증 례

PFAPA (주기적발열, 아프타구내염, 인두염, 경부 림프절염) 증후군 1례

경희대학교 의과대학 소아과학교실

송준혁 · 홍선영 · 권영란 · 정성훈 · 차성호

A case of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome

Junhyuk Song, M.D., Sunyoung Hong, M.D., Younglan Kweon, M.D. Sunghoon Jung, M.D. and Sungho Cha, M.D.

Depatrment of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

The PFAPA syndrome is characterized by periodic fever, malaise, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis without long-term sequelae. It has been known as one of the cause of periodic fever in children. Because there is no specific laboratory findings, the diagnosis of PFAPA syndrome is not only made by exclusion of diseases which are related to the other causes of periodic fever, but also made by a careful history and characteristic clinical manifestations. The dramatic response to the single oral dose of corticosteroid is unique to this syndrome. The PFAPA syndrome tends to be resolved without any long-term adverse sequelae. We have reported a 3 year old boy who was diagnosed as having PFAPA syndrome by episodes of periodic fever for 3 months and by excluding other febrile diseases. He was treated with oral prednisolone and his symptoms had been improved dramatically. **(Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:194-198)**

Key Words : Periodic fever, PFAPA syndrome, Fever of unknown origin

서 론

1940년대에 Reimann은 주기적 발열(periodic fever)이 있는 환자에 대한 증례를 최초로 보고하였다[1]. 반복적, 주기적 발열에 대해 John 등은 발열의 원인이 되는 다른 의학적 질환이 없으면서 6개월 동안 최소 7일 이상의 간격으로 3차례 이상 발열이 있는 것으로 정의하였다[2].

주기적 발열을 보이는 질환에는 많은 원인들이 있는데, 여기서 보고하는 PFAPA 증후군 역시 주기적 발열의 원인이다[3, 4].

1987년 Marshall 등[5]이 일련의 임상 증상들(발열, 아프타구내염, 인두염, 경부 림프절염)을 보인 원인 불명의 주기적 발열을 보인 12명의 소아 환자를 처음 기술한 후, 1989년 이런 임상 증상들을 PFAPA 증후군으로 명명하였고[6], 최종적으로 주기적 발열, 아프타구내염, 인두염과 경부 림프절염 등의 증상을 PFAPA 증후군으로 정의하였다. 그러나 PFAPA 증후군을 확진할 수 있는 검사법이 없기 때문에 임상 증상만으로 진단하여야 하기 때문에 진단에 어려움이 있다. 또한 진단과 경과에 대해 잘 알려지지 않아서 불필요한 검사와 치료가 시행되는 경우가 흔하다.

본 증례는 주기적 발열을 보인 3세 남아에서 다른 원인들을 감별한 후 PFAPA 증후군으로 진단된 환자로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 염○○, 3세, 남아

책임저자 : 차성호, 경희대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)958-8279, Fax : 02)967-1382
E-mail : sunghocha@khu.ac.kr

주 소 : 1개월간 반복된 발열, 관절통

현병력 : 평소 건강하게 지내던 환아가 구강내 궤양과 인두통, 인두부 충혈(pharyngeal injection), 압통을 동반한 경부 림프절의 종창과 양측 무릎의 관절통과 함께 반복적 발열을 보여 본원에 입원하였다. 전신 발진은 없었고, 관절통은 있었지만 관절의 종창이나 압통은 없었다. 38℃ 이상의 발열이 내원 1개월 전부터 있었고 7-10일 정도의 간격으로 발생하였고 발열은 3-4일 정도 지속되었다. 내원 1개월 전부터 발열과 관절통을 주소로 내원하였다. 내원 3개월 전부터 오른쪽 엉덩관절의 통증을 호소하여 집근처 정형외과에서 윤활막염으로 진단받고 1주일간 약물 치료를 받은 후 증상이 호전되어 이후 별 문제없이 지냈었다. 내원 1개월 전부터는 양쪽 무릎 통증과 미열이 시작되었지만 집 근처 의원에서는 성장통이라 하여 특별한 조치 없이 지냈으나, 증상이 지속되고 발열도 있어서 내원 보름 전 가까운 병원을 방문하여 연소성 류마티스성관절염 가능성 하에 외래에서 치료를 시작하였다. 당시 병원에서 시행한 혈액 검사에서는 총 백혈구 수의 증가(15,880/mm^3 다핵구 51.4%)와 C-반응단백이 약간 상승한 소견(1.1 mg/dL)이외에는 특별한 이상 소견은 없었다. 이 후 외래 추적 관찰 동안에도 2일간 발열이 더 있었으며 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 복용에도 내원 7일전 다시 3일간 발열이 계속되어 메칠프레드니솔론을 복용하던 중 내원 4일전에는 오른쪽 겨드랑이에 만져지는 종괴를 발견하여 세침 검사를 시행하여 반응성 림프절염(reactive lymphadenitis)으로 진단 받았으나 이후에도 발열과 관절통 지속되어 반복적 발열 등에 대한 추가적 검사 및 치료 위해 외래 통해 입원하였다.

