

# Синдром Маршалла

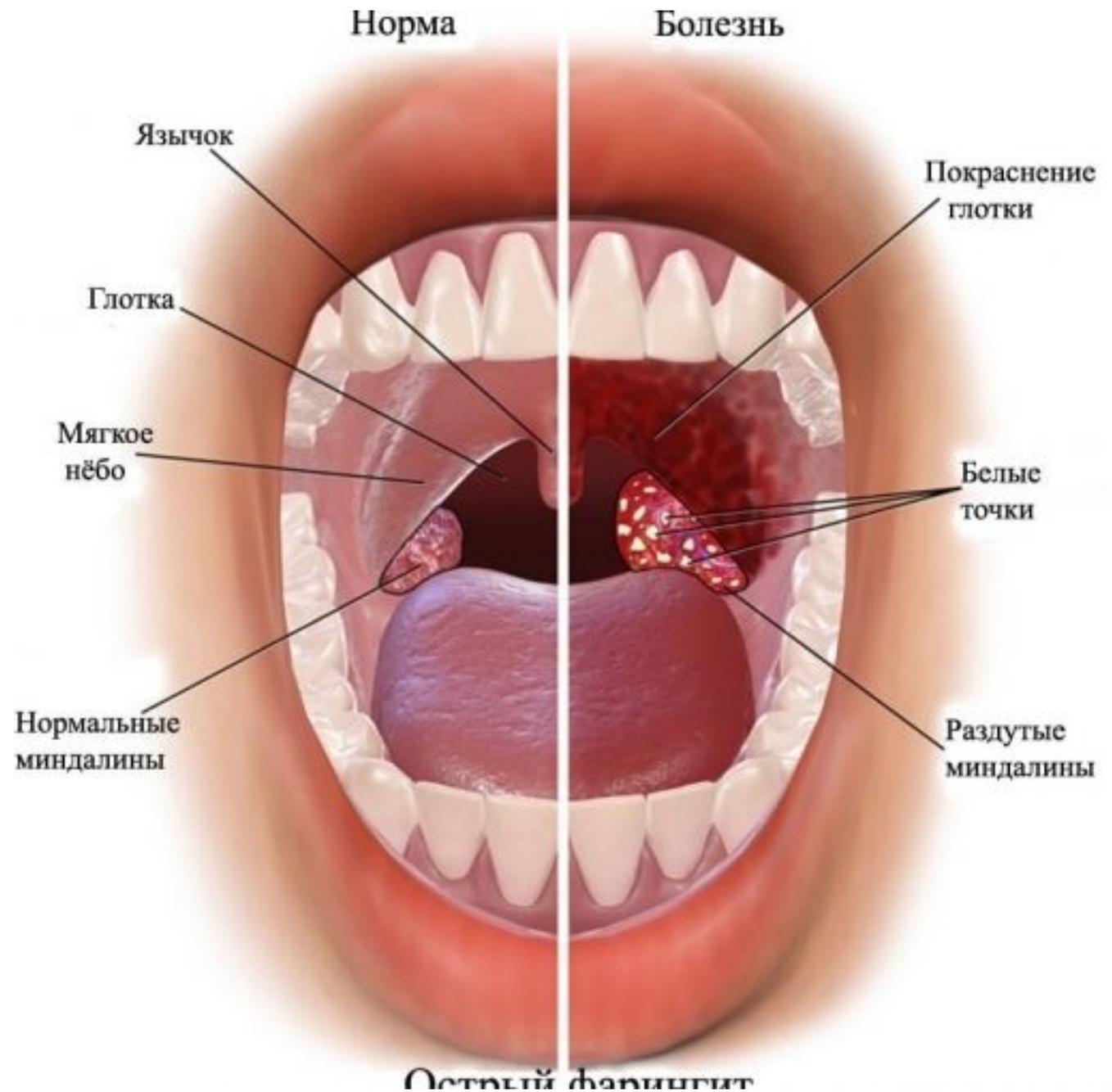
# Терминология

1. периодическая лихорадка  
(periodic fever)  
температура выше 38, до 42 по Цельсию.
2. афтозный стоматит  
(aphthous stomatitis)  
язвы на слизистой оболочке полости рта.



# Терминология

3. фарингит (pharyngitis)  
воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки.
4. цервикальный аденит (cervical adenopathy)  
воспалению лимфатических узлов, расположенных в области шеи.



