

Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (синдром Маршалла)

В.К.Таточенко, А.М.Федоров, М.Д.Бакрадзе, А.С.Николаев, Л.П.Степаненкова,
И.Л.Митюшин, Е.В.Чигибаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье приводятся данные литературы и анализ 8 собственных наблюдений синдрома, описанного в 1987 г. G.S.Marshall с соавт. Синдром характеризуется периодической (1 раз в 3–5 недель) лихорадкой, сопровождающейся афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом; по первым буквам симптомокомплекса (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) он был назван авторами «PFAPA-синдромом». Температура во время приступа повышается до 39–40°C, она сопровождается рядом общих нарушений, но наиболее характерно увеличение лимфоузла на шее (до 3–5 см), воспаление миндалин, часто с выпотом, единичные афты на слизистой рта. Заболевание доброкачественное, приступы повторяются в течение 4–8 лет и проходят бесследно. Введение кортикостероидов в начале приступа быстро его купирует.

Ключевые слова: синдром Маршалла, лихорадка, стоматит, периодическая лихорадка, фарингит, лимфаденит, дети

Syndrome of intermittent fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome)

V.K.Tatochenko, A.M.Fyodorov, M.D.Bakradze, A.S.Nikolaev, L.P.Stepanenkova,
I.L.Mityushin, E.V.Chigibaeva

Scientific Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors present herein the literature data and an analysis of eight own observations of the syndrome first described by G.S.Marshall et al. in 1987. This syndrome is characterized by intermittent (once in 3 to 5 weeks) fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis: the authors called it «PFAPA syndrome» abbreviated from the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis). The body temperature during an attack is known to elevate up to 39–40°C, accompanied by a series of systemic disorders, however, the most characteristic features are the enlargement of the cervical lymph node (up to 3–5 cm), inflammation of tonsils, often with exudates, single aphthae on the oral mucosa. The disease is benign, with the seizures recurring for 4–8 years, to disappear without traces. An attack is rapidly arrested by an early administration of corticosteroids.

Key words: Marshall syndrome, fever, stomatitis, periodic fever, pharyngitis, lymphadenitis, children

В 1987 г. появилось описание 12 наблюдений своеобразного синдрома – периодической лихорадки, сопровождающейся афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом [1]. По первым буквам симптомокомплекса (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) он был назван авторами «PFAPA-синдромом» [2]. В ряде франкоязычных статей заболевание называют синдромом Маршалла [3, 4]. Этот термин наиболее подходит для русскоязычной литературы, поскольку возможный перевод аббревиатуры (например,

ПЛАТА) вряд ли уместен, поскольку лишь запутает читателя.

В последующие годы появились описания десятков подобных случаев другими авторами, так что говорить о редкости синдрома вряд ли можно [5, 6]. Ретроспективный анализ во Франции выявил 22 подобных больных [3]. Наибольшая серия наблюдений – 94 – опубликована авторами синдрома [7].

За последние 3 года мы наблюдали 8 детей с этим синдромом, пока не нашедшим отражения в нашей литературе.

Целью настоящей работы является описание собственных наблюдений в сопоставлении с данными литературы.

Характеристика больных

Среди заболевших преобладают мальчики, из 8 наблюдавшихся нами больных было 4 мальчика. В литературе се-

Для корреспонденции:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель диагностического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Телефон: (095) 134-2311

Статья поступила 17.05.2003 г., принята к печати 01.08.2003 г.

мейные случаи синдрома не описаны, но мы наблюдали ребенка, старший брат которого имел в возрасте 5–8 лет периодические (1–2 раза в месяц) подъемы температуры до фебрильных цифр, сопровождавшиеся увеличением подчелюстных лимфоузлов и тонзиллитом; к моменту заболевания младшего брата ему было 10 лет, он был полностью здоров. Каких-либо национальных или расовых особенностей синдром не имеет, среди наших больных были дети разных национальностей.