과거력 : 출생병력 상 특별한 문제 없었으며, 예방 접종은 스케줄에 따라 접종하였고, 예방 접종에 따른 이상반응은 없었다. 발달 사항은 정상이었다. 생후 5개월에 원인불명열로 본원에 입원하였으며 당시 시행한 검사상 AST 467 IU/L, ALT 760 IU/L여서 간염을 동반한 비특이적 바이러스성 감염으로 진단받고 입원 8일째에 면역글로불린(IVIG)을 정맥 주사받은 후 해열되어 퇴원한 과거력이 있었다.

가족력 : 아버지가 1997년에 폐결핵 진단을 받았고, 6개월간 약물 치료 후 완치되어 환아가 결핵에 노출된 적은 없었다.

진찰소견 : 입원 당시 활력 징후는 맥박수 108 회/분, 호흡수 24 회/분, 체온 37.7℃이였으며 의식은 명료하였다. 체중은 15 kg(50 백분위수)이였고, 신장은 96.6 cm (50 백분위수)이었다. 전신 상태는 양호하였다. 아래쪽 입술 내측에 열과 함께 자주 동반되는 0.5×0.5 cm 크기의 구강 내 궤양이 관찰되었다. 인두부 충혈 소견도 관찰되었다. 경부 림프절이 1.5×1.0 cm 크기로 오른쪽 귀 뒤쪽에서 촉지되었고 통증과 압통을 동반하고 있었다. 오른쪽 겨드랑이에서도 통증과 압통을 동반한 2.0×1.5 cm 크기의 림프절이 만져졌다. 내원 3개월 전에는 오른쪽 엉덩관절의 통증이 있었다가 내원 1개월 전부터는 양측 무릎에 관절통이 있었으나, 관절 부위의 종창이나 열감은 없었고 운동 제한이나 압통 역시 없었다. 내원 당시에는 관절통은 호전된 상태였으며 발열 시에만 간간히 아파하는 정도였다. 그 외의 다른 신체검사 소견은 정상이었다.

검사소견 : 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 총 백혈구 수 11,120/mm^3(다핵구 4.7 %), 혈색소 11.8 g/dL, 적혈구 용적 36.4%, 혈소판 335,000/mm^3이었다. 말초 혈액 도말 검사는 정상이었다. 생화학 검사에서 전해질 수치, AST/ALT, BUN/Cr 수치 역시 정상이었고, C-반응단백 1.2 mg/dL, 적혈구 침강 속도 36 min으로 약간 상승해 있었다. 소변 검사에서 특별한 이상 없었고 혈액, 소변, 대변 등 배양 검사에서도 모두 음성이었다.

발열 시기에 채취하여 실시한 C3, C4 수치 검사도 정상이었다(C3 140 mg/dL, C4 40.8 mg/dL, CH50 65 U/mL). 면역글로불린 검사도 정상 소견을 보였다(IgG 1,220 mg/L, IgA 132 mg/L, IgM 88.6 mg/L, IgE<17.6 mg/L). 류마티스 질환을 알아보기 위해 실시한 C-/P-ANCA, 항이중가닥 DNA항체(anti-DNA antibodies), 류마티스인자(rheumatoid factor) 검사에서도 모두 음성을 보였다. 내원 1달 전 타병원에서 실시한 항핵 항체(antinuclear antibodies)는 음성이었지만 본원에서 실시한 결과는 양성 핵소체(nucleolar)이었다. 거대세포바이러스(CMV) IgM, IgG 검사는 모두 음성이었다. 톡소포자충(toxoplasma) IgM, IgG 검사 역시 음성이었다. 엡스타인바바이러스(EBV)의 혈청학적(serologic marker) 검사 결과는 다음과 같이 과거 감염을 나타내고 있었다; viral capsid antigen(VCA) IgM(-) VCA IgG (+) early antigen(EA) DR IgM(-) Anti EA(-) 항엡스테인바바이러스 핵항원(Anti Ebstein-Barr nuclear antigen, EBNA)(+).

오른쪽 겨드랑이 림프절의 세침 흡인 검사 결과는 반응성 림프절염(reactive arthritis)이였다. 골수 세침 및 조직 검사는 시행하지 않았다.