# История

Первое описание и обособление от циклической нейропении произошло в January 1987:

«Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis

Marshall, Gary S. et al.

The Journal of Pediatrics , Volume 110 , Issue 1 , 43 – 46»

Авторы указывали на следующие признаки:

«Приступы, характеризующиеся внезапным появлением лихорадки, недомогания, озноба, афтозного стоматита, фарингита, головной боли и чувствительной аденопатии шейки матки, происходят с интервалами в 4-6 недель в течение нескольких лет. Эти эпизоды болезни проходят самопроизвольно через 4-5 дней. Легкий лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов во время приступов являются единственными лабораторными нарушениями.

Пострадавшие дети растут нормально, не являются необычно восприимчивыми к инфекции и не имеют долгосрочных последствий. Приступы могут быть прерваны короткими курсами преднизона, но они не реагируют на нестероидные противовоспалительные средства.»



## Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis

**A syndrome of periodic fever that resembles human cyclic neutropenia in its clinical presentation has been identified in 12 children observed at two major referral centers. Attacks characterized by abrupt onset of fever, malaise, chills, aphthous stomatitis, pharyngitis, headache, and tender cervical adenopathy occur at 4- to 6-week intervals over periods of years. These episodes of illness resolve spontaneously in 4 to 5 days. Mild leukocytosis and elevation of the erythrocyte sedimentation rate during attacks are the only laboratory abnormalities. Affected children grow normally, are not unusually susceptible to infection, and exhibit no long-term sequelae. Attacks may be aborted by short courses of prednisone but do not respond to nonsteroidal anti-inflammatory agents. This syndrome is sporadic and appears to be much more common than cyclic neutropenia. (J PEDIATR 1987;110:43-6)**

Gary S. Marshall, M.D., Kathryn M. Edwards, M.D., Joseph Butler, M.D., and Alexander R. Lawton, M.D.

From the Department of Pediatrics, Divisions of Immunology and Infectious Diseases, Vanderbilt University Hospital, Nashville, and the Department of Pediatrics, Division of Cellular Immunobiology, The University of Alabama at Birmingham

In the late 1940s, Reimann<sup>1-3</sup> proposed the term "periodic disease" to encompass a heterogeneous group of disorders of unknown cause, characterized by uniform limited periods of illness that recur regularly for many years in otherwise healthy individuals. Since then, several periodic syndromes have emerged as distinct entities with well-defined clinical and laboratory features; among these are familial Mediterranean fever,<sup>4,6</sup> hereditary angioedema,<sup>7</sup> familial periodic paralysis,<sup>8</sup> and human cyclic neutropenia.<sup>9,10</sup> Other periodic syndromes, such as Behçet disease,<sup>11-13</sup> are less well defined in terms of pathologic correlates. Reimann<sup>14</sup> more recently proposed that periodic fever is a distinct heritable clinical entity, although he recognizes considerable overlap with other periodic disorders. Specific associations with periodic fever syndromes have been proposed, including elevated unconjugated plasma etiocholanolone<sup>15-17</sup> and hyperimmunoglobulinemia D.<sup>18,19</sup> Finally, some periodic

disorders remain poorly characterized, such as the "periodic syndrome" of cyclic vomiting, abdominal pain, fever, and somatic complaints in childhood.<sup>20-22</sup>

We describe 12 children who have a syndrome of periodic fever associated with symptoms that are strikingly similar to those seen during neutropenic episodes in cyclic neutropenia but in whom this disease has been ruled out by careful serial peripheral blood neutrophil counts. All of these children are asymptomatic between febrile episodes,

ANA Antinuclear antibody
--------------------------

have had normal growth and development, and have remained in good general health. Extensive investigation has failed to discern other known causes of periodic fever. We believe that this syndrome represents a previously undescribed, distinct clinical entity.