Заболевание чаще всего начинается в возрасте 3–5 лет (средний возраст – 2,8–5,1 лет) [3–7]. У 6 из 8 наблюдавшихся нами больных приступы гипертермии начались также в возрасте 2–5 лет; у одного ребенка приступы начались на 2-м году жизни, а у девочки 8 лет – лишь за 7 месяцев до обращения к нам.

Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью возникновения приступов высокой лихорадки, которые повторяются с большой регулярностью – чаще всего каждые 3–7 недель. Реже интервалы составляют 2 или более 7 недель. По данным авторов синдрома, средний интервал между приступами в начале заболевания составляет 28,2 дня, в год больной переносит в среднем 11,5 приступов [7]. Указываются и более длительные интервалы: по данным 30 наблюдений, они составляют – 3,2 + 2,4 месяца, по данным французских авторов – 66 дней [3, 6]. В нашей серии наблюдений интервалы составляли в среднем около 1 месяца, реже 2–3 месяца. Различия в длительности свободного интервала, вероятно, связаны и с тем, что со временем они имеют тенденцию удлиняться.

Средний срок между первым и последним эпизодом (то есть общая длительность манифестного заболевания) составляет 3 года 7 мес. $\pm$ 3,5 года [6]. В большинстве случаев эпизоды повторяются в течение 4–8 лет. Характерно, что несмотря на такое хроническое течение, по окончании эпизодов каких-либо остаточных изменений не остается, рост и развитие детей не нарушается [8]. Из наблюдавшихся нами больных эпизоды прекратились у одного ребенка через 3 года после их появления в возрасте 6 лет.

Клинические проявления

Лихорадка во время приступа обычно превышает 39,5°C и даже 40°C достигая иногда 40,5°C. Применение жаропонижающих дает лишь временный эффект. Повышению температуры часто предшествует короткий период недомогания, она сопровождается общими нарушениями – раздражимостью, разбитостью. У 1/4 детей наблюдается озноб, у 60% – головная боль, у 11–49% – артралгии [3, 9]. Боли в животе, обычно неинтенсивные, отмечены у половины детей, у 1/5 – рвота, мы наблюдали выраженные боли в животе у 1 ребенка 3 лет, потребовавшие дифференциальной диагностики с периодической болезнью [6]. Катаральный синдром (насморк, кашель, конъюнктивит) отмечается у отдельных детей, бактериальная инфекция, как правило, не выявляется. Также не отмечено развитие дизурических симптомов, неврологических расстройств. В целом, как отмечает большинство авторов, дети переносят приступы без выраженных расстройств общего состояния. Эти данные полностью подтверждаются нашими наблюдениями

Лихорадочный эпизод обычно длится 3–5 дней (в среднем $4,9 \pm 1,4$ дня, у 1 из наблюдавшихся нами детей фебрильная температура держалась 2 дня [6]. В промежутках между эпизодами ребенок чувствует себя хорошо.

Давший название синдрому набор признаков наблюдается далеко не у всех больных. В большой серии наблюдений авторы синдрома выявляли чаще всего (в 88%) шейную аденопатию [7]. При этом шейные узлы увеличиваются до 4–5 см, при пальпации они тестоватые, слегка чувствительны. Увеличенные узлы становятся видимыми, что обычно беспокоит родителей и является основной жалобой (у 5 из 8 наших детей). По окончании эпизода они быстро – за несколько дней – сокращаются и становятся невидимыми. Другие группы лимфоузлов не изменяются.

Фарингит (по российской номенклатуре тонзиллит), сопровождающий температурный эпизод, наблюдается также с большим постоянством (70–77%), причем одни авторы описывают преобладание нетяжелых катаральных форм, другие подчеркивают наличие выпота и наложений [7, 9]. Повторные эпизоды тонзиллита с увеличением шейных лимфоузлов, по видимому, еще до описания синдрома, являлись поводом для тонзиллэктомии. Так, греческие авторы среди 40 детей, подвергнутых тонзиллэктомии, выявили 15 с достаточно типичной картиной синдрома Маршалла [10]. Американские отоларингологи из 117 тонзиллэктомизированных детей ретроспективно выявили 22 (19%) с рецидивирующим тонзиллитом, из них 5 с полной картиной синдрома Маршалла [11]. У всех наблюдавшихся нами детей лихорадочные эпизоды сопровождались гиперемией зева и миндалин, у 7 из 8 детей можно было говорить о тонзиллите, из них у 4 с наличием выпота, либо видимого на поверхности, либо скрытого в ретротонзиллярных карманах; у одной девочки 4 лет налет имел вид беловатых нитей, образовывавших сеточку на миндалинах. По окончании эпизода изменения миндалин быстро проходят и в спокойном периоде не выявляются.

