronic tonsillitis in the mother; her subsequent tonsillectomy had no effect on the course of the disease in the child. Only by the age of four, the diagnosis of the Marshall syndrome was first suspected and then confirmed. With a diagnostic and therapeutic purpose, prednisolone was administered at a dose of 1.5 mg/kg body weight with prompt normalization of the body temperature and improvement of the patients' general condition. Assessment performed at 6 months after this confirmed the adequacy of the treatment strategy, while the frequency of PFAPA episodes reduced and they became mild. **Conclusion:** It is necessary to increase doctors' awareness of HAIDS and of PFAPA syndrome in particular, that would ensure timely diagnosis and proper treatment.

**Key words:** hereditary autoinflammatory disease, PFAPA-syndrome, Marshall syndrome, children

**For citation:** Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YuA, Elizarova TV, Zakharova GR. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(2):184–93. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.

Received 18 December 2017; accepted 1 March 2018

**Marina A. Kuznetsova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education<sup>1</sup>  
✉ 23 Svobody ploshchad', Engels, Saratovskaya oblast', 413100, Russian Federation.  
Tel.: +7 (987) 300 15 12. E-mail: kma1961@yandex.ru

**Nikolay I. Zryachkin** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education<sup>1</sup>

**Yulia A. Tsareva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education<sup>1</sup>

**Tatiana V. Elizarova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute of Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education<sup>1</sup>

**Galina R. Zakharova** – MD, District Pediatrician<sup>2</sup>

## Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

<sup>2</sup> Saratov City Polyclinic No 11; 6 Bezymyannaya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410010, Russian Federation