**METHODS AND RESULTS**

Submitted for publication June 2, 1986; accepted Aug 12,

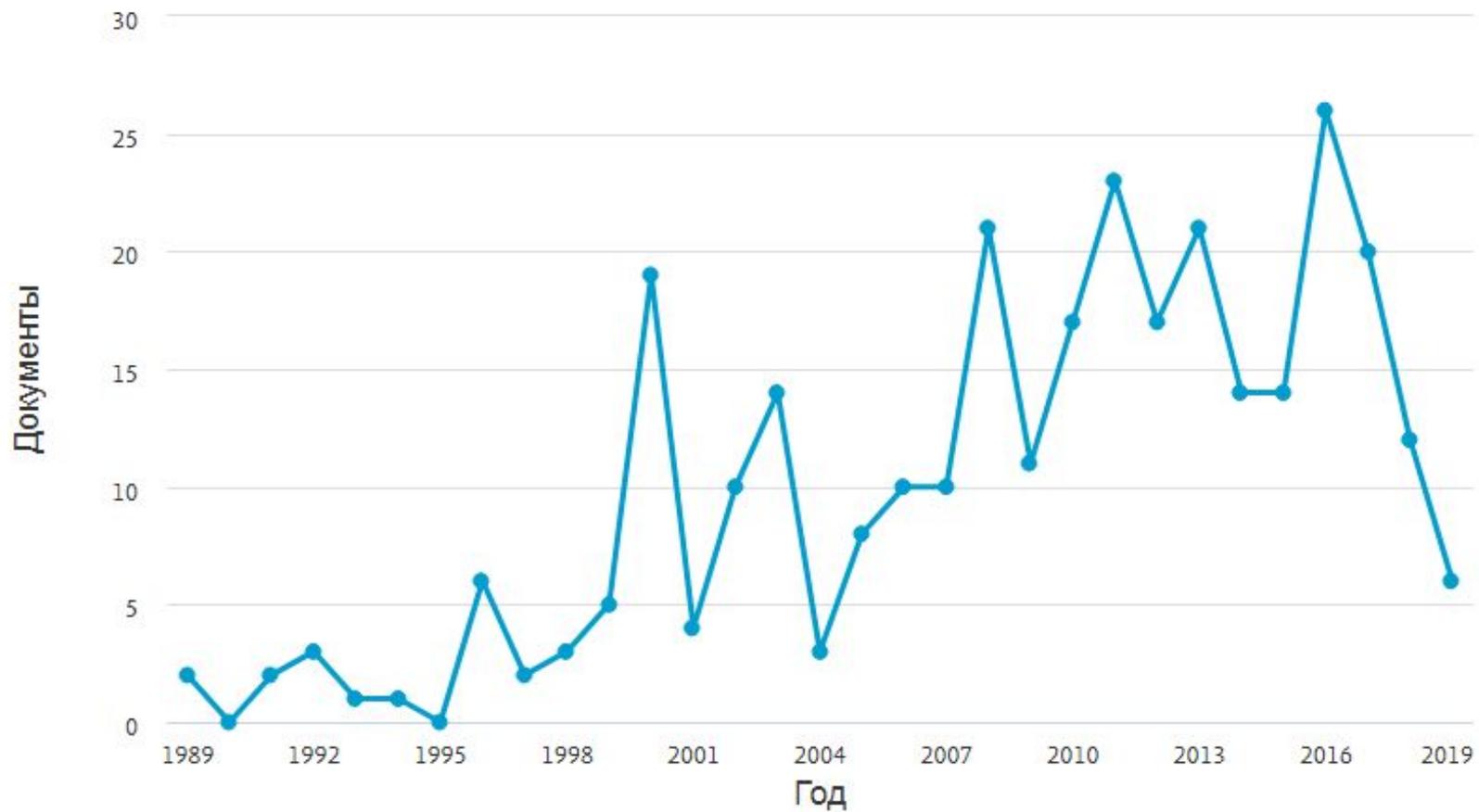
Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis  
Marshall, Gary S. et al.  
The Journal of Pediatrics, Volume 110, Issue 1, 43 – 46

Год ↓

Документы ↑

2019	6
2018	12
2017	20
2016	26
2015	14
2014	14
2013	21
2012	17
2011	23
2010	17

### Документы по годам



Quantity = 21

# Клинические черты

PFAPA представляет собой сложное ауто-воспалительное заболевание, характеризующееся:

1. Возвратной фебрильной лихорадкой
2. Афтозным стоматитом
3. Шейным лимфаденитом
4. Фарингитом
5. Головной болью со рвотой
6. Асимптомными периодами
7. Нормальным ростом и развитием.

Эпизоды PFAPA длятся 4,8 дня и повторяются каждые 28 дней с максимальной температурой 41°C.

С взрослением, эпизоды повторяются реже.