Менее постоянно развитие афтозного стоматита, который выявляется с частотой от 70% до 33% случаев [7, 10]. Эти различия могут быть связаны с тем, что афты чаще всего бывают единичными, не сгруппированными, что затрудняет их выявление, особенно у маленьких детей. В наших наблюдениях появление афт при каждом эпизоде наблюдалось у 1 ребенка, не при всех эпизодах – у 2.

Во время фебрильного эпизода может наблюдаться умеренный лейкоцитоз (порядка 11–15 $\cdot 10^9$, повышение СОЭ (до 30–40 мм/час), повышение уровня С-реактивного белка (до 100 мг/л); эти сдвиги быстро нормализуются. Несмотря на тщательное и подробное исследование иммунологических и биохимических параметров, ни нам, ни другим исследователям каких-либо специфических изменений выявить пока не удалось. Некоторые авторы отмечают умеренное повышение уровня IgA (до 300 мг/л), мы, однако, не можем подтвердить это наблюдение [4]. Вирусологическое и бактериологическое исследования обычно не дают каких-либо характерных результатов.

Этиология

Причины лихорадочных приступов при синдроме Маршалла остаются неясными, несмотря на поиски этиологи-

ческих факторов или особых патогенетических механизмов. Есть предположение об активации некой латентной вирусной инфекции [9]. Эффективность тонзиллэктомии (см. ниже) может указывать на роль миндалин. Обсуждается и аутоиммунный механизм развития заболевания, тем более, что кортикостероидные препараты дают быстрый эффект [7].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Достаточно однообразная картина синдрома позволяет наметить четкие критерии его клинической диагностики (табл.), при этом, естественно, предполагается исключение других возможных причин периодического синдрома. Нам представляется все-таки наиболее характерным сочетание периодической лихорадки с шейной аденопатией.

Если не считать повторных респираторно-вирусных инфекций, которые отличает наличие катара, синдром Маршалла следует прежде всего дифференцировать с хроническим тонзиллитом, протекающим с частыми обострениями. Как показано выше, такие дети составляют достаточно высокий процент среди больных, подвергаемых тонзиллэктомии по поводу «рецидивирующего фарингита». Отличить эти 2 формы помогает характерная для синдрома Маршалла цикличность, своеобразие реакции лимфоузлов, наличие афт и отсутствие эффекта от антибиотиков. Сообщения о высокой эффективности тонзиллэктомии при синдроме Маршалла позволяет в сомнительных случаях прибегать к этой операции.

Синдром Маршалла следует дифференцировать и с циклической нейтропенией, также являющейся причиной периодической лихорадки. Вопрос решает определение числа лейкоцитов (во время эпизода и в последующие 2–3 недели), нормальное их число исключает этот диагноз, против него также говорит отсутствие бактериальных инфекционных очагов.

Сложность может представить дифференциальная диагностика синдрома Маршалла с семейной средиземноморской лихорадкой, более известной в России как периодическая болезнь. Регулярные фебрильные эпизоды последней сопровождаются полисерозитом с сильными болями в животе. До последнего времени не было специфических маркеров периодической болезни (кроме определения миелопероксидазы в клетках белой крови, взятых на высоте приступа); в настоящее время открыт ген этой болезни (MEFV на коротком плече 16-й хромосомы) и идентифицировано 3 его мутации, ответственные за изменения белка пирина (маренострина), что позволяет проводить ге-

нетический анализ [12]. В качестве возможной причины периодической лихорадки указывается гипер-IgD-синдром – наследственное заболевание, связанное с мутацией гена, кодирующего мавалонат киназу. Заболевание обычно начинается на первом году жизни, приступы лихорадки, нередко возникающие после введения вакцин, длятся 3–7 дней и сопровождаются шейной лимфаденопатией, диареей, часто сыпью и выраженным повышением СОЭ и лейкоцитозом. Уровень IgD обычно выше 100 Ед/л., повышается и уровень IgA [13].

