

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002201

儿童周期性发热综合征 17 例分析

余婷婷¹, 梁伟玲², 刘陈菁², 吴倩², 陈冠荣³, 刘宇隆³, 赵晓东¹, 毛华伟¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014;
2. 香港大学深圳医院儿科, 深圳 518053; 3. 香港大学儿童及青少年科学系, 香港 999077)

【摘要】目的:探讨儿童周期性发热综合征(periodic fever syndrome, PFS)的临床特点, 提高对该病的认识。**方法:**回顾性分析 2014 年 2 月至 2018 年 6 月在香港大学深圳医院就诊的 17 例儿童 PFS 临床资料、实验室检查、遗传学诊断。**结果:**11 例周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, PFAPA)患儿, 发热时长中位数 4.5 d, 每次发作的最高温度 40 ℃, 发作间隔时间中位数为 4 周。6 例家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)患儿, 发热时长中位数 3.25 d, 每次发作的最高温度 40 ℃, 发作间隔时间中位数为 4 周。PFAPA 患者 11 例有咽炎(100%)、7 例有颈部淋巴结炎(63.6%)、7 例有口腔溃疡(63.6%)、3 例有腹痛(27.3%)、1 例有皮疹(9.1%)。FMF 患者 2 例有腹痛(33.3%)、2 例有颈部淋巴结炎(33.3%)、2 例有口腔溃疡(33.3%)、2 例有咽炎(33.3%)。实验室检查示所有 PFS 患者发热期白细胞(white blood cell, WBC)、急相反应物质 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)升高, 而降钙素原(procalcitonin, PCT)正常, 微生物学检查、自身抗体检查阴性。基因检测示 11 例 PFAPA 患者中 4 例 *MEFV* 有一个位点突变, 6 例 FMF 患者中 *MEFV* 均有 2~3 个位点杂合突变。**结论:**临床表现为周期性发热, 伴咽炎、颈部淋巴结炎等症状, 实验室检查提示急相反应物 CRP、ESR 升高时, 需考虑 PFS。同时, 本研究也提出 PCT 可以辅助鉴别 PFS 和细菌感染。

【关键词】周期性发热; 周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征; 家族性地中海热; 临床特征

【中图分类号】R725.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-17

Periodic fever syndrome in children: an analysis of 17 cases

Yu Tingting¹, Liang Weiling², Liu Chenjing², Wu Qian², Chen Guanrong³,
Lau Yulung³, Zhao Xiaodong¹, Mao Huawei¹

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity; 2. Department of Pediatrics, The University of Hongkong-Shenzhen Hospital; 3. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, The University of Hongkong)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of periodic fever syndrome(PFS) in children and to improve the understanding of the disease. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data, laboratory examinations, and genetic diagnoses of 17 children with PFS who attended the University of Hongkong-Shenzhen Hospital from February 2014 to June 2018. **Results:** There were 11 and 6 children who were diagnosed with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome(PFA-PA) and familial Mediterranean fever(FMF), respectively. The median duration of fever episode, the highest temperature during each episode, and the median interval between episodes were 4.5 days, 40 ℃, and 4 weeks, respectively, for PFAPA, and 3.25 days, 40 ℃, and 4 weeks, respectively, for FMF. Among the patients with PFAPA, 11 (100%) had pharyngitis, 7 (63.6%) had cervical lymphadenitis, 7 (63.6%) had an oral ulcer, 3 (27.3%) had abdominal pain, and 1 (9.1%) had a rash. Among the patients with FMF, 2 (33.3%) had abdominal pain, 2 (33.3%) had cervical lymphadenitis, 2 (33.3%) had an oral ulcer, and 2 (33.3%) had pharyngitis. Laboratory examinations revealed