Characteristic	Value
<b>Demographic</b>	
Age (yr) - median (IQR)	5.2 (3.6 - 6.7)
Age at onset (yr) - median (IQR)	1.1 (0.6 - 3.4)
Sex - number (%)	
Female	8 (38)
Male	13 (62)
Ethnicity - number (%)	
Caucasian	21 (100)
<b>Clinical Features of Attacks</b>	
Duration (d) - median (IQR)	4.5 (3.2 - 5)
Frequency (d) - median (IQR)	28 (22.7 - 29.5)
Maximum temperature - °C (IQR)	40.8 (40.6 - 41.1)
<b>Associated Features with Fever – number (%)</b>	
Aphthous stomatitis	13 (62)
Pharyngitis	18 (86)
Cervical lymphadenopathy	21 (100)
Abdominal pain	12 (57)
Diarrhea	2 (10)
Nausea/Vomiting	8 (38)
Loss of appetite	20 (95)
Myalgia	12 (57)
Arthralgia	6 (29)
Rash	2 (10)
Pleurisy	1 (5)
Ocular	1 (5)

# Частота встречаемости, у пациентов с РФАРА

	Marshall et al. 1987 [1]	Thomas et al. 1999 [6]	Feder and Salazar 2010 [7]	Hofer et al. 2014 [9]
Onset <5 years (%)	100	100	83	90
Fever onset <b>Внезапное</b>	Abrupt	NR	NR	NR
Episode frequency <b>начало</b>	4–6 weeks	NR	More than 6 episodes, every 2–8 weeks	4 weeks
Episode periodicity	Regular	Regular	Regular	Regular
Episode duration (days)	~5	~5	≤10	~4
<i>Symptom reported in cohort (%)</i>				
Constitutional symptoms (≥1)	100	100	100	82
Aphthous stomatitis	83	70	38	57
Pharyngitis	75	72	85	90
Cervical adenitis	67	88	62	78
Asymptomatic intervals	100	100	100	100
Exclusion of URI	100	85	NR	NR
Exclusion of CN	100	ICT	NR	NR
Benign course <b>Благоприятный исход</b>	100	100	100	100
Response to corticosteroids	100	100	100	95
Normal growth and development	100	100	100	NR
Elevated acute phase reactants during episodes	100	ICT	ICT	100

NR not reported; URI upper respiratory infection; CN cyclic neutropenia; ICT incomplete testing

Edwards, K. M., & Hofer, M. (2019). *Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. Textbook of Autoinflammation, 541–561.*

# Характеристика

Cochard et al. сообщали, что 57% пациентов имели положительный семейный анамнез по поводу рецидивирующей лихорадки или РГАРА (в основном родители или братья и сестры) по сравнению с контрольной группой (0%).

Недавние серии показывают, что от 10 до 78% пациентов с РГАРА имеют членов семьи с рецидивирующей лихорадкой.

Выдвинута гипотеза о аутосомно-доминантном типе наследования РГАРА.

# Ген PAPA

Скрининг мутаций в MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3, AIM2 и NOD2 / CARD15 в популяциях из Японии, Израиля, Турции, Италии, Словении и Швейцарии не всегда показал более высокую распространённость вариантов в этих генах по сравнению с контролем.

Недавно Cheung et al. сообщили, что почти 14% пациентов в их выборке из 82 неродственных пациентов с PAPA имели мутацию со сдвигом рамки в CARD8, в то время как это было замечено только у 3,2% здоровых в контрольной группе.