Еще одно редкое заболевание может иметь сходные проявления – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО), известный под аббревиатурой TRAPS. Это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией гена рецептора 1 ФНО. Оно проявляется периодическими эпизодами повышения температуры с локализованными мышечными болями и напряжением, с выраженным повышением СОЭ и лейкоцитозом. Иногда присоединяются конъюнктивит, плевральный выпот, артралгии, отеки, сыпь [13]. Диагноз решает обнаружение крайне низкого уровня растворимого рецептора ФНО в крови. Для лечения используют Этанерцепт (антагонист ФНО- α).

Терапия

Парацетамол, ибупрофен, колхицин не дают стойких результатов. Авторы, описавшие синдром, показали, что тонзиллэктомия прекращает рецидивирование в 77% случаев [8], о хорошем эффекте говорят и другие авторы [10]. Однако ретроспективный анализ во Франции выявил, что тонзиллэктомия дает эффект лишь в 17% случаях [3].

Предложение использовать для лечения циметидин для лечения синдрома Маршалла основывается на его способности блокировать H₂-рецепторы на Т-супрессорах, стимулировать продукцию IL-10 и подавлять – IL-12, что способствует восстановлению баланса между Т-хелперами 1-го и 2-го типа. Эта терапия способствовала удлинению ремиссий у 3/4 больных в небольшой серии наблюдений, но на большом материале эти данные не подтвердились [3].

Все авторы указывают, что применение стероидов (преднизолон 2 мг/кг однократно) или в течение 2–3 дней в уменьшающейся дозе приводит к быстрой нормализации температуры, хотя и не предотвращает рецидивов; есть мнение, что под влиянием стероидов длительность ремиссий может сокращаться. Тем не менее именно стероиды сейчас рассматриваются как терапия выбора [3, 5, 8, 9].

В наших наблюдениях циметидин был испробован у одного больного без эффекта. Вопрос о тонзиллэктомии был поставлен у 2 детей, но отоларингологи не нашли достаточных оснований для ее производства ввиду отсутствия рубцовых изменений миндалин, постоянного гнойного содержимого, длительного увеличения и уплотнения лимфоузлов. Использование кортикостероидов (преднизолон 1,5/2,2 мг/кг внутрь или эквивалентная доза дексаметазона в/м) у 6 больных, прослеженных до очередного приступа, приводило к быстрому (за 2–4 часа) купированию приступа, что вполне удовлетворяло родителей. Приступы прекратились у 1 ребенка через 3 года от начала болезни в возрасте 8 лет, остальные дети находятся под наблюдением.

Таблица. Критерии диагностики синдрома Маршалла у детей [8]

1. Периодические эпизоды лихорадки с регулярными интервалами, начавшиеся в возрасте до 5 лет
2. Симптомы общих нарушений в отсутствие признаков ОРЗ + один из ниже следующих клинических признаков:
 - а) Афтозный стоматит
 - б) Шейный аденит
 - в) Тонзиллит (фарингит)
3. Хотя бы один из маркеров острого воспалительного процесса во время фебрильного эпизода:
 - а) лейкоцитоз
 - б) повышение СОЭ
4. Полное отсутствие симптомов между фебрильными эпизодами
5. Нормальный рост и развитие ребенка

Заключение

Как данные литературы, так и наши наблюдения позволяют рассматривать синдром Маршалла как неинфекционное лихорадочное заболевание с высокой периодичностью острых эпизодов. Постановка этого диагноза позволяет быстро справляться с острыми эпизодами, а доброкачественность заболевания, при отсутствии других показаний, позволяет избавить ребенка от тонзиллэктомии.