구강 내 궤양으로 피부과 진료 의뢰하였으며 아프타

구강 궤양 외에 다른 특이 사항 없었고 조직 검사는 시행하지 않았다. 안과 진료 의뢰도 하였으며 눈꺼풀속말림 외에 다른 특이 사항 없었다.

방사선 소견 : 가슴과 복부 방사선 사진, 볼기뼈(관골)와 양측 무릎 방사선 사진에서 특별한 이상은 없었다. 뼈스캔이나 자기공명영상 검사는 시행하지 않았다.

치료 및 경과 : 입원 후 관찰에서 하루 2회 정도 발열이 계속되었다. 임상 증상과 다른 질환을 감별함으로써 환아를 PFAPA 증후군으로 진단하였다. 세균성 원인에 의한 발열 가능성으로 항생제를 사용하며 열을 조절하면서 보존적 치료 하였으나, 발열이 지속되어 입원 4일째에 프레드니솔론을 사용하였다(1 mg/kg/day). 프레드니솔론 사용 후에 열이 떨어졌고, 이후 더 이상의 발열은 없었고, 관절 통증과 구강 내 병변도 호전되어 입원 7일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 특별한 이상 없이 잘 지내다가 퇴원 20일 쯤 후 다시 40℃ 정도의 고열로 재입원하였다. 입원 시 신체검사에서는 특별한 이상 없었다. 입원 후 다시 프레드니솔론을 사용하고 열은 떨어졌고, 이후 더 이상의 발열이 없어 퇴원하였고 이후 4개월간 외래에서 추적 관찰하였고, 이후 더 이상의 발열은 없었으며 신체 발달상에서도 특별한 이상 없었다.

고 찰

1987년, Marshall은 주기적 고열의 발생과 아프타구내염, 인두염, 경부 림프절염을 특징으로 하는 12명의 환자군을 보고 하였다[5]. 1989년에 Thomas는 이런 증상들의 환자군을 PFAPA 증후군으로 명명하고[7] 94명의 환자군에 대한 임상적 특징을 연구 보고하였다. 국내에서는 2006년 소아과 학회에 PFAPA 증후군 1례가 증례 보고되었다[8].

PFAPA 증후군은 대개 5세 이하에서 시작한다. 주기적이고 반복적인 고열이 특징적으로 발생하고, 열은 39℃ 이상까지 오를 수 있으며 최소 7일 이상의 간격으로 반복적으로 발생하고 5일 정도 지속되는 양상을 보인다. 발열 외에 흔한 증상으로 인두염이 있고, 경부 림프절염, 아프타구내염 등도 발생한다. 이 외에도 복통, 두통, 근육통, 관절통, 구토, 간비종대 등의 증상도 있을 수 있다[9]. PFAPA 증후군은 특징적으로 발열과 발열사이의 기간에는 아무런 증상이 나타나지 않고 정상적 발달을 보인다[3, 4].

혈액 검사상 백혈구 수의 증가와 적혈구 침강속도의 증가 외에는 다른 이상 소견이 없다[3]. 또한, 세균, 바이러스, 진균 배양검사는 모두 음성을 나타낸다. 방사선학적 검사에서도 특별한 이상이 없다.

PFAPA 증후군은 혈액 검사에서 특이적 이상이 없기 때문에 임상증상에 기초하여 다른 질환들을 감별함으로써 진단된다. 1989년 진단 기준이 마련되었고, 10년 후 변화된 진단 기준이 제안되었다[3, 8](Table 1).

PFAPA 증후군의 원인과 병태생리학에 대해서는 아직 원인 불명인 상태이다. 가족 지중해열에서 보이는 가족 지중해열 유전자의 돌연변이와 같이 주기적 발열을 일으키는 몇몇 질환에서는 염색체 돌연변이가 원인이 되기도 한다[10]. 그러나 PFAPA 증후군에서 염색체 돌연변이의 명확한 증거는 없다[4, 10, 11]. 다만 PFAPA 증후군 환자에서 스테로이드 치료를 하고서 발열이 소실되는 것으로 보아 감염보다도 염증 반응에 의해 발생되는 것으로 여겨지고 있다[12].

PFAPA 증후군은 반복적 발열로 발현되는 다른 질환들과 감별함으로써 진단이 가능하다. 감별 질환으로는 연소 특발 관절염, 베체트병, 주기 호중구감소증, 가족 지중해열, Ig G 과면역글로불린혈증 등이 있다.