作者介绍: 余婷婷, Email: 601987318@qq.com,

研究方向: 原发性免疫缺陷病的诊断和治疗。

通信作者: 毛华伟, Email: maohwei@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81671626); 重庆医科大学附属儿童医院引进人才启动基金资助项目(编号: 4000026)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190603.1537.020.html>
(2019-06-04)

elevated levels of white blood cells(WBC), C-reactive protein(CRP), and erythrocyte sedimentation rate(ESR) but normal procalcitonin(PCT) and negative results of microbiological and autoantibody tests in all the patients with PFS during fever episode. Gene detection revealed 1 site mutation in the *MEFV* gene in 4 out of 11 patients with PFAPA and 2–3 site mutations in the *MEFV* gene in all the 6 patients with FMF. **Conclusion:** PFS should be considered in patients suffering from periodic fever along with symptoms such as pharyngitis and cervical lymphadenitis accompanied by elevated CRP and ESR as revealed by laboratory examinations. Meanwhile, this study suggests that PCT can assist the differential diagnosis between PFS and bacterial infection.

[Key words] periodic fever; periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome; familial Mediterranean fever; clinical features

根据国际免疫学会联合会关于原发性免疫缺陷病的分类,自身炎症性疾病(auto-inflammatory disorder, AID)是原发性免疫缺陷病九大类的第七类,一般不伴特异性 T 淋巴细胞和高滴度自身抗体的产生,由固有免疫失调所致。这一组疾病的共同特点是复发性的全身和器官特异性炎症^[1]。AID 包括 4 组疾病,即周期性发热、Cryopyrin 相关周期性综合征、肉芽肿性疾病及化脓性疾病^[2]。以发热为主要表现的疾病主要包括一组单基因疾病:家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)、甲羟戊酸激酶缺乏症、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征、Cryopyrin 相关周期性综合征及一种非单基因 AID,即周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征(periodic fever, aphthous stomatitis pharyngitis and adenopathy syndrome, PFAPA)^[3]。其中 PFAPA 是儿童时期周期性发热综合征(periodic fever syndrome, PFS)最常见的类型,FMF 是 PFS 中单基因突变中最常见的类型。由于 PFS 的诊断主要依靠临床资料,辅以基因检查,部分尚无特异性诊断标准,所以本研究旨在以 PFAPA、FMF 为代表分析 PFS 患者的临床资料,总结其临床特点,提高临床工作者对该病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将 2014 年 2 月至 2018 年 6 月就诊于香港大学深圳医院儿科并诊断为 PFS 疾病的患者作为研究对象。PFAPA 患者纳入标准:①规律性反复发热,起病年龄较早;②无上呼吸道感染的全身症状伴至少下列症状之一:阿弗他口炎、颈部淋巴结肿大、咽炎;③排除周期性中性粒细胞减少症;④发作

间期完全没有任何症状;⑤生长发育正常^[4]。FMF 患者纳入标准:出现以下 5 个标准中至少 2 个:发热、腹痛、胸痛、关节炎(每一项症状出现至少 3 次,每次持续 6~72 h)和家族史^[5]。

1.2 研究方法

收集所有纳入的 PFS 患者临床资料,包括年龄、性别、起病年龄、家族史、主要临床表现、实验室检查、遗传学诊断等,并进行分析。数据采用中位数(范围)的方法描述。

2 结果

2.1 PFS 患者一般资料

本组 17 例患者中,经诊断 11 例为 PFAPA,男女比例 3:8,起病年龄中位数 1 岁(6 个月至 6 岁),发热时长中位数 4.5 d(3~7 d),每次发作的最高温度 40 ℃(39.5~40 ℃),发作间隔时间中位数为 4 周(4~12 周)。家族史均阴性。6 例为 FMF(占 35.3%),男女比例 5:1,起病年龄中位数 2 岁 2 个月(6 个月至 5 岁 4 个月),发热时长中位数 3.25 d(1~8 d),每次发作的最高温度 40 ℃(39~41 ℃),发作间隔时间中位数为 4 周(2~8 周)。2 例患者(33.3%)有家族史。所有 PFS 患者发作间期情况正常。17 例患者的一般资料见表 1。