Литература

1. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Louton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Ped. 1987; 110(1): 43–6.
2. Marshall G.S., Edwards K.M., Louton A.R. PFAPA syndrome [letter]. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 658–9.
3. Ovetchkine P., Bry M.L., Reinert P., et al. Syndrome de Marshall: resultats de la enquete nationale retrospective. Arch. Pediatr. 2000; 7 (S.3): p. 578–592s.
4. Pilet P., Ansoborlo S., Carrere A., et al. (P)FAPA syndrome: interet de cimetidine. Arch Pediatr 2000; 7(1): 54–7.
5. Padeh S., Breznjak N., Zemer D., et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome: clinical characteristics and outcome. J Ped 1999; 135: 98–101
6. Lee W.I.; Yang M.H.; Lee K.F., et al. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). Clin Rheumatol 1999; 18(3): 207–3.
7. Thomas K.T., Feder H.M., Louton A.R., Edwards K.M. Periodic fever syndrome in children. J Ped 1999; 135: 15–21.
8. Thomas K.T., Edwards K.M. Periodic fever syndrome. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(1): 68–9.
9. Hayem F. Les fiebres periodique. Arch Pediatr 2002; 9(6): 638–43.
10. Galanakis E., Papadakis C.E., Giannoussi E., et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch Dis Child 2002; 86(6): 434–5.
11. Dahn K.A., Glode M.P., Chan K.H. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(9): 1146–9.
12. Delpech M. Des mecanismes au traitement: la maldie periodique. Arch Pediatr 1999; 6(S1): 425.
13. Drenth J.P.H. van der Meer J.W.M. Hereditary periodic fever. N Engl J Med 2001; 345: 1748–57

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

17-й конгресс Европейского колледжа нейропсихофармакологии
17th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology
9–13 октября 2004 г.
Стокгольм, Швеция
Оргкомитет: European College of Neuropsychopharmacology
E-mail: secretariat@ecnp.nl

7-й Международный конгресс по эндокринным расстройствам
The 7th International Congress on Endocrine Disorders
10–12 октября 2004 г.
Тегеран, Иран
Оргкомитет: Dr.Haghani
Телефон: 98-212-409-301
Факс: 98-212-402-463
E-mail: iced@erc-iran.com

11-й Международный симпозиум по стафилококковым и стрептококковым инфекциям
11th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections
24–27 октября 2004 г.
Charleston, США
Оргкомитет: John Nelson
Телефон: 212-877-8533
Факс: 917-441-0413
E-mail: jnelson@ue4u.com

29-й конгресс Европейского общества медицинских онкологов (ESMO)
29th ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress
29 октября – 2 ноября 2004 г.
Вена, Австрия
Оргкомитет: ESMO Congress Secretariat,
Via La Santa 7, CH-6962, Viganella-Lugano, Switzerland
Телефон: 41-919-731-919
Факс: 41-919-731-918
E-mail: alessia@esmo.org / chatrina@esmo.org

Ортопедия и спортивная медицина
Orthopedics/Sports Medicine
30 октября – 7 ноября 2004 г.
Сан-Диего, США
Оргкомитет: CME Cruise Coordinator
Телефон: 800-422-0711
Факс: 727-527-3228
E-mail: sandra@continuingeducation.net

4-й Международный конгресс по аутоиммунным заболеваниям
4th International Congress on Autoimmunity
3–7 ноября 2004 г.
Будапешт, Венгрия
Оргкомитет: The Secretariat
Телефон: 41-229-080-488
Факс: 41-227-322-850
E-mail: autoim04@kenes.com

Детские инфекционные болезни
Pediatric Infectious Diseases
4–6 ноября 2004 г.
Кембридж, США
Оргкомитет: CME Office
Телефон: 617-384-8600
Факс: 617-384-8686
E-mail: hms-cme@hms.harvard.edu

4-я Европейская конференция по бронхиальной астме и аллергии у детей
4th European Conference on Paediatric Asthma & Allergy
22–23 ноября 2004 г.
Амстердам, Нидерланды
Оргкомитет: Tania Unsworth
Телефон: 44-2-075-016-747
Факс: 44-2-079-788-322
E-mail: tania@markallengroup.com