

© Андрейчин Ю.М., Хоружий І.В., Процишин К.Д., 2022
 УДК 616.92/93-056.7-053.2
 DOI 10.11603/1681-2727.2022.3.13487

Ю.М. Андрейчин¹, І.В. Хоружий², К.Д. Процишин²

СИНДРОМ PFAPA

¹Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,

²ТОВ Медичний центр «ЛОРИМЕД»

Як свідчать дані літератури, синдром PFAPA – періодична гарячка з тонзилофарингітом, афтозним стоматитом і шийним лімфаденітом – вперше описали вчені G.S. Marshall et al. у 1987 р. Цей синдром є поширеним автозапальним розладом у дітей, але трапляється і в дорослих, у багатьох частинах світу. Його етіологія і патогенез ще не з'ясовані. Триває пошук і удосконалення діагностичних критеріїв.

На сьогодні використовують стандартизовані схеми лікування хворих: 1) нестероїдні протизапальні препарати, 2) ГКС-абортивна терапія, 3) колхіцин або циметидин – профілактична терапія, 4) тонзилектомія – хірургічний метод. Однак трапляються рецидиви захворювання.

Ключові слова: синдром PFAPA, періодична гарячка, тонзилофарингіт, афтозний стоматит, шийний лімфаденіт, способи лікування.

Синдром PFAPA (Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) – періодичну гарячку з лімфаденітом, тонзилофарингітом та афтозним стоматитом – вперше описали G.S. Marshall et al. у 1987 р. Автори навели спільні симптоми у пацієнтів (раптове підвищення температури тіла, озноб, біль у голові, афтозний стоматит, шийний лімфаденіт), які виникали через кожні 4-6 тиж протягом кількох років, з тривалістю одного епізоду 3-5 діб. Незначний лейкоцитоз і підвищення ШОЕ були єдиними лабораторними відхиленнями крові, спільними для цих хворих під час нападу гарячки. Для усунення симптомів використано преднізолон, що показав відмінні результати [1]. Поширення та етіологія синдрому залишаються невідомими. За даними скандинавського дослідження [2], захворюваність становить 2,3 на 10 000 дітей.

Триває пошук і удосконалення діагностичних критеріїв синдрому PFAPA. Згідно з наведеною інформацією [1], синдром PFAPA поширений серед дітей в багатьох частинах світу. Зазвичай він починається у віці до 5 років. Епізоди повторюються часто з вражаючою регулярністю. У хворих виявляють запальні зміни крові, збільшення рівня С-реактивного білка і сироваткового

амілоїду А, іноді можуть з'являтися біль у животі, нудота та міалгії. Між епізодами гарячки пацієнт, як правило, відчувається здоровим, його ріст і розвиток відповідають віковій нормі. Обізнаність лікарів із синдромом PFAPA є ключовим для надання пацієнту адекватного лікування та уникнення помилкової діагностики [3].

Подібні клінічні ознаки спостерігались і в дорослих пацієнтів віком після 16 років. Автори [4] навели набір клінічних діагностичних критеріїв для синдрому PFAPA у дорослих: повторна гарячка, еритемний фарингіт та/або шийний лімфаденіт, підвищення рівня маркерів запалення (ШОЕ, лейкоцитоз, С-реактивний білок) під час нападів, інтервали між епізодами без симптомів. У дослідження включили 74 дорослих (від 16 до 26 років) із діагнозом «Синдром PFAPA» (відповідно до педіатричних діагностичних критеріїв, які використовувалися на той момент), і 62 пацієнтів з гарячкою невідомої етіології [4]. Варто зазначити, що афтозний стоматит не внесено до діагностичних критеріїв для дорослих пацієнтів.