2.2 PFS 患者的临床表现

除周期性发热外,咽炎、颈部淋巴结炎和阿弗他口腔溃疡在 PFAPA 患者最多见。11 例 PFAPA 患者中 11 例出现咽炎(100%)、7 例出现颈部淋巴结炎(63.6%)、7 例出现口腔溃疡(63.6%)、3 例出现腹痛(27.3%)、1 例出现皮疹(9.1%),均无腹泻和关节痛的症状。其中第 2 位患者(patient 2, P2)在 2012 年外院行扁桃体切除术后仍有反复发热;P6 伴双手肿胀。6 例 FMF 患者中除发热外,2 例(33.3%)出现腹痛、2 例(33.3%)出现颈部淋巴结炎、2 例(33.3%)出现口腔溃疡、2 例(33.3%)出现咽炎,均无腹泻、关节痛和皮疹的症状。P12 间断伴结膜充血,曾在外院行扁桃体切除术后发热有所好转;P13 在 2015 年外院行扁桃体切除术后仍有反复发热。17 例患者均无呼吸道、胃肠道、泌尿道、神经系统感染症状。17 例患者诊断 PFS 前在外院均有使用抗生素病史,但发热及其他临床症状无好转。

2.3 PFS 患者的实验室检查

PFAPA、FMF 患者实验室检查显示,发热期白细胞(white blood cell,WBC)增高,尤中粒细胞绝对值(absolute neutrophil count,ANC)增高明显,淋巴细胞绝对值(absolute lymphocyte count,ALC)下降。急性时相反应物质如血沉(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)升高,细胞因子白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)也明显升高,而降钙素原(procalcitonin,PCT)在正常范围内。PFS 患者微生物学

检查阴性,如呼吸道病毒、EB 病毒、G 实验、咽拭子培养、血培养、尿培养均阴性;免疫功能五项、淋巴细胞亚群分类、抗可溶性抗原、抗核抗体、类风湿因子均正常。发热间期实验室检查基本正常。17 例患者发热期实验室检查见表 2。

2.4 PFS 患者基因检测

PFAPA 患者 P3、P4 未做 *MEFV* 基因检测,P1、P5-P8 *MEFV* 基因检测无突变,P2、P9-P11 *MEFV* 基因中 2 号外显子 c.442G>C(p.E148Q)杂合突变。FMF 患者 P12-P15 的 *MEFV* 基因均为 2~3 个位点杂合突变,P16、P17 未做基因

表 1 PFS 患者的一般资料及特点

患者	性别	起病年龄	家族史	发热时长(d)	发作间隔时间(周)	热峰(℃)	诊断
P1	女	6个月	-	3~5	4	40	PFAPA
P2	男	6岁	-	4~5	6~8	39.5	PFAPA
P3	女	4岁	-	3~5	8~12	40	PFAPA
P4	女	10个月	-	3~7	4	40.8	PFAPA
P5	女	6个月	-	3	4	40	PFAPA
P6	女	1岁	-	4~7	4	40	PFAPA
P7	女	9个月	-	3~5	4	40	PFAPA
P8	男	1岁	-	3~7	4	40	PFAPA
P9	男	4岁6个月	-	3	4	40	PFAPA
P10	女	10个月	-	4~5	4~8	40	PFAPA
P11	女	2岁	-	5~7	4	40	PFAPA
P12	男	3岁	-	7	4	40	FMF
P13	男	6个月	+	3	4~8	41	FMF
P14	女	5岁4个月	+	3	4	39	FMF
P15	男	8个月	-	1~2	2~4	40	FMF
P16	男	1岁5个月	-	5~8	4~8	40	FMF
P17	男	3岁	-	3~4	4	40	FMF