연소 특발 관절염은 관절염, 발열, 간비종대, 전신적 선병증 등의 증상이 나타난다. 발열은 예측 불가능하고 특징적으로 매일 한두 차례씩 고열이 올랐다 내렸다 하며, 수주에서 수개월 동안 지속된다. 몇몇 경우에는 빈혈, 아침 뻣뻣함, 발진 등의 증상도 나타날 수 있다. 본 증례는 주기적 발열이 수일간 지속되었으나 연소 특발

Table 1. Diagnostic criteria for PFAPA Syndrome[3]

Regularly recurring fevers with an early age of onset (<5 years of age)
Symptoms in the absence of upper respiratory tract infection with at least one of the following clnical signs :
Aphthous stomatitis
Cervical lymphadenitis
Pharngitis
Exclusion of cyclic neutropenia
Completely asmptomatic interval between episodes
Normal growth and development

관절염의 발열 양상과는 차이가 있었고, 관절통은 있었지만 관절 종창 등 관절염을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 그 외의 빈혈이나 발진 등 다른 증상도 없었다.

베체트병은 구강 내에 1-3 cm의 다양한 크기의 아프타 구강 궤양과 생식기 궤양 병변, 홍채선모체염, 활액막염 등의 증상이 나타난다. 이 외에도 결절 홍반, 혈전정맥염, 수막염 등의 증상도 나타날 수 있다. 발열은 대개 1주일 이상 지속되지만 PFAPA 증후군의 특징적인 주기적 발열은 나타나지 않는다. 본 증례는 아프타 구강 궤양은 있었지만 안과적 이상이나 윤활막염, 다른 피부 병변의 증상은 나타나지 않는 것으로 베체트병과 감별이 되었다.

주기 호중구감소증은 대개 생후 1세 이전에 발생하는데, 주기적 발열과 아프타궤양, 인두염, 림프절염 등의 증상이 나타나 PFAPA 증후군과 임상 증상이 비슷하다. 그러나 특징적으로 3주 정도 주기로 호중구수 감소가 나타난다. 발열은 감염에 의해 발생하고, 발열 기간 동안에는 단핵구증가가 관찰된다. 그러나 PFAPA 증후군에서는 호중구감소증이 나타나지 않는다. 본 증례에서는 주기적 발열, 아프타 구강 궤양, 인두염과 림프절병증 등의 증상이 관찰되었지만 수 차례 시행한 검사상 호중구감소증은 관찰되지 않았다.

가족 지중해열은 염색체 열성으로 유전되어 가족적 성향을 나타내므로 PFAPA 증후군과 쉽게 감별이 된다. 가족 지중해열에서는 2일 정도 짧게 지속되는 주기적 발열과 관절염, 복막염, 가슴막염 및 발진 등의 증상이 있다. 주로 아라비아인, 미국인, 유대인, 터키인에서 발생하고, 대개 소아기에 증상이 나타난다. 스테로이드 치료에 반응이 없다. 본 증례는 주기적 발열의 가족력이 없었고, 복막염, 가슴막염, 발진 등의 증상도 없었고, 스테로이드 치료에 잘 반응하였다.

IgD 과면역글로불린혈증 증후군은 1980년대에 처음 기술된 질환으로 신생아 시기부터 3-7일 정도 지속되는 수주에서 수개월 간격의 주기적 발열이 있으며 관절염, 경부선염, 두통, 오한, 반상 발진, 비종대 등의 증상이 나타난다. 혈액 검사상 혈청 IgA 상승과 함께 혈청 IgG의 상승이 관찰된다. 발열 기간 동안 실시한 소변 검사에서 메발론산이 증가하는데 이것은 PFAPA 증후군에서는 나타나지 않는 소견이다. 본 증례에서는 혈청 IgA는 정상이었으나, 혈청 IgG와 소변에서의 메발론산 검사는 시행 하지 않았다.

그 외에도 전신 홍반 루푸스는 원인 불명의 류마티스 질환으로, 자가 항원에 대한 자가 항체를 형성하여 신장, 혈구, 중추 신경 등의 표적 기관에 염증을 일으켜 특징적 나비모양 발진의 피부 병변, 골근육계 증상, 장막염, 신경계 증상, 신질환 등 다양한 증상이 나타나는 질환이다. 본 증례에서는 피부병변, 혈액학적 이상, 신경계 증상은 없었으며, 전신 홍반 루푸스에 특이하며 병의 활동성을 나타내는 항이중가닥DNA항체(anti-DNA antibodies) 검사는 음성이었다.