Водночас із європейськими вченими над удосконаленням діагностичних критеріїв синдрому PFAPA працювали і японські дослідники. У серпні 2019 р. було опубліковано результати багатоцентрового дослідження, в якому взяло участь 257 пацієнтів із PFAPA. Дослідження тривали з квітня 2000 по квітень 2018-го. Було виявлено підвищені рівні інтерферону-γ в сироватці крові і помітну експресію СВ64 на нейтрофілах під час загострень. Також рівень імуноглобуліну В у сироватці крові був високим у 72 із 199 обстежених пацієнтів. Відносно тактики лікування, то пероральний глюкокортикоїд був надзвичайно ефективним у всіх хворих, а циметидин – у 51,6 % [5]. Отже, японські вчені поглибили лабораторну діагностику цього синдрому та виявили нові критерії.

Підходи до лікування синдрому PFAPA поділяють на консервативні та хірургічні.

У квітні 2020 р. було опубліковано найновіші консенсусні плани лікування періодичної гарячки PFAPA. Над ними працював Альянс досліджень дитячого артрити та ревматології (CARRA) робочої групи PFAPA, яка складалася з дитячих ревматологів, інфекціоністів, алерго-

логів/імунологів та отоларингологів. Було здійснено обширний огляд літератури, а потім опитування практичних лікарів для оцінки їх досвіду. Робота тривала 4 роки, з 2014-го по 2018-ий. Автори розробили стандартизовані схеми лікування хворих із синдромом PFAPA. Увазі спільноти лікарів було представлено 4 методи лікування: 1) нестероїдні протизапальні препарати, 2) ГКС-абортивна терапія, 3) колхіцин або циметидин – профілактична терапія, 4) тонзилектомія – хірургічний метод [6].

Нашу увагу привернула одна українська публікація, в якій наведено дані про радикальне лікування пацієнтів із періодичною гарячкою PFAPA. Тонзилектомію було виконано 216 дітям із рецидивним тонзилітом. Серед них лише 6 пацієнтів (3,3 %) мали синдром PFAPA. Діагностування останнього було здійснено за допомогою заздалегідь розробленої анкети та критеріїв Thomas (критерії 1999 р.) [7]. Повне зникнення фебрильних епізодів через рік після операції зазначено в п'яти випадках PFAPA-синдрому. В однієї дитини збереглися епізоди фебрильної температури, але інтервал між епізодами зріс з 26 до 90 діб. Число випадків інфекцій верхніх дихальних шляхів в цій групі зменшилося з 9,5 до 0,7; курсів антибактерійної терапії – з 10,3 до 1,4; кількість днів, протягом яких дитина не відвідувала школу/садочок через захворювання горла – з 68,4 до 14,8 [7]. Авторка дійшла висновку, що тонзилектомія виявилася ефективним методом лікування дітей із синдромом PFAPA.

У 2014 р. вийшла стаття у журналі *Clinical Immunology*, у якій було описано клінічну та генетичну характеристику випадків PFAPA в одному з медичних центрів Японії. У дослідженні брали участь 9 пацієнтів (середній вік 26 років 8 місяців, 6 чоловіків і 3 жінки) з автозапальними розладами. Встановлено збільшення рівнів лейкоцитів і С-реактивного білка в крові під час фази гарячки. Рівні TNF- α та IL-18 у сироватці крові були підвищені протягом періодів без нападу гарячки та під час нападу, порівняно з контролем. Рівень інших цитокінів (IL-1 β , IL-1 га, IL-6 та sTNFR1) підвищувався лише під час фази нападу. Застосований у 8 хворих пероральний преднізолон швидко усунув гарячку. Тонзилектомія, яка була виконана у п'яти пацієнтів, у чотирьох призвела до припинення епізодів гарячки. В одному випадку з повторюваними нападами гарячки після тонзилектомії спостерігалася збільшення рівня моноцитів та IL-1 β . Автори дійшли висновку, що японські пацієнти із синдромом PFAPA можуть мати порушення регуляції цитокінів внаслідок експресії генів, пов'язаних з автозапальними розладами [8].

Обстеження 15 хворих у медичному центрі Японії свідчать про те, що у них порушена продукція моноци-

тами IL-1 β [9]. Про це дещо раніше (у 2006 р.) написали американські імунологи [10]. Вони визначали сироваткові та внутрішньоклітинні рівні цитокінів у 8 пацієнтів (середній вік 8 років) протягом періоду без симптомів, у перші 6-12 год та через 18-24 год після підвищення температури тіла. Автори прийшли до висновку про збільшення числа прозапальних медіаторів, навіть між нападами гарячки, що свідчить про порушення регуляції імунної відповіді при синдромі PFAPA з постійною активацією прозапальних цитокінів і зниженою протизапальною відповіддю. Автори дійшли висновку, що цитокіновий профіль при синдромі PFAPA свідчить про тривале запалення та знижену протизапальну відповідь [10].

Одним із найновіших досліджень патогенезу синдрому періодичної гарячки є робота тегеранських учених, які проаналізували геном хворих з періодичною гарячкою і виявили полігенний розлад і внутрішньоклітинні білки інфламмасоми, які є компонентами вродженого імунітету та активують інтерлейкін-1b (IL-1b) та IL-18, через що і беруть участь у патогенезі PFAPA [11].

В одній з публікацій наведено комплексний пошук літератури про синдром PFAPA через Кокрейнівську бібліотеку, бази даних Scopus і MEDLINE/PubMed і проаналізовано отримані дані. Зроблено висновок, що найбільш релевантною гіпотезою для патогенезу є те, що нерегульована імунна система в генетично схильної людини реагує на ще невідомий тригер у надмірний спосіб. Аналіз родоводу хворих свідчить про генетичне походження гарячки з автосомно-домінантним типом успадкування. Для лікування одноразова доза кортикостероїдів під час нападів і тонзилектомія залишаються найефективнішими методами, тоді як колхіцин є перспективним варіантом для зменшення частоти нападів. У синдромі PFAPA залишаються невирішеними такі питання, як точний етіопатогенез і генетична основа, чому запалення обмежується лімфоїдною тканиною ротоглотки, причини часової регулярності нападів і самообмеження перебігу захворювання [12].

Описано рецидив синдрому PFAPA у хлопця 17 років після тонзилектомії з приводу цього синдрому. У нього спостерігалася ремісія протягом 3 років після оперативного втручання, а пізніше було виявлено мутацію гена MEFV (*Familial Mediterranean Fever Gene*), коли хвороба рецидивувала. Він добре відповів на лікування колхіцином під час рецидиву. Автори припускають, що факт рецидиву хвороби після тонзилектомії суперечить гіпотезі про те, що тригер або імунна дисрегуляція в патогенезі PFAPA знаходяться в мигдаликах [13].

У найновішій статті про ефективність тонзилектомії, датованій 18 вересня 2022 р., було проаналізовано історії хвороби 266 пацієнтів із синдромом PFAPA після тонзилектомії. За допомогою телефонного інтерв'ю та

інших методів було зафіксовано та проаналізовано передопераційну та післяопераційну кількість і тяжкість нападів й загальну задоволеність операцією. Зроблено висновок, що тонзилектомія є ефективним довгостроковим методом лікування синдрому PFAPA з показником успішності 83,27 % [14].

Наводимо власне клінічне спостереження.

У медичний центр звернулася мати з хлопчиком В., 4 років, зі скаргами на підвищену температуру тіла до фебрильних цифр (38-39 °С), одноразову блювоту; позитивного результату від жарознижувальної терапії не було. Захворювання почалось 2 дні тому. Дитину турбували загальна слабкість і незначний біль у горлі, без утруднення ковтання. Захворювання почалося раптово з підвищення температури та нездужання. Зі слів матері, попередній епізод з ідентичними скаргами був місяць тому. Тоді дитина перебувала на відпочинку і потрапила до місцевого лікаря, який діагностував гострий тонзиліт й призначив антибіотикотерапію (амоксиклав), яка несуттєво вплинула на перебіг захворювання, симптоми зникли за 5-6 діб. Також отримав німесил по ½ пакетика з жарознижувальною та протизапальною метою, на фоні якого температура у дитини знижувалась до норми на 5-6 год.

Об'єктивно: хлопчик достатнього живлення, фізичний розвиток середній гармонійний, нервово-психічний розвиток відповідає віку, маса тіла 16 кг, зріст 109 см. Загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 38,8 °С. Шкіра гаряча на дотик, блідо-рожева, звичайної вологості, кінцівки холодні, видимі слизові оболонки рожеві, зниженої вологості. Задня стінка глотки гіперемована, пухка, мигдалики збільшені, з білим нальотом, язик також із густим нальотом при корені, є відбитки зубів. Дихання носом вільне. Підщелепні лімфовузли збільшені до 2 см, рухомі, дещо болючі. Аускультативно дихання везикулярне, 35/хв. Серцебиття ритмічне, тахікардія, 142/хв. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Нижній край печінки на 2 см нижче реберної дуги, гострий. Селезінка не збільшена. Випорожнення не порушені.

Напередодні візиту: загальний аналіз крові з підрахунком формули та аналіз сечі – без відхилень від норми. УЗД лімфовузлів – ехо-ознаки підщелепної лімфаденопатії; УЗД органів черевної порожнини – без патологічних змін. Стрептотест у день огляду педіатром – негативний. Аналіз крові на СРБ – удвічі більше норми (11 ммоль/л), ревматоїдний фактор та антистрептолізин в нормі.

Враховуючи дані обстежень, діагностовано періодичну гарячку, тобто синдром PFAPA. Призначено симптоматичну терапію та свічку ректодельту (у перерахунку на преднізолон – 2 мг/кг) одноразово. Як наслідок – симптоми зникли. У період ремісії дитина була проконсультована дитячим оториноларингологом: слизова оболонка задньої стінки глотки рожева, мигдалики гіпертрофовані, без нальотів, язик чистий. Призначено курс фізіотерапевтичних процедур – тубус-кварц зіву № 5. Проте через 21 день після попереднього епізоду гарячка повторилась, хлопчика турбували скарги на біль у горлі, підвищення температури тіла до фебрильних цифр, загальне нездужання. Виявлено гіперемію задньої стінки глотки, нальоти на мигдаликах, шийну лімфаденопатію. Було введено ректодельт у тій же дозі, стан суттєво покращився, дитина одужала. І знову епізод гарячки з ідентичними симптомами повторився через 20 діб, до вищевказаних скарг доєднались афтозний стоматит, нежить, утруднене носове дихання. Проте цього разу стан покращився без використання глюкокортикостероїдів, а лише завдяки нестероїдному протизапальному препарату ібупрофену.

Таким чином, синдром PFAPA виявлено в дітей і рідше в дорослих у різних країнах. Він проявляється періодичним гарячковим станом з явищами стоматиту, тонзилофарингіту і шийного лімфаденіту та добре піддається лікуванню преднізолоном й нестероїдними протизапальними засобами. Однак етіологія і патогенез цього захворювання потребує поглибленого дослідження.

Література

1. Marshall, G. S., Edwards, K. M., Butler, J., Lawton A. R. (1987). Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J. Pediatr*, 110 (1), 43-46.
2. Forsvoll, J., Kristoffersen, E. K., Oymar, K. (2013). Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *J. Acta Paediatr*, 102, 187-192.
3. Rydenman, K., Berg, S., Karlsson-Bengtsson, A., Fasth, A., Wekell, P. (2019). PFAPA syndrome – An important differential diagnosis in children with recurrent fever. *J. Lakartidningen*, 116. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661147/>
4. Cantarini, L., Vitale, A., Sicignano, L. L., Emmi, G., Verrecchia, E., Patisso, I., ... & Manna, R. (2017). Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Frontiers in Immunology*, 8, 1018.

5. Takeuchi, Y., Shigemura, T., Kobayashi, N., Nagumo, H., Furumoto, M., Ogasawara, K., ... & Agematsu, K. (2019). Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22 (8), 1489-1497.
6. Amariljo, G., Rothman, D., Manthiram, K., Edwards, K. M., Li, S. C., Marshall, G. S., ... & Lapidus, S. (2020). Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatric Rheumatology*, 18(1), 1-7.
7. Levytska, S. A. (2017). PFAPA syndrome in children: remove or keep tonsils? *Neonatology, surgery and perinatal medicine*, 7, 2(24). <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260>. VII.2.24.2017.5
8. Kubota, K., Ohnishi, H., Teramoto, T., Kawamoto, N., Kasahara, K., Ohara, O., & Kondo, N. (2014). Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan. *Journal of clinical immunology*, 34(5), 584-593.
9. Kolly, L., Busso, N., von Scheven-Gete, A., Bagnoud, N., Moix, I., Holzinger, D., ... & Hofer, M. (2013). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated

monocyte IL-1 β production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(6), 1635-1643.

10. Stojanov, S., Hoffmann, F., Kéry, A., Renner, E. D., Hartl, D., Lohse, P., ... & Belohradsky, B. H. (2006). Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *European Cytokine Network*, 17 (2), 90-97.

11. Asna Ashari, K., Rezaei, N. (2021). PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome: an overview of genetic background. *J. Clin. Rheumatol.*, 40 (11), 4437-4444.

12. Batu E. D. (2019). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *J. Rheumatol. Int.*, 39 (6), 957-970.

13. Batu, E. D., Batu, H. B. (2019). Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *J. Rheumatol. Int.*, 39 (6), 1099-1105.

14. Gozen, E. D., Yildiz, M., Kara, S., Tevetoglu, F., Haslak, F., Adrovic, A., ... & Kasapcopur, O. (2022). Long-term efficacy of tonsillectomy/adenotonsillectomy in patients with periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis syndrome with special emphasis on co-existence of familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116090/>

PFAPA SYNDROME

Yu.M. Andreichyn¹, I.V. Khoruzhyi², K.D. Protsyshyn²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,

²LC Medical center «LORIMED»

SUMMARY. According to the data of the literature, PFAPA syndrome – periodic fever with tonsillopharyngitis, aphthous stomatitis and cervical lymphadenopathy – was first described by scientists G.S. Marshall et al. in 1987. This syndrome is a common autoinflammatory diseases in children but also occurs in adults in many parts of the world. Its etiology and pathogenesis have not yet been clarified. The search and improvement of diagnostic criteria is ongoing. Today, standardized treatment regimens for patients are needed: 1) nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 2) abortive therapy during episodes with glucocorticoids, 3) prophylactic therapy with cimetidine or colchicine, 4) surgical therapy with tonsillectomy. However, relapses of the disease occur.

Key words: PFAPA syndrome; periodic fever; tonsillopharyngitis; aphthous stomatitis; cervical lymphadenopathy; methods of treatment.

Відомості про авторів:

Андрейчин Юрій Михайлович – д. мед. н., професор кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохі-

рургії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: yuraandr@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7789-4466

Хоружий Ігор Володимирович – канд. мед. наук, лікар оториноларинголог МЦ «ЛОРИМЕД»; e-mail: lorimed.doctor@gmail.com

Процишин Катерина Дмитрівна – лікар педіатр МЦ «ЛОРИМЕД»; e-mail: kathezhyzna@ukr.net

Information about the authors:

Andreichyn Yu. M. – MD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Ophthalmology and Neurosurgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: yuraandr@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7789-4466

Khoruzhyi I. V. – PhD, doctor of otolaryngology at the Medical Center “LORIMED”; e-mail: lorimed.doctor@gmail.com

Protsyshyn K. D. – pediatrician at the medical center “LORIMED”; e-mail: kathezhyzna@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.08.2022 р.