表 2 PFS 患者发热期实验室检查

患者	WBC ($\times 10^9$ 个/L)	ANC ($\times 10^9$ 个/L)	ALC ($\times 10^9$ 个/L)	ESR (mm/h,0~20)	CRP (mg/L,0~10)	PCT (ng/mL)	IL-6 (pg/mL, ≤ 5.9)	TNF- α (pg/mL, ≤ 8.1)	诊断
P1	9.41	7.90	0.96	N	21	0.2	20.7	14.2	PFAPA
P2	4.05	2.35	1.38	39	89.1	0.18	N	N	PFAPA
P3	9.30	6.64	2.22	31	33	0.11	N	N	PFAPA
P4	13.31	10.16	2.35	N	57	N	N	N	PFAPA
P6	9.66	7.72	1.65	21	106	0.12	N	N	PFAPA
P7	8.64	6.08	2.02	39	100	0.14	N	N	PFAPA
P9	6.72	4.61	1.58	42	61	0.26	N	N	PFAPA
P10	19.80	13.11	4.89	56	157	0.13	N	N	PFAPA
P11	11.90	6.90	4.33	90	103	0.11	N	N	PFAPA
P12	9.47	6.70	1.80	85	155.2	0.37	N	N	FMF
P13	12.40	8.35	3.07	28	29	0.06	N	N	FMF
P14	8.10	3.73	3.41	73	81	0.16	146	15.7	FMF
P15	7.06	4.15	2.06	21	10	N	N	N	FMF
P16	6.12	4.54	0.78	33	95	<0.05	29	25.4	FMF
P17	7.84	5.41	1.78	15	38	0.069	N	N	FMF

注:N 表示资料不详

检查。值得注意的是 P14 中 *MEFV* 基因包含 3 个突变位点, 其父亲包含 4 个突变位点。本研究中 *MEFV* 有 6 个突变位点, 分别为 2 号外显子 c.329T>C(p.L110P)、c.442G>C(p.E148Q)、c.605G>A(p.R202Q)、3 号外显子 c.1105C>T(p.P369S)、c.1223G>A(p.R408Q)、9 号外显子 c.1772T>C(p.I591T)。其中突变热点为 2 号外显子 c.442G>C(p.E148Q)、c.605G>A(p.R202Q)。8 例患者的基因突变信息见表 3。

2.5 PFS 患者的治疗和转归

PFAPA 患者在发热期间服用非甾体抗炎药控症, 随着年龄的增长, 在目前随访期间 8 例好转, 其发作频率减少, 转归好, 无不良后遗症; 1 例尚无明显好转, 继续随访; 2 例失访。FMF 患者使用秋水仙碱治疗, 发热期加用非甾体抗炎药, 随着年龄的增长, 在目前随访期间 4 例患者发作频率减少, 尿常规正常, 尚未见靶器官功能损害; 2 例失访。

表 3 PFS 患者的基因报告

患者	基因	是否突变	外显子	基因组位点	蛋白质位点	纯合 / 杂合	诊断
P2	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	PFAPA
P2父亲	<i>MEFV</i>	否					
P9	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	PFAPA
P9母亲	<i>MEFV</i>	否					
P10	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	PFAPA
P10父亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	
P10母亲	<i>MEFV</i>	否					
P11	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	PFAPA
P11父亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	
P11母亲	<i>MEFV</i>	否					
P12	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.329 T>C	p.L110P	杂合	FMF
			Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	
P12母亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	
P13	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.605G>A	p.R202Q	纯合	FMF
			Exon9	c.1772T>C	p.I591T	杂合	
P13父亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.605G>A	p.R202Q	杂合	
			Exon9	c.1772T>C	p.I591T	杂合	
P13母亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.605G>A	p.R202Q	杂合	
P14	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	FMF
			Exon3	c.1105C>T	p.P369S	杂合	
			Exon3	c.1223G>A	p.R408Q	杂合	
P14父亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.329 T>C	p.L110P	杂合	
			Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	纯合	
			Exon3	c.1105C>T	p.P369S	杂合	
			Exon3	c.1223G>A	p.R408Q	杂合	
P14母亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	
P15	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	FMF
			Exon2	c.605G>A	p.R202Q	杂合	
P15父亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	
			Exon2	c.605G>A	p.R202Q	杂合	
P15母亲	<i>MEFV</i>	是	Exon2	c.442 G>C	p.E148Q	杂合	

注: *MEFV* 基因, 版本号 NC_00016(Genomic DNA), NM_000243.2(mRNA)