치료로 아세트아미노펜, 항생제, 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 등을 사용하였지만 일시적 해열 외에는 다른 효과는 없었다[13, 14]. 프레드니솔론을 투여함으로써(1-2 mg/kg/day) 증상이 즉각적으로 호전되었다. 그러나 프레드니솔론 치료를 한다고 하여도 재발을 막지는 못 한다[4]. 그리고 프레드니솔론에 대한 치료 반응이 PFAPA 증후군의 진단에 도움이 될 수도 있다. 프레드니솔론을 사용할 때는 발열 1-2일에는 1-2 mg/kg의 프레드니솔론을 투여하고 3-4일째에는 절반으로 감량하거나 혹은 투여를 중지하도록 한다[3].

시메티딘 치료와 편도 적출술이 증상 재발 등을 막기 위해 시행되기도 하는데, 몇몇 경우에서는 효과가 있었지만 그렇지 않은 경우도 있어 아직 치료에 추천되는 방법은 아니다[13, 15, 16].

PFAPA 증후군은 수 년간 증상이 계속될 수 있지만, 악성 종양, 자가 면역 질환, 만성 감염병 등 다른 휴유증을 남기지 않고 회복된다. 일반적으로 수년간 증상이 있은 후 환자의 약 40% 경우에서 자연적으로 증상이 호전된다. 성장과 발달 이상 역시 동반되지 않는다[4, 5, 14, 17].

원인을 알 수 없는 반복적 발열이 있을 때, PFAPA 증후군을 고려해 볼 필요가 있다. PFAPA 증후군은 자세한 병력 청취와 신체검사를 통해 앞서 기술한 반복적 발열을 보이는 다른 질환들을 감별 진단함으로써 진단할 수 있다. 따라서 이 질환의 임상 양상과 경과를 숙지함으로써 조기에 진단할 수 있고, 불필요한 검사와 치료를 줄일 수 있다[4, 13].

요 약

PFAPA 증후군은 주기적 발열과 아프타구내염, 인두염, 경부림프절염 등의 증상을 특징으로 하는 중후군으로 소아에서 발생하는 주기적 발열의 원인 중 하나이다. PFAPA 증후군은 원인과 병태생리가 아직 알려져 있지 않다. 그리고, 검사상 다른 특이적 이상이 없기 때문에 임상증상에 기초하여 다른 질환들을 감별함으로써 진단

할 수 있다. 현재까지 알려진 가장 효과적인 치료 방법은 프레드니솔론을 경구로 투여하는 것이다. 프레드니솔론을 경구 투여한 후 증상은 즉각적인 호전을 보인다. 대부분 장기적 합병증 없이 회복되고, 성장과 발달 역시 정상적인 경과를 밟는다. 저자들은 3 개월간 주기적 발열을 보였던 3세 남아에서 다른 질환들을 감별한 후 PFAPA 증후군의 진단 기준을 만족하여 프레드니솔론을 경구 투여 한 후 증세 호전을 보였던 PFAPA 증후군 1례를 보고한다.

References

1) Reimann HA. Periodic disease:a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239-44.
2) John CC, Glisdorf JR. Recurrent fever in children. Pediatr Infect Dis J 2002;21:1071-7.
3) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999;135:15-21.
4) Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999;135:98-101.
5) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and apthous stomatitis. J Pediatr 1987;110:43-6.
6) Feder HM Jr, Bialecki CA. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1989;8:186-7.
7) Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. Pediatr Infect Dis J 1989;8:658-9.
8) Chae JH, Hwang AR, Park SH, Suh BK. A case of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis,cervical adenitis) syndrome. Korean J Pediatr 2006;49:991-5.
9) Atas B, Caksen H, Arslan S, Tuncer O, Kirimi E, Odabas D. PFAPA syndrome mimicking familial Mediterranean fever:report of a Turkish child. J Emerg Med 2003;25:383-5.
10) Cazeneuve C, Genevieve D, Amselem S, Hentgen V, Hau I, Reinert P. MEFV gene analysis in PFAPA. J Pediatr 2003;143:140-1.
11) Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome-new clinical aspects revealed. Arch Dis Child 2006;91:981-4.
12) Condemi JJ. The autoimmune disease. JAMA 1992;268:2882-92.
13) Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1146-9.
14) Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, et al. PFAPA syndrome (pediatric fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). Clin Rheumatol 1999;18:207-13.
15) Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:318-21.
16) Materia E, Baglio G, Bellussi L, Marchisio P, Perietti L, Pallestrini E, et al. The clinical and organisational appropriateness of tonsillectomy and adenoidectomy-an Italian perspective. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69:497-500.
17) Feder HM Jr. Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis:a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000;12:253-6.
18) Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes: Approach of a Pediatric Infectious Diseases subspecialist. Pediatr Clin N Am 2005;52:811-35.