# Частота распространения

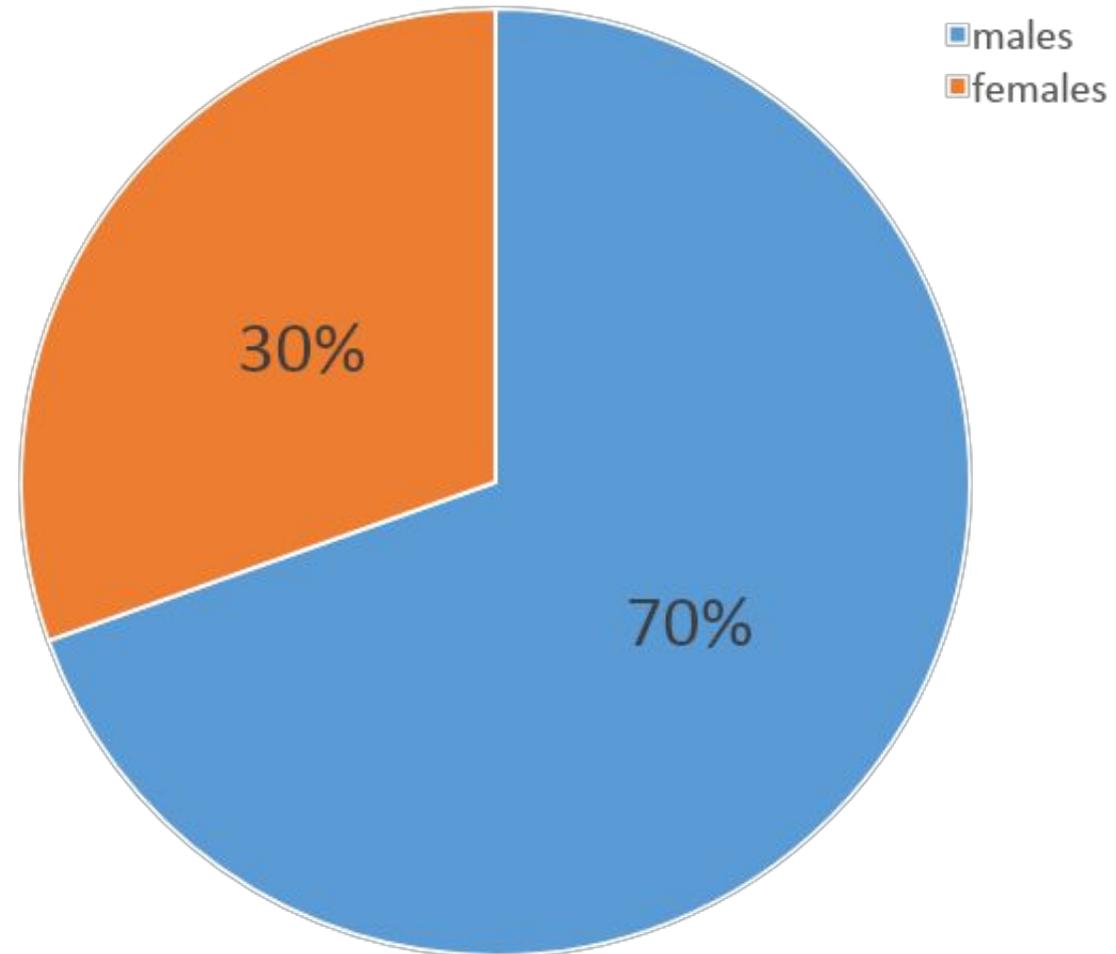
Единственное популяционное исследование было проведено в 2013 году в Норвегии, охват составил 46 детей.

Расчётная частота составляла 2,3 случая на 10 000 детей до 5 лет.

Средний возраст начала = 11 мес

Средний возраст разрешения = 52,1 мес

Заболеваемость PFAPA, по полам



# Современные методы диагностики

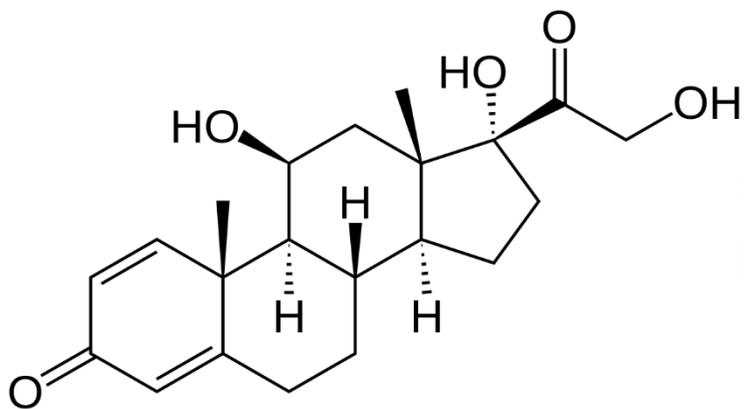
Диагностика проводится клинически, путём исключения:

1. Семейной средиземноморской лихорадки
2. Семейной Ирландской лихорадки
3. Гиперглобулинемии D
4. Циклической нейтропении
5. Болезни Бехчета
6. Кори, ОРВИ
7. Другие бактериальные и вирусные заболевания