3 讨论

PFS 是一种 AID, PFAPA 是 PFS 中最常见的类型, FMF 是单基因突变中 PFS 最常见的类型。本组 17 例 PFS 患者中有 11 例 PFAPA 患者, 6 例 FMF 患者。PFAPA 是多基因多因素引起的 PFS, 没有特异性的实验室和基因检测, 主要依靠临床诊断。表现为突然发生的周期性发热, 体温高于 39℃, 持续 3~6 d, 间隔 3~8 周后再次出现^[4]。应用最广泛的 PFAPA 的诊断标准是: ①规律性反复发热, 起病年龄较早; ②无上呼吸道感染的全身症状伴至少下列症状之一: 阿弗他口炎、颈部淋巴结肿大、咽炎; ③排除周期性中性粒细胞减少症; ④发作间期完全没有任何症状; ⑤生长发育正常^[4]。本组研究中患者起病年龄中位数为 1 岁, 11 例 (100%) 出现咽炎、7 例 (63.6%) 出现颈部淋巴结炎、7 例 (63.6%) 出现口腔溃疡、3 例 (27.3%) 出现腹痛、1 例 (9.1%) 出现皮疹。和文献报道的咽炎、颈部淋巴结肿大、阿弗他口炎三大症状一致, 且发生的频率为咽炎>颈部淋巴结肿大>阿弗他口炎。文献报道 PFAPA 病人起病年龄小于 5 岁占 90%^[6], 与本组研究 10 例 (90.9%) 小于 5 岁起病相符。FMF 也主要依靠临床诊断, 辅以基因检查。FMF 临床表现多样, 发热伴浆膜炎引起的疼痛是该疾病特征性的表现。FMF 应用较广的诊断标准是出现以下 5 个标准中至少 2 个: 发热、腹痛、胸痛、关节炎 (每一项症状出现至少 3 次, 每次持续 6~72 h) 和家族史^[5]。本组研究中 FMF 患者男孩较多, 起病年龄中位数为 2 岁 2 个月, 较 PFAPA 起病年龄大。由于 PFAPA 和 FMF 在 PFS 中常见, 故有以下几点帮助鉴别这 2 种疾病: ①PFAPA 呈现规律性的周期发作, 而 FMF 呈现随机发作; ②PFAPA 可出现腹痛, 但其疼痛剧烈程度不及 FMF 的腹痛; ③2 种疾病都可口腔溃疡表现, 在 FMF 中咽炎伴随颈部淋巴结炎较 PFAPA 少见; ④单剂激素对 FMF 无效; ⑤秋水仙碱对 FMF 有效, 但通常对 PFAPA 无效; ⑥关节炎、胸膜炎、丹毒样红斑仅见于 FMF^[7]。

PFS 实验室检查结果特点为白细胞数增高, 急性时相物质如血沉加速, CRP 增高; 细胞因子 IL-6、

TNF- α 明显升高, 而微生物培养始终阴性, 还常有扁桃体炎与极为显著的淋巴结炎, 在临床实践中常疑为反复细菌感染, 但任何抗生素治疗往往无效。同时患儿的生长 (包括体质量及身高) 始终正常^[8]。本组研究和文献报道相符。

本组研究显示, 虽然 PFS 患者发热期急相反应物质 CRP、ESR 升高, 但 PCT 在正常范围内。与本组研究相似, 国外文献也发现血清中 CRP 升高、PCT 处于正常范围^[9-10]。PCT 对于细菌引起的感染有较高的灵敏度和特异性, 本研究提出 PCT 能够作为重要的鉴别 PFS 和细菌感染的指标。根据 PCT 水平及改变情况指导抗生素的使用, 减少不必要的抗生素使用, 指导临床工作者合理用药。

PFS 的基因检查辅助诊断该类疾病。PFAPA 是多基因多因素的 PFS, 文献报道 PFAPA 有遗传易感性, 同时存在单基因 AID 涉及的基因如 *NLRP3*、*MEFV*、*TNFRSF1a*、*MVK* 的杂合突变^[3]。本研究中, PFAPA 有 4 例存在 *MEFV* 杂合变异体, 均为 c.442 G>C (p.E148Q)。PFAPA 病人存在杂合 *MEFV* 突变体基因时其发热的程度较轻, 同时发热持续时间较短^[11]; 而本组患者 4 例携带 *MEFV* 变异体基因的患者临床表现与其余 7 例无明显差异。*MEFV* 基因检测是 FMF 的特异性分子遗传学诊断。值得注意的是, P13 父亲、P14 父母、P15 父母虽存在 2~3 个 *MEFV* 变异位点但至今均无周期性发热表现, 而 P13 母亲 c.605G>A (R202Q) 曾有周期性发热的表现, 每月 1 次, 余不详。文献报道 E148Q 突变外显率较弱, 当纯合 E148Q 时 55% 无临床症状^[12], P12 母亲、P14 母亲、P15 母亲携带 E148Q 单个突变至今均无周期性发热的表现。FMF 的致病基因远比我们想象的复杂, 部分外显率和易变的表达可以帮助理解基因和表型的关系^[13]。尽管我们通常将其描述为以常染色体隐性方式遗传^[13], 但将近 25% 的病人仅有一个 *MEFV* 等位基因突变, 10%~20% 的 FMF 病人不携带 *MEFV* 突变^[14]。所以 FMF 诊断主要根据临床表现, 基因分析有助于对不典型临床表现的 FMF 病人进行诊断。在亚美尼亚人、阿拉伯人、犹太人和土耳其人中, FMF 的 *MEFV* 基因突变位点 V726A、M694V、M694I、M680I、E148Q 共占 74%^[12]。本研究

中最多的突变位点为 E148Q,提示不同地区之间变异位点存在差异。

PFAPA 的治疗方式有药物和手术治疗。药物包括激素、IL-1 阻滞剂、秋水仙碱,手术方式为扁桃体切除术^[1]。本组研究中患者均未使用激素治疗,而是使用非甾体抗炎药对症治疗。其中 1 例行扁桃体切除术后仍有反复发作。PFAPA 转归好,无后遗症。FMF 的治疗方式为秋水仙碱,不单退热,且可防止肾脏淀粉样变性所致的肾功能衰竭发展。秋水仙碱较耐受,副作用如肌痛、神经痛和白细胞减少等均较罕见,肝肾功能可受影响。发热期间除秋水仙碱外,还可使用非甾体抗炎药缓解症状。FMF 的预后取决于是否发生淀粉样变性,系统性淀粉样变性可致不可逆性肾损伤是 FMF 的主要死因,故应定期监测尿常规和肾功能^[8]。早期诊断治疗可明显改善预后。

本研究表明,对于临床表现为周期性发热伴咽炎、颈部淋巴结炎等症状,急相反应物质 CRP、ESR 及细胞因子 IL-6、TNF- α 升高,在排除感染、肿瘤、自身免疫病后需要考虑 PFS,可辅以基因检查。同时本组研究强调了 PCT 作为鉴别 PFS 和细菌感染性疾病的重要性。早期识别 PFS,对症治疗,减少不必要的治疗,有助于提高患者的生活质量及减少疾病后遗症的风险。

参 考 文 献

- [1] Ciccarelli F, Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 21(3):261-269.
- [2] Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142:w13602.
- [3] Hausmann JS, Dedeoglu F. Autoinflammatory diseases in pediatrics[J]. *Dermatol Clin*, 2013, 31(3):481-494.
- [4] Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children[J]. *J Pediatr*, 1999, 135(1):15-21.
- [5] Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood[J]. *Rheumatology*, 2009, 48(4):395-398.
- [6] Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(6):1125-1129.
- [7] Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, et al. The first international conference on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis syndrome[J]. *J Pediatr*, 2018, 193:265-274.
- [8] 谭 阳, 夏 经. 周期性发热综合征[J]. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(1):51-54.
- [9] Yazgan H, Keles E, Yazgan Z, et al. C-reactive protein and procalcitonin during febrile attacks in PFAPA syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(8):1145-1147.
- [10] Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(6):621-622.
- [11] Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome[J]. *Clin Dermatol*, 2016, 34(4):482-486.
- [12] Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2001, 9(7):473-483.
- [13] Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(6):1862-1866.
- [14] Ben-Zvi I, Herskovitz C, Kukuy O, et al. familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10:34.

(责任编辑:冉明会)