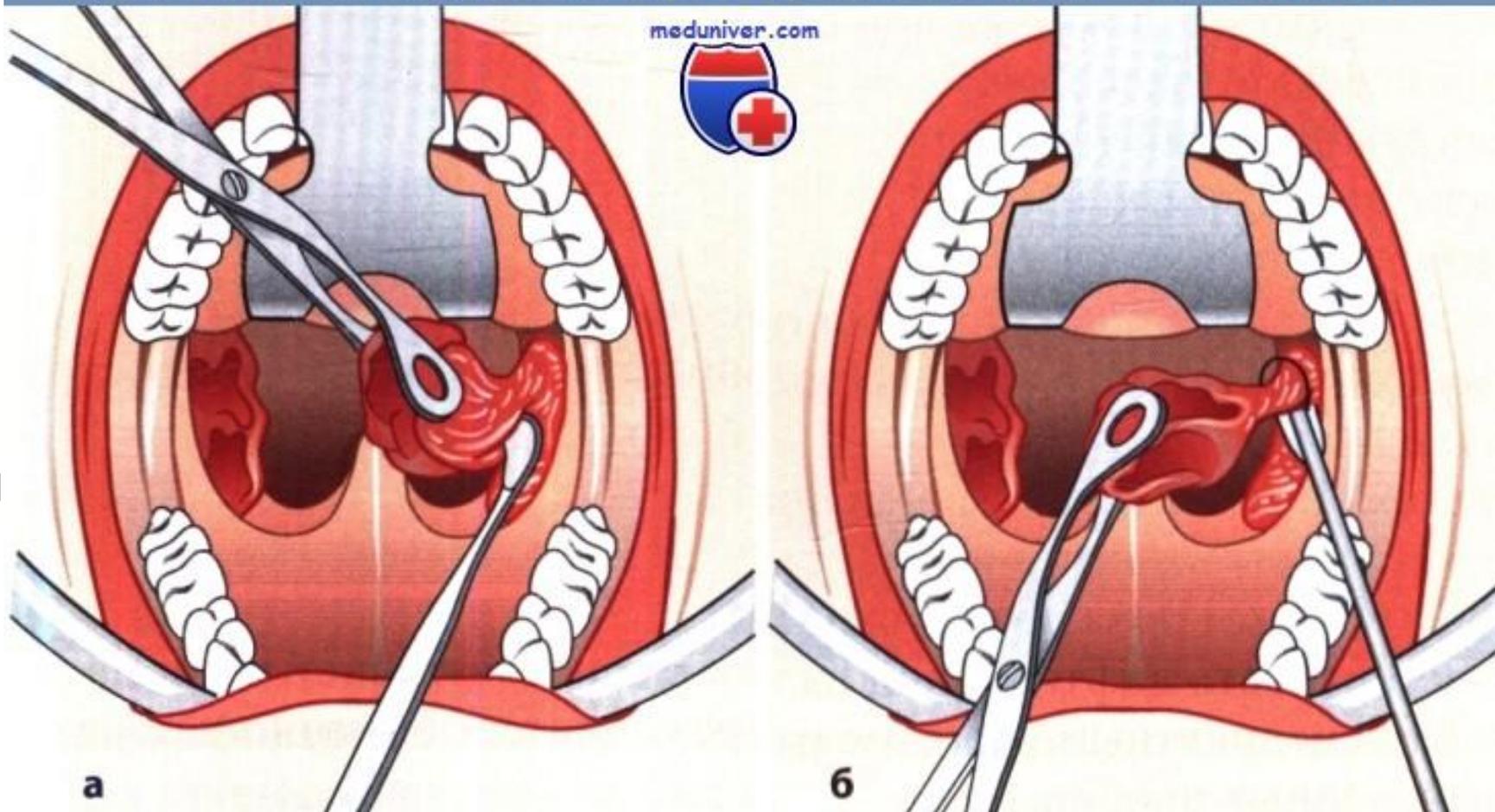
Анализируются: посев из носоглотки, рентгенограмма грудной клетки, общие анализы крови, уровень иммуноглобулинов и комплемента, субтипы IgD, IgG, антинуклеарный фактор, антитела к некоторым возбудителям.

# Современные методы лечения

1. Тонзиллэктомия
2. Введение кортикостероидов (преднизолон)
3. Введение иммуномодулятора (цитотимин)



## Удаление миндалин при хроническом тонзиллите



**Fig. 30.4** Algorithm for the treatment of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome

